

Дисбиоз кишечника у пациентов с кардиальной патологией



Ассистент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица
ФГБОУ ВО ДОНГМУ МЗ РФ Забазнова Ю.В.

Доцент кафедры внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО ДОНГМУ МЗ РФ,
к.мед.н., Канана Н.Н.

Ассистент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица
ФГБОУ ВО ДОНГМУ МЗ РФ, к.мед.н., Лукашевич Г.М.

Врач-гастроэнтеролог ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина» Гайдукова
О.В.

Актуальность



- ❑ Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), дислипидемия остаются наиболее частыми причинами смертности и инвалидизации населения по всему миру, не смотря на разработку новых терапевтических подходов к лечению.
- ❑ Дискутабельным является вопрос лекарственного взаимодействия.
- ❑ С внедрением высокопроизводительного секвенирования все шире изучается роль микробиоты кишечника в патогенезе ССЗ (атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни).

Определение



- ❑ Нормальное состояние **микробиома**- совокупность всех микроорганизмов, живущих в ассоциации с человеческим организмом – основной фактор здоровья не только ЖКТ, но других органов и систем организма человека. Для этого применяют **пробиотики** - живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье организма-хозяина.
- ❑ **Микробиота** – микробиоценоз отдельных органов и систем и взаимоотношений внутри экологической ниши.
- ❑ **Дисбиоз** – количественные и качественные расстройства микробиоты в различных биотопах.



Действие пробиотиков



- ❑ купирование кишечных симптомов;
- ❑ лечение и профилактика ОРВИ, инфекций мочевыводящих путей, заболеваний бронхолегочной системы;
- ❑ профилактика развития опухолей;
- ❑ снижение системного воспаления, оксидативного стресса;
- ❑ снижение уровня глюкозы и улучшение почечной функции у пациентов с сахарным диабетом;
- ❑ профилактика формирования и лечение аллергических реакций;
- ❑ все шире изучаются возможности профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

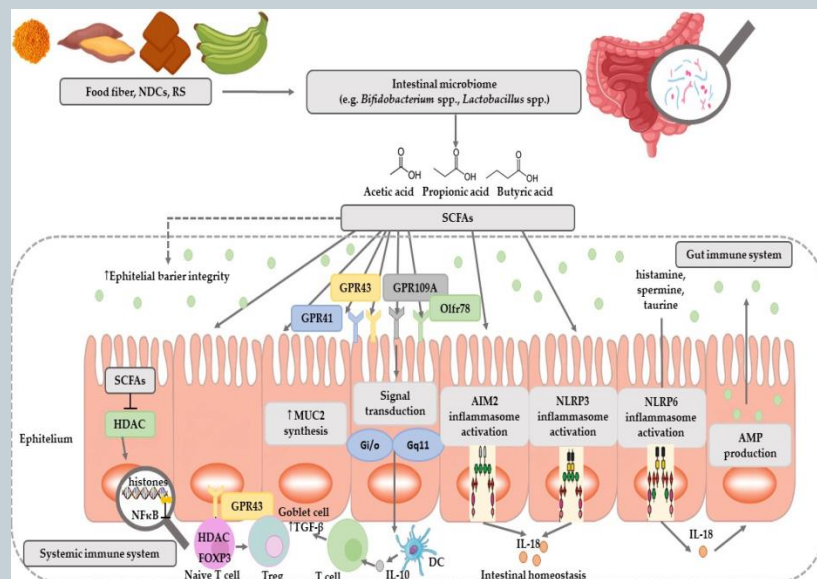
Ось «кишечник-сердце»



