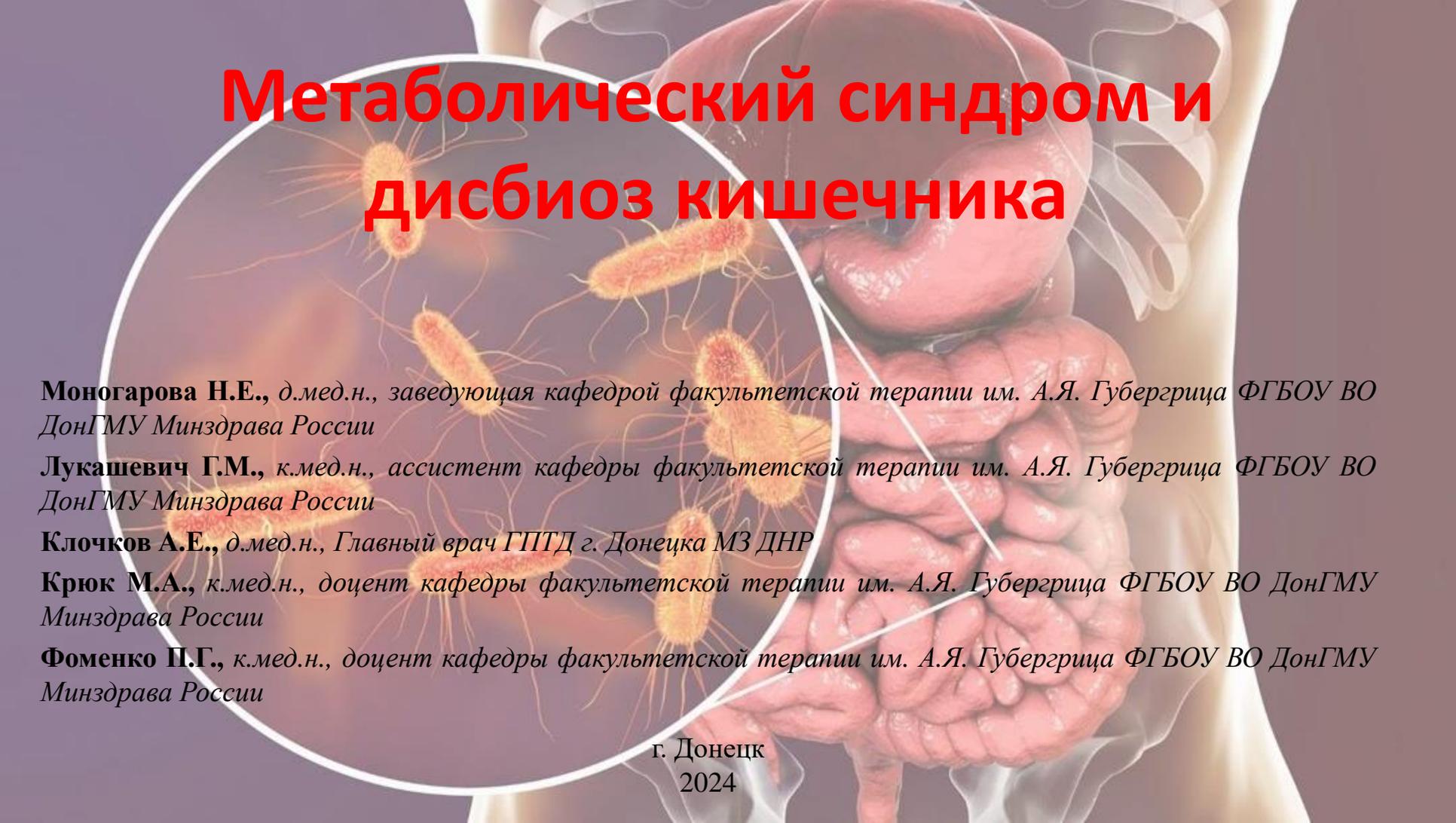


# Метаболический синдром и дисбиоз кишечника

An anatomical illustration of the human digestive system, showing the stomach and intestines. A circular magnifying glass is positioned over the large intestine, revealing a detailed view of various orange, rod-shaped bacteria with flagella, representing the gut microbiome.

