

## Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений

Проф., д.м.н. О.Ш. ОЙНОТКИНОВА\*, проф., д.м.н. Е.Л. НИКОНОВ, к.м.н. И.З. ГИОЕВА

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Несмотря на значительные успехи медицины, связанные с диагностикой и лечением атеросклероза, смертность от ассоциированных с ним заболеваний все еще остается на достаточно высоком уровне. Это стимулирует поиск все новых и новых мишней для терапевтического воздействия. С внедрением современных высокотехнологичных методов исследования становится ясно, что одним из перспективных направлений в терапии атеросклероза является воздействие на ассоциированные с кишечником этапы метаболизма липидов и собственно на кишечную микробиоту. Нарушение кишечной микрофлоры встречается у 90% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что основой холестеринового гомеостаза является энтерогепатическая циркуляция холестерина. Знание особенностей липидного метаболизма, начиная от всасывания в кишечнике, биосинтеза в печени и до выведения с желчью, позволяют осознать, какая важная роль в развитии дислипидемии отводится органам пищеварения.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, энтерогепатическая циркуляция, липидный обмен, дислипидемия.

### The role of microbiota in pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders

O.SH. OYNOTKINOVA, E.L. NIKONOV, I.Z. GIOEVA

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Despite the considerable advances in medicine related to the diagnostics and management of atherosclerosis, mortality from the associated diseases remains rather high. This stimulates the continual search for new targets for therapeutic intervention. It becomes increasingly clear with the advent of the novel modern high-tech research methods that one of the most promising directions in the therapy of atherosclerosis is the impact on the selected stages of intestinal lipid metabolism and on the intestinal microbiota. The pathological changes in the composition and function of intestinal microflora are known to occur in 90% of the patients suffering from cardiovascular diseases. It is known that a basic process underlying cholesterol homeostasis is enterohepatic cholesterol circulation. The knowledge of the specific features of lipid metabolism beginning from absorption in the intestine and liver biosynthesis up to excretion with bile, makes it possible to better understand the important role played by the digestive system in the development of dyslipidemia.

**Keywords:** intestinal microbiota, enterohepatic circulation, lipid metabolism, dyslipidemia.

Выделяют три основных аспекта патогенетических взаимодействий атеросклероза и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): 1) печеночный метаболизм холестерина; 2) роль тонкой кишки во всасывании холестерина, жирных кислот, рециркуляции желчных кислот (ЖК); 3) роль тонко- и толстокишечной микрофлоры.

Известно, что в регуляции липидного (холестеринового) обмена существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [1—3]. Холестерин, синтезируемый гепатоцитами, в составе ЖК поступает в кишечник, где вместе с холестерином пищи подвергается обработке ферментами поджелудочной железы. В дистальной части подвздошной кишки холестерин ресинтезируется и вс�ывается как в свободном виде, так и в составе хиломикронов.

В кровоток поступают также триглицериды, образовавшиеся в результате расщепления пищевых жиров. Холестерин и триглицериды в кровотоке находятся в составе липопротеидов, выполняющих транспортную функцию. Липопротеиды низкой плотности осуществляют транспорт холестерина и триглицеридов в периферическую клетку, липопротеиды высокой плотности переносят холестерин из клетки в печень для катаболизма [4].

Липидный состав крови всегда изменен на фоне глубоких микробиологических нарушений в кишечнике. Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта вмешиваются в холестериновый метаболизм, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток пациента, синтезирующие эндогенный холестерин. Так, бифидобактерии, ингибируя активность ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшают выход холе-

стерина из гепатоцитов. Некоторые штаммы кишечных стрептококков усиливают катаболизм холестерина в ЖК. Различные компоненты микробной клетки (эндотоксин, мурамилдипептиды, зимозан), интерферон- $\alpha$  и другие соединения микробного происхождения, синтез которых связан с микроорганизмами, способны индуцировать повышенный синтез холестерина в различных клетках организма человека, особенно у лиц, склонных к гиперхолестеринемии [3–5].