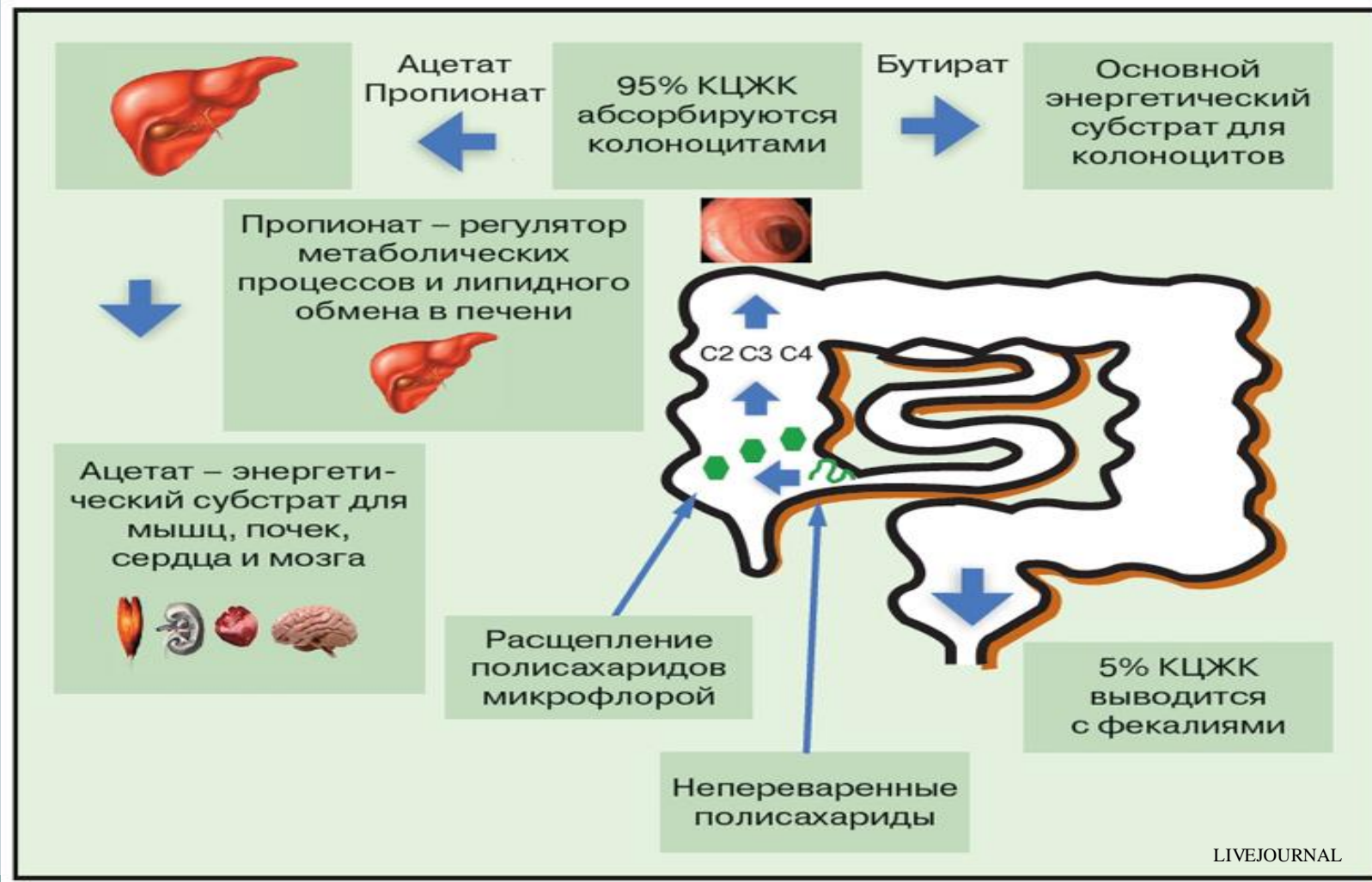
- ❑ Относится к двунаправленной взаимосвязи между кишечной микробиотой и сердцем.
- ❑ Дисбаланс оси «кишечник – сердце», возникающий в результате изменения состава кишечной микробиоты, играет важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.
- ❑ Через это взаимодействие все чаще исследуют различные эффекты пробиотиков в комплексном лечении и профилактике ССЗ и их влияние на кардиоваскулярный риск.

Патогенез

- ❑ Микробиом кишечника через прямое действие на иммунную и нейроэндокринную системы оказывает влияние на состояние сердца и сосудов, и это взаимодействие происходит в обоих направлениях.
- ❑ КЦЖК - молекулы бактериального происхождения, которые способствуют поддержанию иммунного гомеостаза кишечника, служат источником энергии для эпителиоцитов кишечника, профилактуют воспаление и формирование «синдрома дырявой кишки»; модулируют продукцию цитокинов, индуцируют увеличение регуляторных Т-клеток.
- ❑ При ферментации пищевых волокон так же выделяются большие количества молекулярного водорода, оказывающего антиоксидантное действие.



Эффекты КЦЖК



Патогенез



- Наиболее известными эндотоксинами являются липополисахариды (ЛПС), локализованные на внешней мембране грамотрицательных бактерий, включая *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* и *Prevotella*. Проникновение ЛПС в циркуляторное русло усиливает выработку провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6) и метаболические нарушения, что ведет к развитию ожирения и прогрессированию атеросклероза и сердечной недостаточности.
- *B. vulgatus* и *B. dorei* могут ослаблять формирование атеросклеротического поражения, снижать эндотоксемию с последующим уменьшением продукции кишечных ЛПС, подавляя провоспалительные иммунные реакции.