**Моногорова Н.Е.**, д.мед.н., заведующая кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

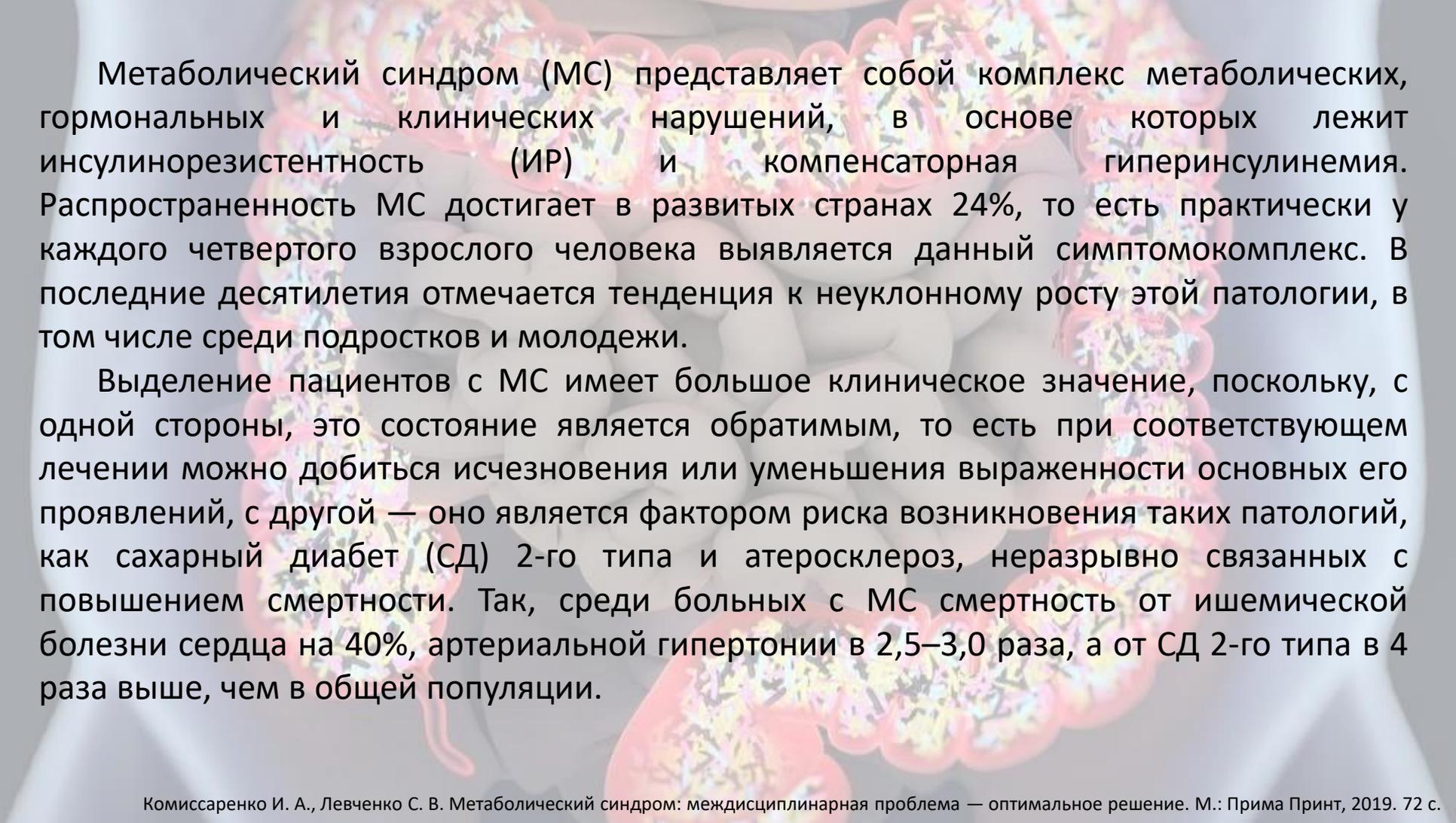
**Лукашевич Г.М.**, к.мед.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