Клетки кишечника не только синтезируют холестерин, но и продуцируют соединения, регулирующие его синтез в печени. Эти соединения (преимущественно белковой природы) могут воздействовать на клеточный синтез холестерина как прямо, так и опосредованно, влияя на образование в печени ЖК. Вследствие этого снижение в просвете кишечника содержания холестерина и ЖК индуцирует образование различных гормонов, которые через энтерогепатическую циркуляцию стимулируют печеночный холестериногенез или превращение холестерина в другие биологически активные стерины, прежде всего в ЖК.

Кишечная микрофлора препятствует абсорбции холестерина из пищеварительного тракта. Изменение липидного состава крови всегда отмечается на фоне глубоких микроэкологических нарушений в кишечнике.

Патогенез гиперхолестеринемии с позиций микрофлоры представляется следующим образом. Нагрузка экзогенным холестерином превышает компенсаторные возможности регуляторных механизмов этого стерина в организме. Повышается синтез холестерина клетками органов и тканей хозяина, нарушается транзит экзо- и эндогенного холестерина по пищеварительному тракту и изменяется абсорбция холестерина и его производных из кишечника. Нарушаются трансформации холестерина в ЖК и стероидные гормоны, в неабсорбируемые формы нейтральных стеринов или деструкции стеринов до конечных продуктов. Все это сопровождается усиленным синтезом холестерина микроорганизмами хозяина и нарушением процессов включения холестерина в мембранны клеток организма и микроорганизмов [6, 7].

Снижение в просвете кишечного тракта холестерина и ЖК индуцирует образование особых веществ, которые через портальную циркуляцию стимулируют печеночный холестериногенез или превращение холестерина в другие биологически активные стерины, прежде всего ЖК. Многие кишечные бактерии активно деконъюгируют ЖК. Свободные ЖК уменьшают абсорбцию из кишечника холестерина. Многие аэробы способны разрушать только боковые цепи молекулы холестери-

на, а другие только деградируют промежуточные продукты метаболизма холестерина. При этом достигается до 93% деградации стероида. В ряде случаев микробы образуют соединения, модифицирующие синтез стероидов, а также служат носителями генов ДНК, кодирующих продукцию холестериноксидазы. На примере исследования около 5000 штаммов кишечных палочек было установлено, что холестеринразрушающей способностью обладают 40% бактерий [4].

Формирование и прогрессирование дислипидемии, независимо от органа-мишени, необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта.

Схематически это можно представить следующим образом: нарушение микроэкологии кишечника — накопление эндотоксинов в кишечнике — поступление эндотоксинов по портальной вене в печень — повреждение клеток ретикулоэндотелиальной системы печени — усиление патологического влияния токсикантов другого (не микробного) происхождения — нарушение функции гепатоцитов — дислипидемия — ассоциированные метаболические нарушения [3–5].

Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза начали активно изучать лишь в последние годы. Появились новые факты, свидетельствующие об однозначной связи кишечного биоценоза с такими заболеваниями, как болезнь Крона и язвенный колит, ожирение, сахарный диабет, злокачественные новообразования, аутизм, мочекаменная болезнь, аллергические и аутоиммунные болезни.

Доказано, что в регуляции липидного обмена существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Выявлено несколько механизмов влияния микробиоты на липидный обмен.

1) *Синтез проатерогенных метаболитов.* Такие продукты, как красное мясо, яичный желток, субпродукты, хорошо известны своим проатерогенным действием, однако этот механизм долгое время объясняли лишь высоким содержанием холестерина. Работы последних лет раскрыли принципиально новый патогенетический механизм, ведущая роль в котором принадлежит кишечной микрофлоре. Оказывается, определенные виды микроорганизмов способны метаболизировать L-карнитин и его структурный аналог холин, который в большом количестве содержится в данных продуктах до триметиламина (TMA), который в печени преобразуется в триметиламин-N-оксид (TMAO), обладающий прямым атерогенным действием.