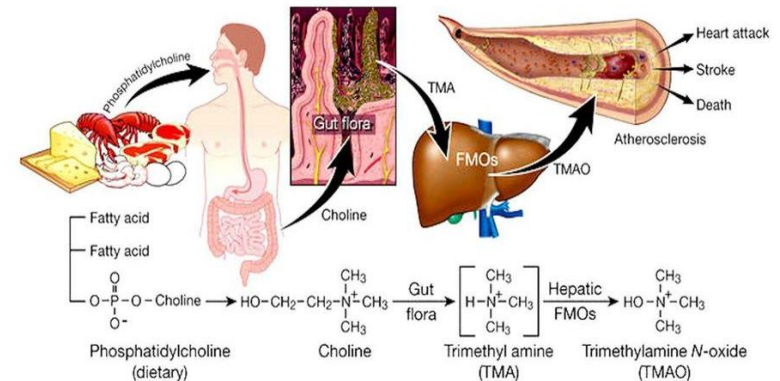
Патогенез



- ❑ Хроническое воспаление и оксидантный стресс – основные пусковые механизмы изменений сосудистой стенки, которые могут стимулироваться продуктами жизнедеятельности бактерий кишечника, а повышение ТМАО – предиктор развития кардиоваскулярных нарушений .
- ❑ *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Escherichia* могут вырабатывать нейромедиаторы, изменяющие сосудистый тонус и способствующие развитию артериальной гипертензии или других ССЗ.

Патогенез. ТМАО

- Триметиламин-N-оксида (ТМАО) образуется из триметиламина (ТМА), который метаболизируется кишечной микробиотой из холина и L-карнитина; окисляется в печени флавинсодержащей монооксигеназой. Дисбиоз кишечника приводит к повышению уровня ТМАО в плазме крови. Чем выше уровень ТМАО, тем выше риск ССЗ, тромботических заболеваний, серьезных неблагоприятных изменений со стороны ССС в целом.
- Повышенный уровень ТМАО индуцирует активацию NF-κB пути и повышает экспрессию провоспалительных генов, включая воспалительные цитокины, молекулы адгезии и хемокины.



J David Spence *Stroke Vasc Neurol* 2018;3:44-50

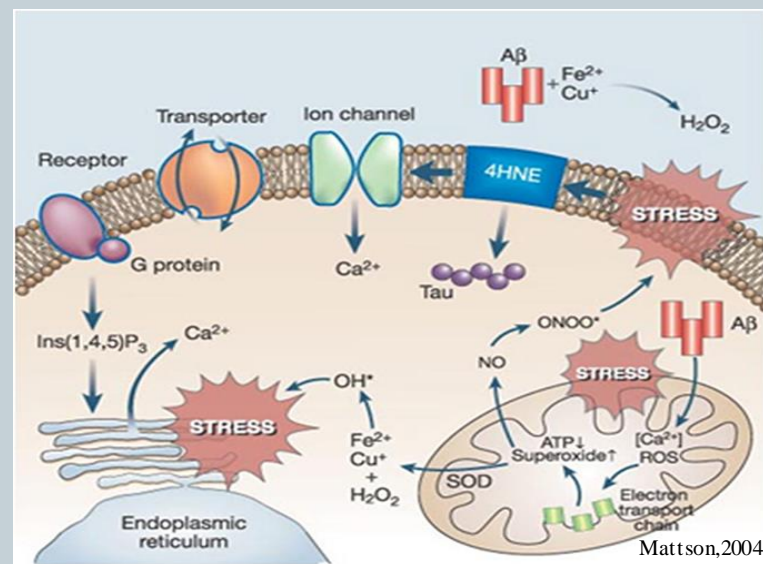
© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

SVN

Атеросклероз

Пробиотики замедляют прогрессирование атерогенеза:

- ❑ регулируют липидный обмен, улучшая функцию эндотелия сосудов влияя на поляризацию макрофагов.
- ❑ модифицируют эндотелиальную дисфункцию, подавляя окислительный стресс и воспаление сосудов, восстанавливая структуру эндотелия и повышая уровень оксида азота.
- ❑ антиоксидантная способность: *Lactococcus lactis* MG5125, *Bifidobacterium bifidum* MG731 и *Bifidobacterium animalis* MG 741 повышают общую антиоксидантную способность и ослабляют вызванный H_2O_2 окислительный стресс, возможно за счет повышения уровня глутатиона и выработки нескольких антиоксидантных ферментов. Опосредование перекисного окисления липидов