**Клочков А.Е.**, д.мед.н., Главный врач ГПТД г. Донецка МЗ ДНР

**Крюк М.А.**, к.мед.н., доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

**Фоменко П.Г.**, к.мед.н., доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

г. Донецк  
2024

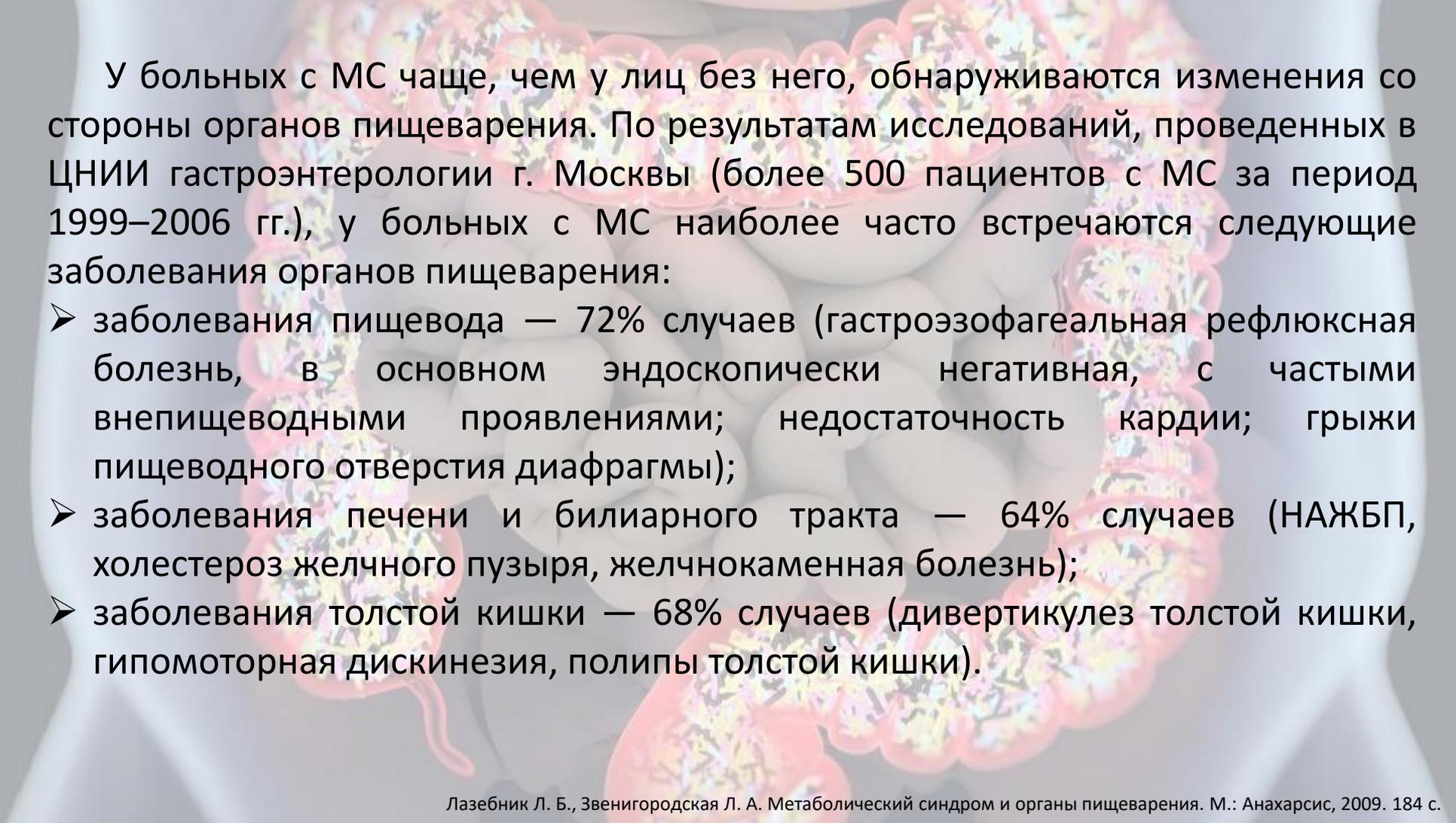


Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия. Распространенность МС достигает в развитых странах 24%, то есть практически у каждого четвертого взрослого человека выявляется данный симптомокомплекс. В последние десятилетия отмечается тенденция к неуклонному росту этой патологии, в том числе среди подростков и молодежи.

Выделение пациентов с МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой — оно является фактором риска возникновения таких патологий, как сахарный диабет (СД) 2-го типа и атеросклероз, неразрывно связанных с повышением смертности. Так, среди больных с МС смертность от ишемической болезни сердца на 40%, артериальной гипертонии в 2,5–3,0 раза, а от СД 2-го типа в 4 раза выше, чем в общей популяции.

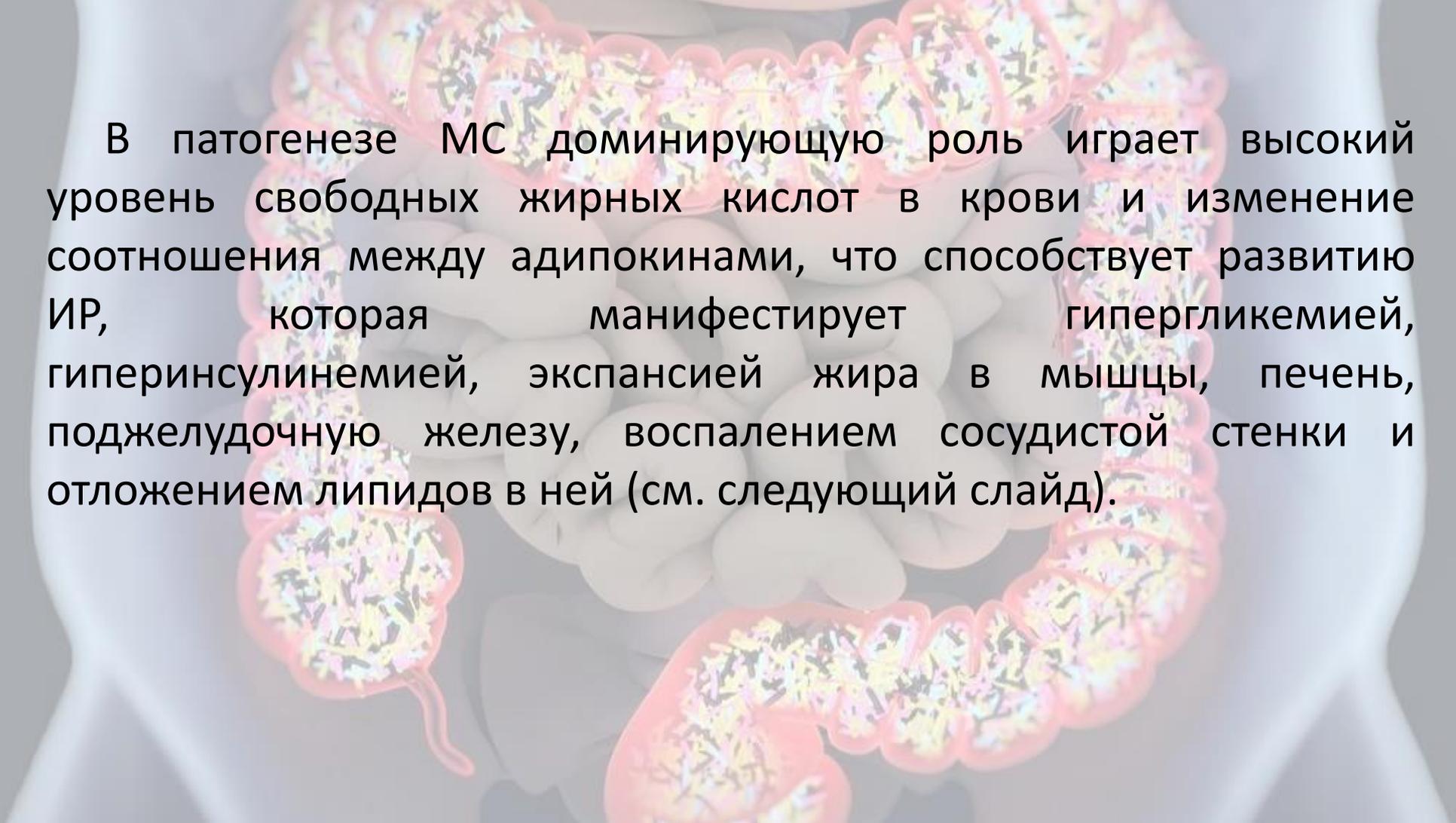
Анализируя параметры клинического статуса, Ивашкин В. Т. с соавт., 2011, пришли к выводу, что больные с МС имеют следующие ассоциированные заболевания:

- Артериальная гипертензия (выявляется у 88,3% больных с МС).
- Ишемическая болезнь сердца в виде стабильной стенокардии (регистрируется у 35% больных с МС).
- СД 2-го типа (диагностируется у 10% больных с МС).
- Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (выявляется у 41,7% больных с МС). Стеатоз печени имеет место у 100% больных с МС, что дает основание рассматривать жировую дистрофию печени как обязательную составляющую МС.
- Желчнокаменная болезнь в виде калькулезного холецистита и холецистэктомии в анамнезе (отмечается у 20% пациентов с МС). Кроме того, у 31,7% больных имеют место признаки билиарного сладжа, а у 10% — холестероза желчного пузыря, диагностированные при ультразвуковом исследовании брюшной полости.
- Атерогенная дислипидемия с одновременным повышением уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и снижением липопротеидов высокой плотности (выявляется у 51,7% больных с МС).