Показана связь TMAO с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, что позволяет рассматривать TMAO как

**Таблица 1. ФР избыточного бактериального роста в тонкой кишке [10]**

Вид нарушений	Пример
Структурные нарушения кишки	Дивертикулы, интестинальные стриктуры, тонкотолстокишечные fistулы
Хирургические вмешательства	Слепые петли, резекции тонкой кишки, илеоцекального клапана, кишечные анастомозы
Кишечная дисмоторика	Хроническая интестинальная псевдообструкция, диабетическая нейропатия, гастропарезы, склеродермия
Снижение продукции соляной кислоты	Атрофический гастрит, резекция желудка, супрессия продукции соляной кислоты (прием ИПП)
Другие	Цирроз печени, хронический панкреатит, синдром раздраженной кишки, целиакия, иммунодефициты, пожилой возраст, терапия антибиотиками и др.

независимый фактор риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний наряду с традиционными ФР. Показано, что сниженное потребление L-карнитина и холина с пищей замедляет размножение продуцирующих ТМА-бактерий, вплоть до полного исчезновения, при этом концентрация ТМАО в плазме крови остается на низком уровне даже после включения L-карнитина в пищевой рацион людей, длительное время соблюдавших до того строгую вегетарианскую диету.

2) *Другой механизм влияния кишечной микрофлоры на метаболизм липидов – непосредственное участие в биотрансформации и энтерогепатической циркуляции ЖК и холестерина.*

Известно, что ЖК играют центральную роль в метаболизме липидов, непосредственно участвуя во всасывании пищевых жиров и выведении холестерина. Около 95% ЖК реабсорбируются в кишечнике и через портальную вену попадают обратно в печень (энтерогепатическая циркуляция). Если всасывание липидов происходит в первых 100 см тонкой кишки, то ЖК всасываются преимущественно в подвздошной кишке. Для этого они должны предварительно подвергнуться деконъюгации под действием кишечной микрофлоры. При синдроме избыточного бактериального роста (СИБР), когда увеличивается количество бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки, происходит преждевременная деконъюгация ЖК, что, естественно, снижает их функциональную активность. Также показано взаимодействие ЖК с кишечной микрофлорой посредством сигнальных молекул.

Некоторые бифидо- и лактобактерии уменьшают всасывание холестерина, переводя его в нерасторимый копростанол.

3) *Влияние на различные звенья липидного обмена посредством синтеза сигнальных молекул короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК).* Известно, что моносахарида ферментируются микрофлорой в различные КЦЖК, такие как ацетат, бутират и пропионат. КЦЖК транспортируются через эпителий слизистой оболочки при помощи специальных транспортеров и выступают в роли регуляторных молекул или субстратов, участвуя в регуляции энер-

гетического обмена, иммунитета и артериального давления. Например, активация ацетатом и пропионатом GRP43 на адипоцитах приводит к ингибированию липолиза.

### Стратификация факторов риска

В организме здорового человека имеются многофакторные механизмы, предупреждающие избыточный бактериальный рост в кишечнике, основными из которых являются соляная кислота желудка, которая ингибирует или разрушает проглощенные микроорганизмы, и очистительный эффект кишечной моторики. Другие важные защитные факторы включают наличие иммуноглобулинов в кишечном секрете и интактный илеоцекальный клапан [8, 9]. Основные ФР избыточного бактериального роста представлены в табл. 1.

Следует отметить, что дисбиоз кишечника, включая избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, не является самостоятельным заболеванием, но сопровождается развитием ряда симптомов и синдромов, которые вносят свою лепту в клиническую картину болезней, на фоне которых он формируется. В то же время в последние годы доказана этиологическая роль кишечного дисбиоза в развитии ряда заболеваний, включая некротизирующий энтероколит, язвенный колит, антибиотикассоциированную диарею, ожирение, атопические заболевания, в частности бронхиальную астму [11].