Атеросклероз



Положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию: при приеме пробиотиков, состоящих из лактобактерий, бифидобактерий, стрептококков и энтерококков отмечается снижение систолического артериального давления, уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), тромбомодулина и других параметров, связанных с дисфункцией эндотелия. Высокая доза пробиотиков (1×10^{10} КОЕ/день) эффективнее, чем низкая ($2,5 \times 10^9$ КОЕ/день).

Кардиоваскулярный риск и запор



- ❑ Тесная связь запора и КВП. Причинно-следственная связь запора с фибрилляцией предсердий. У пациентов с запорами смертность от всех причин на 12% выше, частота ИБС – на 11% выше и на 19% выше частота ишемического инсульта.
- ❑ Запоры и сопровождающее их вздутие живота ассоциированы с повышенным риском развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в частности венозных тромбозов. Неблагоприятным сочетанием является запор у лиц с ожирением.
- ❑ Прием пробиотиков, возможно в сочетании с пребиотиками (лактолоза) способствует устранению явлений дисбиоза, нормализации стула, тем самым опосредовано снижая КВР.

Аневризма аорты



Микробиом кишечника способен влиять на возникновение аневризмы брюшного отдела аорты (АБОА). Исследования на мышах: при АБОА снижено количество бактерий *Akkermansia* и *Lachnospiraceae A2*, а количество *Lachnospiraceae bacterium*, *COE1*, *Coryne bacterium stationis*, *Firmicutes Bacterium ASF500*, *Helicobacter bilis* и *Clostridium leptum* повышено. Бактерии рода *Akkermansia* и *Parvibacter* отрицательно коррелировали с диаметром аневризмы. *Odoribacter*, *Helicobacter*, *Ruminococcus*, *Megamonas*, *Bacteroides*, *Alistipes* и *Alloprevotella* - положительная взаимосвязь. *Akkermansia* и *Parvibacter* могут иметь важное значение в лечении АБОА.

Артериальная гипертензия (АГ)



- ❑ При гипертонической болезни микробиом кишечника характеризуется меньшим разнообразием с повышенным соотношением бактерий типа *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, снижением количества ацетат- и бутиратпродуцирующих бактерий, увеличением численности бактерий, продуцирующих лактат .
- ❑ Прием пребиотиков, пробиотиков и КЦЖК снижают АГ. *Lactobacillus casei* способствуют снижению САД и ДАД у пациентов с ГБ.



Артериальная гипертензия



Bifidobacterium breve и *Lactobacillus fermentum* повышают количество бутират-производящих бактерий и предотвращают рост АД. Перорально принятые КЦЖК - бутират или ацетат также предупреждают повышение АД. Они восстанавливают баланс Th17 и T-reg в мезентериальных лимфатических узлах, нормализуют эндотоксемию и предотвращают нарушение эндотелий-зависимого ослабления к ацетилхолину в результате снижения продукции активных форм кислорода, управляемых НАДФН-оксидазой. Эти защитные реакции могут быть опосредованы как снижением в сосудах отношения ЛПС к toll-подобному рецептору-4, так и увеличением проникновения T-reg в сосуды.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)



Дисбиоз кишечника играет причинную роль в развитии гипертензии, вызванной СОАС.

Хроническая гипоксия во время сна вызывает периодическое снижение градиента PO_2 в просвете кишечника, что может способствовать изменению относительного обилия аэробных бактерий и появлению облигатных и факультативных анаэробов. При этом увеличивается соотношение *Firmicutes/ Bacteroidetes*, уменьшается содержание КЦЖК. Т. о., СОАС приводит к изменениям в микробиоте, в свою очередь способствующим патофизиологическим механизмам ССЗ.

Инфаркт миокарда (ИМ)



- ❑ Преобладание рода *Collins* в кале пациентов с симптомным атеросклерозом, в т.ч. с перенесенным ИМ.
- ❑ *Bacteroides*, *Clostridium* и *Lactobacillus* полезны для улучшения прогноза при ИБС, ИМ.
- ❑ Бифидобактерии антагонистически воздействуют на некоторые специфические вредные бактерии в кишечнике и повышают уровень полезных таксонов микроорганизмов.
- ❑ Пробиотики могут усиливать противовоспалительные и антиоксидантные свойства, оказывать влияние на регуляцию обмена веществ и работу кишечника для ослабления или предотвращения ремоделирования сердца у пациентов с сердечной недостаточностью или после перенесенного ИМ.