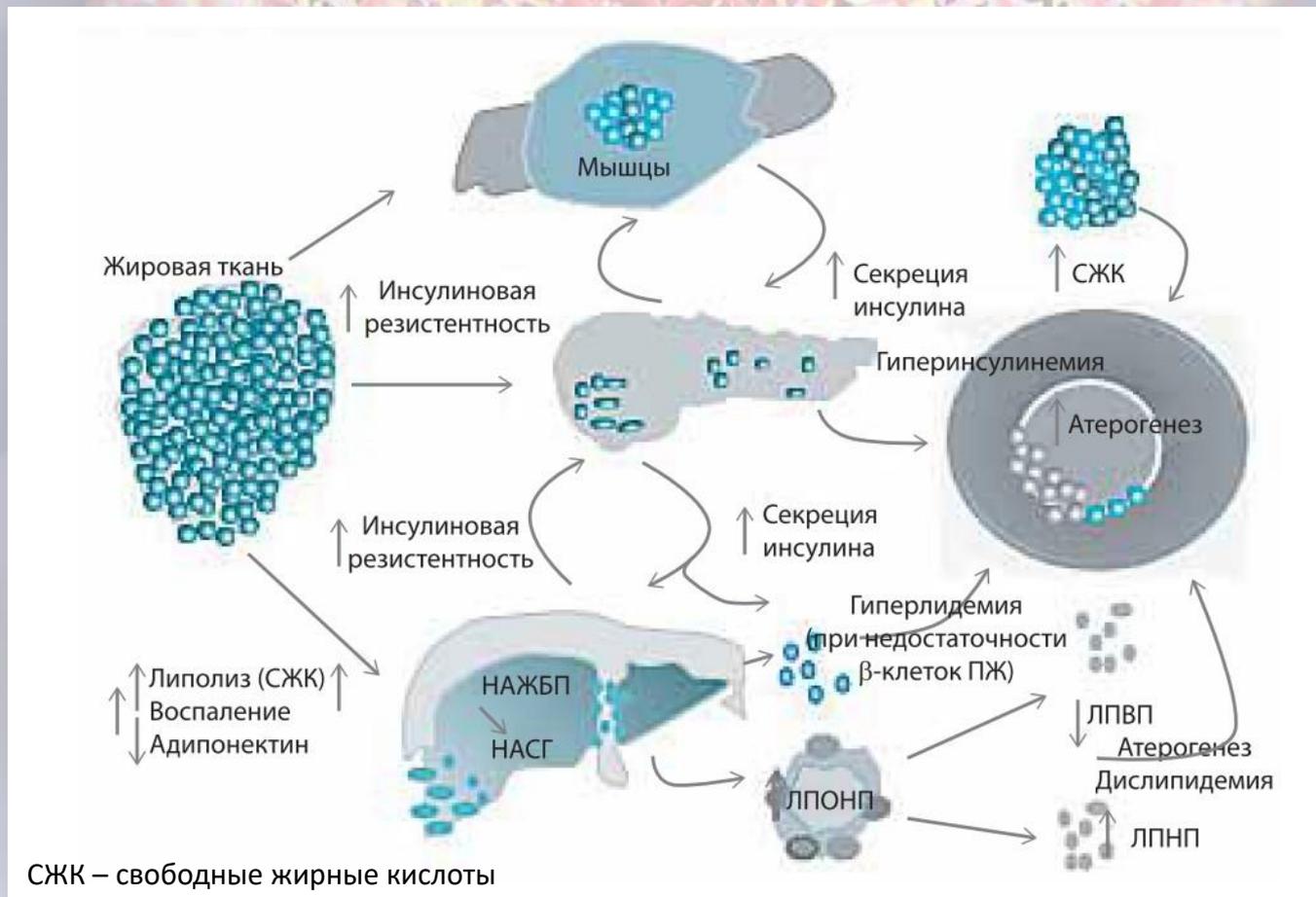
У больных с МС чаще, чем у лиц без него, обнаруживаются изменения со стороны органов пищеварения. По результатам исследований, проведенных в ЦНИИ гастроэнтерологии г. Москвы (более 500 пациентов с МС за период 1999–2006 гг.), у больных с МС наиболее часто встречаются следующие заболевания органов пищеварения:

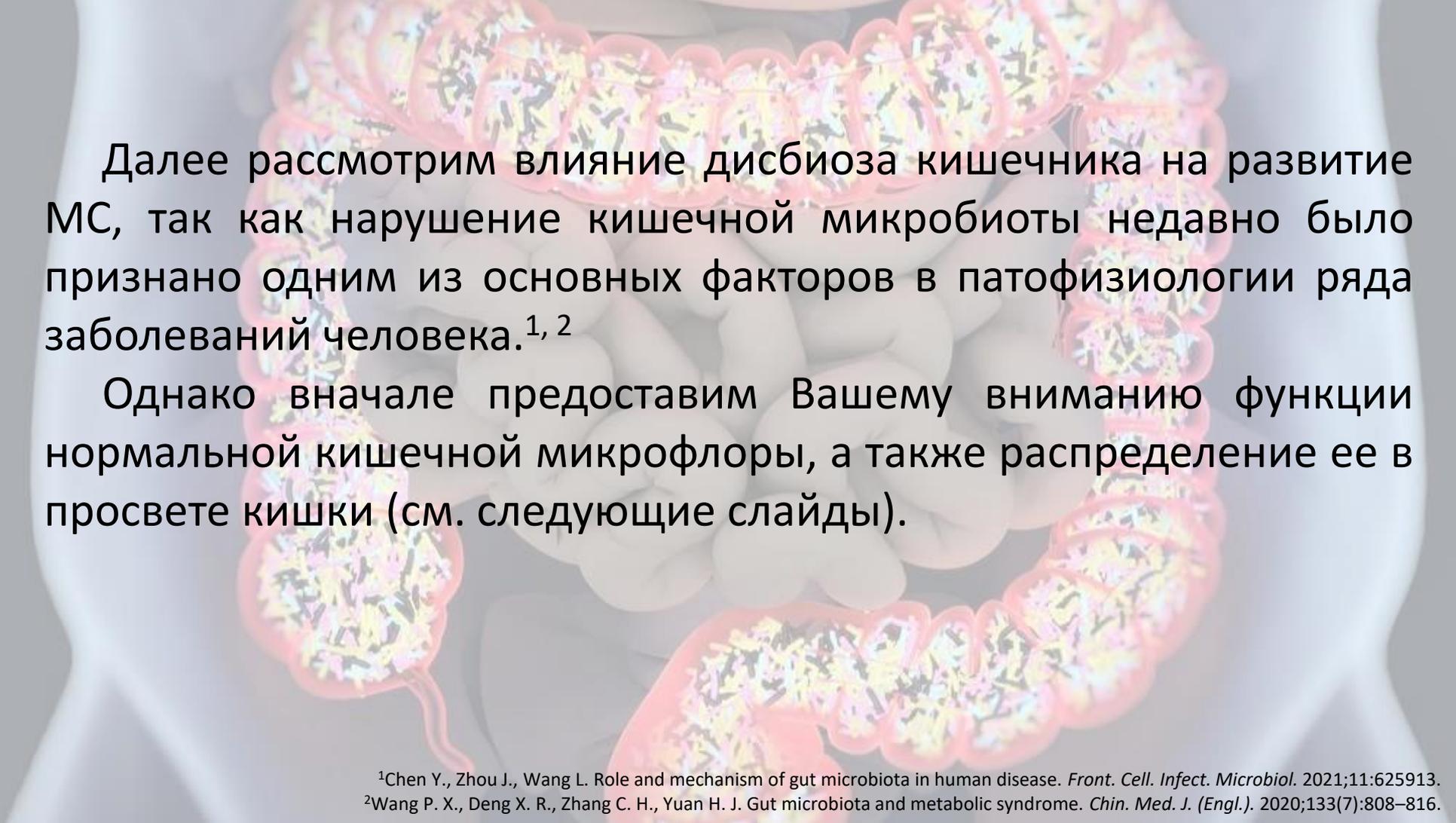
- заболевания пищевода — 72% случаев (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, в основном эндоскопически негативная, с частыми внепищеводными проявлениями; недостаточность кардии; грыжи пищеводного отверстия диафрагмы);
- заболевания печени и билиарного тракта — 64% случаев (НАЖБП, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь);
- заболевания толстой кишки — 68% случаев (дивертикулез толстой кишки, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки).



В патогенезе МС доминирующую роль играет высокий уровень свободных жирных кислот в крови и изменение соотношения между адипокинами, что способствует развитию ИР, которая манифестирует гипергликемией, гиперинсулинемией, экспансией жира в мышцы, печень, поджелудочную железу, воспалением сосудистой стенки и отложением липидов в ней (см. следующий слайд).

# Патогенез МС и роль липотоксичности в его развитии





Далее рассмотрим влияние дисбиоза кишечника на развитие МС, так как нарушение кишечной микробиоты недавно было признано одним из основных факторов в патофизиологии ряда заболеваний человека.<sup>1, 2</sup>

Однако вначале предоставим Вашему вниманию функции нормальной кишечной микрофлоры, а также распределение ее в просвете кишки (см. следующие слайды).

<sup>1</sup>Chen Y., Zhou J., Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:625913.

<sup>2</sup>Wang P. X., Deng X. R., Zhang C. H., Yuan H. J. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020;133(7):808–816.

## **Функции нормальной кишечной микрофлоры:**

- Трофические и энергетические функции – тепловое обеспечение.
- Энергообеспечение эпителия.
- Регулирование перистальтики кишечника.
- Участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных.
- Поддержание ионного гомеостаза организма.
- Детоксикация и выведение эндо- и экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений.
- Образование сигнальных молекул, в т. ч. нейротрансмиттеров.
- Стимуляция иммунной системы.
- Стимуляция местного иммунитета, образование Ig.
- Обеспечение цитопротекции.
- Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам).

## **Функции нормальной кишечной микрофлоры:**

- Ингибирование роста патогенов.
- Ингибирование адгезии патогенов к эпителию.
- Перехват и выведение вирусов.
- Поддержание физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны.
- Поставка субстратов глюконеогенеза.
- Поставка субстратов липогенеза.
- Участие в метаболизме белков.
- Участие в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул.
- Хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов.
- Регуляция газового состава полостей.
- Синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.

# Распределение кишечной микрофлоры в просвете кишки

Просвет  
толстой  
кишки

*Clostridium*



*Citrobacter*

*Klebsiella*



*Enterobacter*



*Candida*



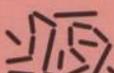
*Staphylococcus*



*Pseudomonas*



*Proteus*



Транзиторная  
микрофлора  
(0,01%)



*Streptococcus  
faecium*



*Escherichia  
coli*

Факультативная  
микрофлора (5%)

Биопленка  
приэпителиальной  
зоны



*Propionibacterium*



*Bacteroides*



*Lactobacillus*

Главная  
(облигатная)  
микрофлора (95%)

Слизь



*Bifidobacterium*

Слизистая  
толстой кишки

Дисбиоз кишечника — клинико-лабораторный синдром, характеризующийся качественным и/или количественным изменением нормальной его флоры, появлением в норме отсутствующих микроорганизмов, в результате чего могут развиваться метаболические и иммунологические нарушения с возможным появлением кишечных расстройств и других клинических проявлений.