### Клиническая картина

Клинические проявления СИБР включают местные (кишечные) симптомы, а также системные нарушения, обусловленные транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, нарушением процессов всасывания, иммунологическими нарушениями и т.д. Местные симптомы СИБР включают абдоминальную боль, метеоризм, диарею, снижение массы тела, а при микробной контаминации двенадцатиперстной кишки (ДПК) появляется горечь во рту, чувство быстрого насыщения, мучительная тошнота. При пальпации определяется болезненность, урчание и шум плеска по ходу ДПК и петель тонкой кишки. Нередко, преимущественно при транслокации

**Таблица 2. Антибактериальные препараты «первого выбора», используемые в терапии дисбиоза кишечника и показания для назначения [14]**

Препарат и схема дозирования	Показания для назначения		
	СИБР тонкой кишки	дисбиоз толстой кишки	транслокация бактерий
Сульфаниламиды: бисептол 480–960 мг 2 раза в день и т.д.	+	—	+—
Нитрофураны: фуразолидон 0,1 г 3 раза в день нифуроксазид 0,2 г 3–4 раза в день	+	+	+
Фторхинолоны: ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день	+	+	+
Амоксициллин с клавулановой кислотой 875 мг 3–4 раза в день	+		+
Рифаксимин 200–400 мг 2–4 раза в день	+	+	—
Метронидазол 250 мг 4 раза в день или 500 мг 2 раза в день	+	+	+
Интектрикс 1 капсула 4 раза в день	+	+	—
Препараты висмута: де-нол 120 мг 3–4 раза в день и т.д.	+	+	
Налидиксовая кислота 0,5 г 3 раза в день	+	+	—
Доксициклин 0,1 г 1–2 раза в день	+	—	+

ции кишечных бактерий за пределы кишки и при развитии реактивного мезаденита, выявляется выраженная болезненность при пальпации в зоне дуодено-ягонального изгиба (слева выше пупка) и по ходу брыжейки тонкой кишки. Патогенетической основой формирования большинства местных клинических проявлений СИБР является мальабсорбция, обусловленная метаболическими эффектами размножающихся бактерий и повреждением энтероцитов. При морфологическом исследовании слизистой оболочки (СО) тонкой кишки при СИБР выявляется характерная микроскопическая картина в виде уплощения ворсинок, структурных повреждений щеточной каймы энтероцитов, нарушений целостности эпителиоцитов и наличия воспалительного инфильтрата в собственной пластинке.

### Диагностика

Для выявления СИБР используют микробиологические методы (посевы полостной и пристеночной микробиоты ДПК и тонкой кишки), водородный дыхательный тест с различными субстратами (глюкоза, лактузоза и т.д.), определение аэробных и анаэробных бактерий и грибов и их метаболитов в различных биологических средах с использованием газовой хроматографии и масс-спектрометрии, полимеразная цепная реакция для выявления в крови бактериальных ДНК и РНК при транслокации кишечных бактерий [12]. Определенная роль в диагностике СИБР отводится положительному терапевтическому эффекту на прием антибиотиков [10].

### Лечение

Цель терапии СИБР — купирование клинических проявлений и связанных с ним метаболиче-

ских расстройств. Лечебные мероприятия при СИБР включают:

- 1) воздействие на этиологические факторы развития СИБР;
- 2) проведение курсовой антибактериальной терапии в течение длительного времени (в случае невозможности ликвидировать ФР формирования СИБР);
- 3) восстановление нормальной моторики тонкой кишки;
- 4) нутритивная поддержка у пациентов с дефицитом массы тела и гипоповитаминозами [13].

Несмотря на то, что ликвидация ФР СИБР кажется оптимальным направлением ведении данных пациентов, лишь у незначительной части пациентов это возможно достигнуть. Как правило, указанные выше факторы сохраняются пожизненно, что лежит в основе рецидивирования или персистенции симптомов и метаболических последствий СИБР.

Ведущую роль в терапии СИБР отводят антибиотикам, назначение которых преследует цель не стерилизацию тонкой кишки, а модификацию состава тонкокишечных бактерий — максимальное приближение его к норме. Антибактериальная терапия должна быть направлена на удаление грамнегативных и анаэробных бактерий. Подход к назначению антибактериальных средств в основном эмпирический и в то же время необходимо учитывать, что при избыточном бактериальном росте в тонкой кише и при транслокации бактерий за пределы кишечника приоритетными являются всасывающиеся, а при нарушении микрофлоры толстой кишки — невссасывающиеся препараты. С этой целью используют несколько групп препаратов, которые представлены в табл. 2.

Продолжительность курса антибактериальной терапии составляет 7–10 дней. Повторные курсы терапии проводят при рецидивировании симптомов СИБР со сменой препаратов в очередном курсе [10].