Инфаркт миокарда



- ❑ Симбионтные бактерии способствуют уменьшению ишемии/реперфузионного повреждения и воспаления, регулируют липидный обмен у пациентов с ИМ, АД, апоптоз, размер ИМ и общую выживаемость.
- ❑ Возможно, положительное влияние пробиотиков опосредовано эффектами КЦЖК, ответственных за процесс привлечения миелоидных клеток к миокарду.
- ❑ Модуляция микробиоты с помощью физических упражнений может служить для профилактики и лечения ССЗ. Упражнения средней интенсивности улучшали сердечные функции у мышей с ИМ. Более высокое разнообразие представителей микробиоты отмечалось у спортивной группы мышей.

Ишемическая болезнь сердца



- ❑ При ИБС разнообразие микробиоты снижено. Отмечается повышение числа *Escherichia*, *Shigella* и *Enterococcus*, на фоне снижения количества *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Roseburia* и *Eubacterium rectale*.
- ❑ При ИБС отмечается преобладание в составе микробиоты рода Firmicutes и недостаток Bacteroidetes.
- ❑ Дисбиоз кишечника влияет на патогенез ИБС. Уровни кишечных метаболитов коррелируют с тяжестью заболевания. Уровни фекальных ЛПС у больных ИБС выше и отрицательно коррелируют с обилием *B. Vulgatus* и *B. dorei*.
- ❑ Прием *Lactobacillus Plantarum* снижает уровень воспалительных маркеров у больных стабильной ИБС.
- ❑ При приеме синбиотиков в течение 6 месяцев наблюдается снижение уровня липопротеина (фактор риска ИБС и др. ССЗ).

Сердечная недостаточность (СН)



- ❑ Снижение сердечного выброса, связанное с СН, приводит к отеку стенки и ишемии кишечника, нарушению барьерной функции кишечника. Что ведет к изменению состава микробиоты, усугубляя сердечную недостаточность за счет активации системного воспаления.
- ❑ При СН отмечается снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* и снижение бактериального разнообразия.
- ❑ При тяжелой ХСН отмечается преобладанием патогенных родов бактерий *Campylobacter*, *Shigella* и *Salmonella*.
- ❑ При ХСН - увеличение микробных генов для биосинтеза ЛПС, триптофана и ТМАО.
- ❑ Повышенный уровень ТМАО отмечается у пациентов с неблагоприятным течением СН.
- ❑ У пациентов с ХСН на фоне коррекции микробиоты кишечника снижаются уровни С-реактивного белка, общего холестерина и мочевой кислоты, уменьшается объем левого предсердия, улучшается фракция выброса.

Фибрилляция предсердий



- ❑ Преобладание родов *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Blautia*, *Dorea*, *Veillonella* и *Eubacterium*.
- ❑ Снижение содержания 14 метаболитов, включая холевую, олеиновую, линолевую и α -линоленовую кислоты.
- ❑ При персистирующей форме ФП более года, отмечается снижение родов *Butyricicoccus* и *Paraprevotella* и повышением *Blautia*, *Dorea* и *Coprococcus*. При персистирующей и пароксизмальной формах ФП значимых различий в составе микробиоты не выявлено.

ГМЛЖ



- ❑ В эксперименте на крысах доказано, что использование пре-, про- или синбиотики значительно снижает выраженность гипертрофии миокарда.
- ❑ Bartolomaeus H. и соавт. в 2019 г., исследуя влияние КЦКЖ (припионата) на гипертоническое повреждение сердца и атеросклероз в мышинных моделях показали уменьшение степени гипертрофии, фиброза, сосудистой дисфункции и гипертензии.

Выводы



1. Актуальным является изучение влияния микробиоты кишечника на возникновение, течение, прогноз ССЗ.
2. Влияние на микробиоту, как на цель пациентоориентированной терапии может стать возможностью, улучшающей течение и прогноз ССЗ, а так же расширить перспективы их лечения с помощью диетических рекомендаций, применения пре-, про- или синбиотиков.
3. Вопросы влияния микробиоты кишечника и ее метаболитов на течение и прогноз ССЗ, а так же возможности модификации микробиоты в профилактических и лечебных целях требуют дальнейшего более детального изучения.

Спасибо за внимание