С позиций практикующего врача важно, что дисбиоз кишечника — это не клинический диагноз, а состояние, сопровождающее возникновение и развитие целого ряда заболеваний человека, первичным биологическим смыслом которого является поддержание нарушенного гомеостаза макроорганизма. Однако при чрезмерном (по интенсивности или продолжительности) воздействии повреждающих (стрессовых) факторов компенсаторные возможности системы «организм человека — нормальная микрофлора» истощаются, формируются нарушения микробно-тканевых взаимоотношений, носящие дезадаптивный характер, в результате чего измененный кишечный микробиоценоз становится дополнительным, в ряде случаев решающим, фактором агрессии в отношении организма человека (см. следующие слайды).

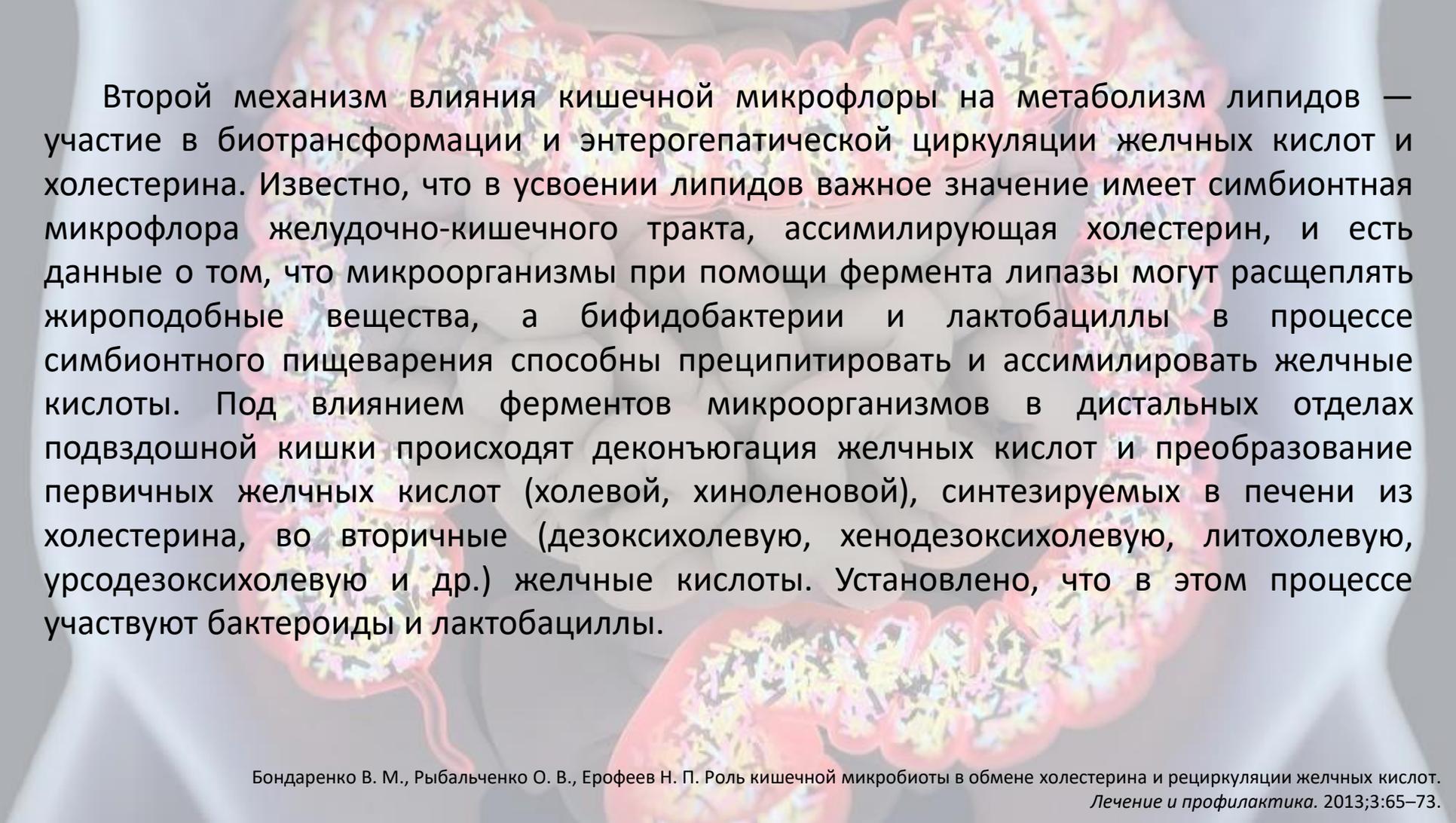
**Состояния, которые возникают или течение которых ухудшается при наличии дисбиоза кишечника:**

- Воспалительные изменения слизистой кишечника.
- Возникновение аллергических заболеваний.
- Ослабление клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности организма.
- Метаболические нарушения.
- Интоксикация организма продуктами жизнедеятельности пролиферирующей условно-патогенной микрофлоры.
- В тяжелых случаях проникновение патогенной флоры из кишечника в кровь с развитием септического состояния.