Что касается пробиотиков и пребиотиков, то назначение их при толстокишечном дисбиозе является, несомненно, обоснованным, но при СИБР — спорным. Вероятнее всего, любое увеличение бактериальной нагрузки в тонкой кишке является нежелательным у пациентов с наличием ФР развития, не говоря о больных с уже имеющимся СИБР. В ходе проведенных исследований эффективности терапии пробиотиками при СИБР не выявлено положительных как ближайших, так и отдаленных результатов [15]. Одновременно с антибактериальной терапией необходимо парентеральное введение витаминов для коррекции их дефицита и купирование электролитных нарушений.

Прокинетические средства, назначение которых способствует очищению тонкой кишки от избытка бактерий, являются хорошим дополнением к антибиотикотерапии СИБР. Исследования, проводимые на животных, подтвердили, что прокинетики, в частности цизаприд, снижают избыточный рост бактерий в тонкой кишке [16]. В то же время в настоящее время в арсенале врача практически отсутствуют препараты, оказывающие прокинетический эффект на тонкую кишку. Исключение составляет тримебутин (тримедат), прокинетическое действие которого обусловлено блокадой опиоидных  $\mu$ -рецепторов и восстановлением функциональной активности клеток Каяла, которые генерируют потенциалы физиологического ритма кишечника [17].

С практических позиций наиболее целесообразной является представленная ниже схема ведения пациентов с СИБР, которая согласуется со стандартами, предложенными рядом других авторов [10, 13, 18–20].

#### **Примерная схема ведения пациентов с СИБР [20].**

1. Лечение состояний, являющихся ФР развития СИБР.

2. Антибактериальная терапия препаратами первого выбора: ципрофлоксацин (эффективен преимущественно в отношении аэробов) 500 мг 2 раза в день или ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день + метронидазол (эффективен преимущественно в отношении анаэробов) 500 мг 2 раза в день; или норфлоксацин (эффективен преимущественно в отношении аэробов) 400 мг 2 раза в день; или амоксициллин с клавулановой кислотой (эффективен в отношении аэробов и анаэробов) 850 мг 2 раза в день в

течение 7–10 дней; или доксициклин (эффективен преимущественно в отношении аэробов) 100 мг 2 раза в день; или при отсутствии признаков транслокации кишечных бактерий — рифаксимин (эффективен в отношении аэробов и анаэробов) 800 мг/сут в 2–4 приема в течение 6 дней и т.д. В зависимости от тяжести процесса антибиотикотерапия может проводиться ежеквартально и даже ежемесячно, т. е. в индивидуальные сроки, но желательно со сменой препаратов в очередных курсах.

3. Нутритивная поддержка включает использование различных модификаций диет, но главное с исключением лактозосодержащих продуктов, ограничением пищевого жира и заменой его среднепочекными жирными кислотами. Допускается использование панкреатических ферментов, однако следует учитывать их низкую эффективность при наличии СИБР. Всем пациентам с симптомами СИБР показано внутримышечное введение витамина  $B_{12}$  по 1000 мкг ежедневно в течение 5–7 дней, даже без исследования его содержания в крови, в дальнейшем при невозможности ликвидировать этиологический фактор СИБР — 1000 мкг ежемесячно. Коррекция дефицита других витаминов и микроэлементов проводится при наличии клинико-лабораторных признаков их нарушений.

4. Прокинетические средства, в частности тримебутин по 200 мг 3 раза в день за 30 мин до еды, не менее 30 дней при наличии болевого абдоминального синдрома, обусловленного моторными расстройствами кишечника.

#### **Заключение**

Таким образом, при ведении пациентов с СИБР следует учитывать, что воздействие на этиологический фактор у большинства пациентов остается невыполнимой задачей. Большинство предрасполагающих состояний являются трудно обратимыми, а чаще совсем необратимыми. Поэтому лечение СИБР (как и других хронических состояний) должно быть многофакторным и, как правило, длительным, сконцентрированным в первую очередь на эрадикации бактерий, нормализации моторики кишечника и коррекции проявлений мальнутиции.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-06-00605.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.