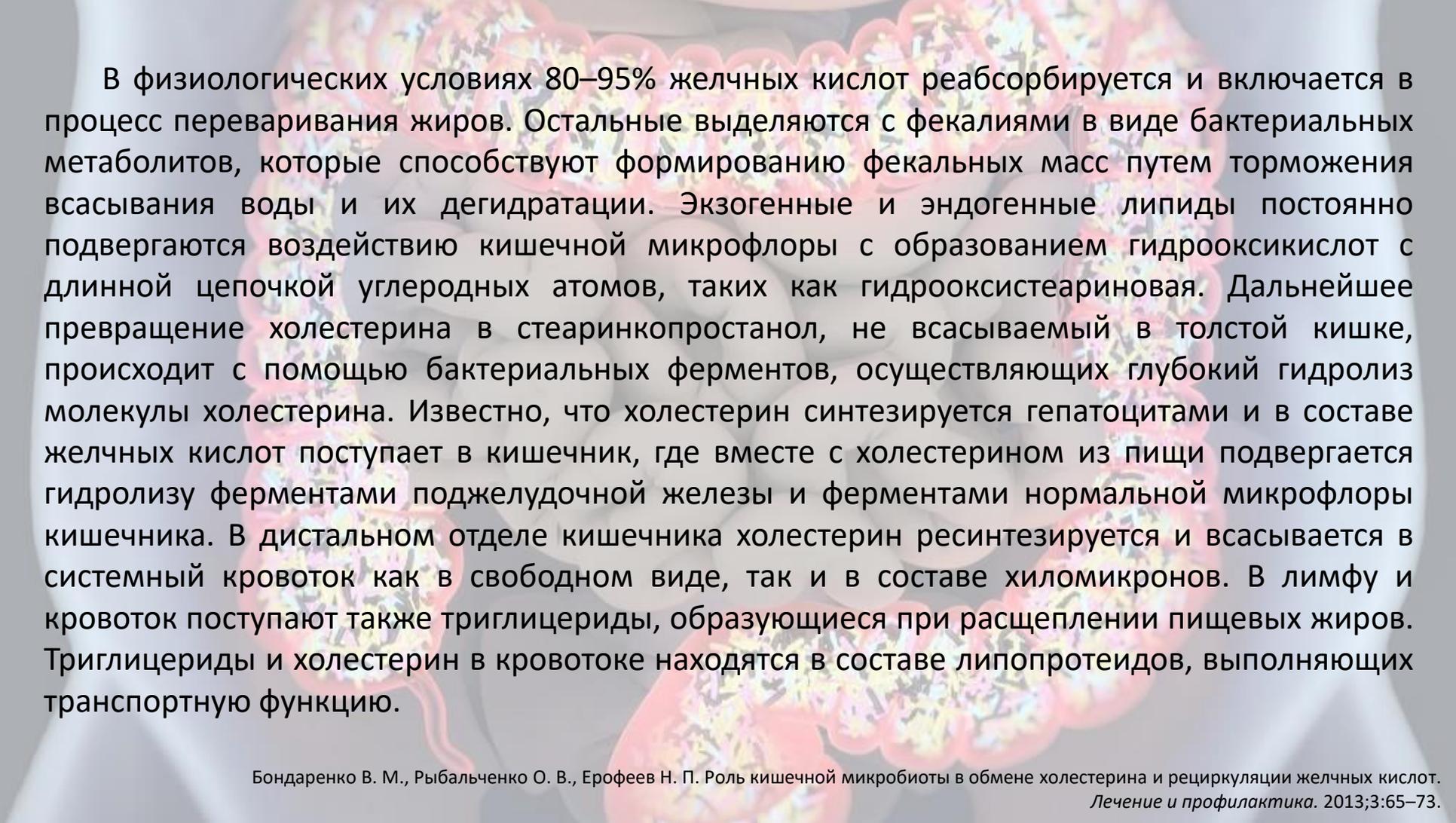
## **Состояния, которые сочетаются с дисбиозом кишечника:**

- Синдром раздраженного кишечника.
- Колиты, энтериты.
- Стеатоз печени и стеатогепатит.
- Крапивница, атопический и себорейный дерматит.
- Пищевая и бактериальная аллергия.
- Иммунодефицитные состояния.
- Хронический простатит.
- Хронический тонзиллит.
- Хронический бронхит.
- Хронический аднексит.
- Хронический холецистит.
- Ожирение, МС.
- Неопластические процессы и др.

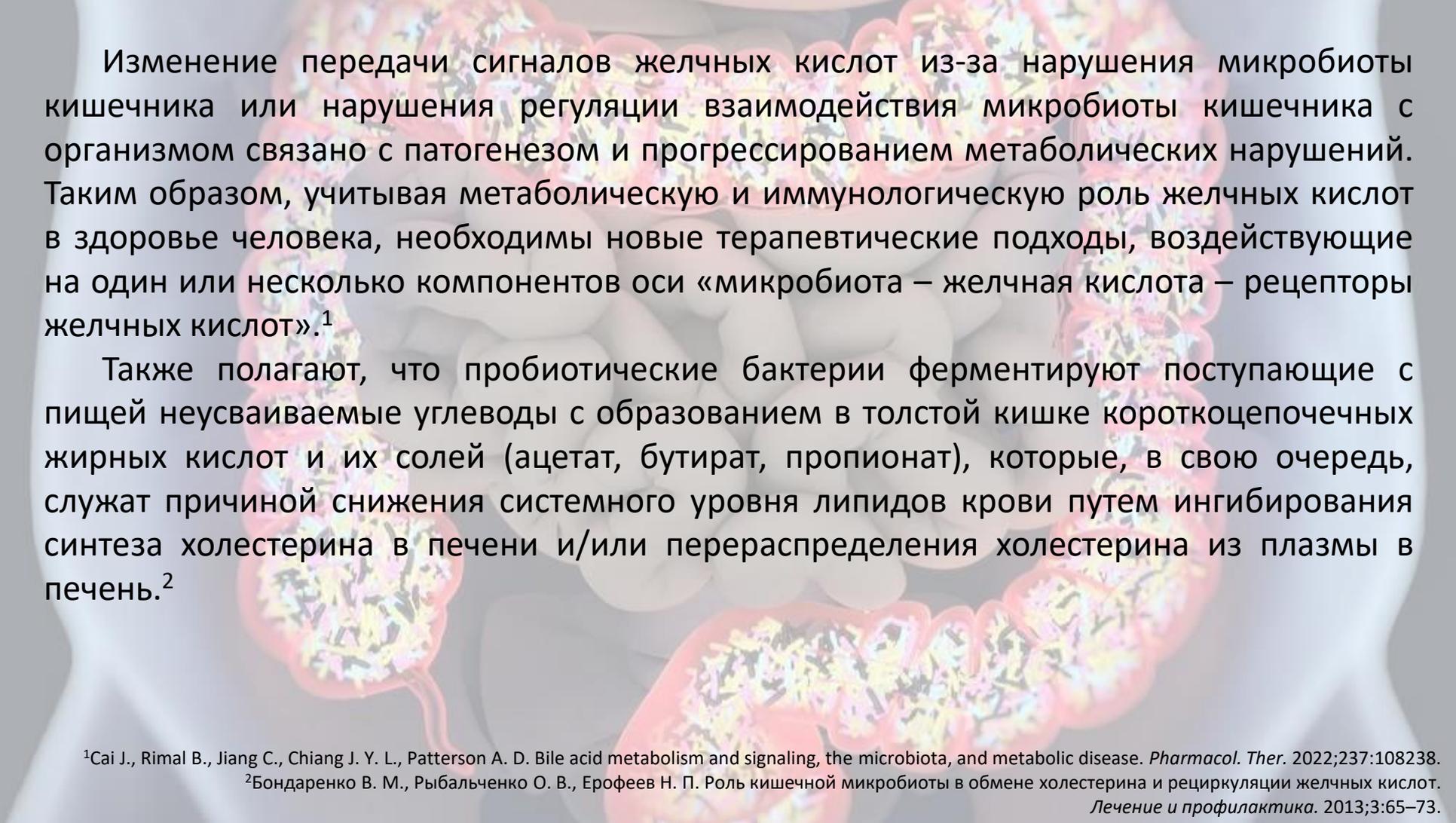
Tang W. H. et al., 2013, изучили влияние кишечной микрофлоры на концентрацию триметиламина-N-оксида (ТМАО) — проатерогенного вещества, повышение которого в сыворотке крови и моче человека повышает риск развития инфаркта миокарда и инсульта в 2,13 раза, а риск внезапной сердечной смерти в 3,37 раза. Кишечная микрофлора способна трансформировать карнитин, содержащийся в красном мясе, в ТМАО и таким образом повышать его концентрацию в крови. Однако источником этого соединения может стать не только карнитин, также важную роль играет потребление большого количества лецитина (фосфатидилхолина), который содержится в яйцах, печени, говядине и свинине. В этом исследовании принимали участие 40 здоровых взрослых добровольцев, которые съели по два сваренных вкрутую яйца с меченым радиоизотопами лецитином. Затем измерили концентрацию ТМАО в их крови и моче. Потом шестеро участников на протяжении 1 недели принимали антибиотики широкого спектра действия для подавления активности кишечной микрофлоры, после чего эксперимент был повторен. Результаты показали, что концентрация ТМАО в плазме и моче у этих участников резко снизилась, тогда как концентрация холина, бетаина и триметиламина осталась неизменной. Исследование повторили еще раз спустя месяц после восстановления кишечной микрофлоры. Результаты совпали с результатами самого первого испытания. Таким образом, авторы доказали, что именно кишечная микрофлора играет ключевую роль в продукции ТМАО в ходе метаболизма лецитина. Рекомендацией исследователей является уменьшение потребления красного мяса.



Второй механизм влияния кишечной микрофлоры на метаболизм липидов — участие в биотрансформации и энтерогепатической циркуляции желчных кислот и холестерина. Известно, что в усвоении липидов важное значение имеет симбионтная микрофлора желудочно-кишечного тракта, ассимилирующая холестерин, и есть данные о том, что микроорганизмы при помощи фермента липазы могут расщеплять жироподобные вещества, а бифидобактерии и лактобациллы в процессе симбионтного пищеварения способны преципитировать и ассимилировать желчные кислоты. Под влиянием ферментов микроорганизмов в дистальных отделах подвздошной кишки происходят деконъюгация желчных кислот и преобразование первичных желчных кислот (холевой, хиноленовой), синтезируемых в печени из холестерина, во вторичные (дезоксихолевую, хенодезоксихолевую, литохолевую, урсодезоксихолевую и др.) желчные кислоты. Установлено, что в этом процессе участвуют бактериоиды и лактобациллы.



В физиологических условиях 80–95% желчных кислот реабсорбируется и включается в процесс переваривания жиров. Остальные выделяются с фекалиями в виде бактериальных метаболитов, которые способствуют формированию фекальных масс путем торможения всасывания воды и их дегидратации. Экзогенные и эндогенные липиды постоянно подвергаются воздействию кишечной микрофлоры с образованием гидроокисикислот с длинной цепочкой углеродных атомов, таких как гидрооксистеариновая. Дальнейшее превращение холестерина в стеаринкопростанол, не всасываемый в толстой кишке, происходит с помощью бактериальных ферментов, осуществляющих глубокий гидролиз молекулы холестерина. Известно, что холестерин синтезируется гепатоцитами и в составе желчных кислот поступает в кишечник, где вместе с холестерином из пищи подвергается гидролизу ферментами поджелудочной железы и ферментами нормальной микрофлоры кишечника. В дистальном отделе кишечника холестерин ресинтезируется и всасывается в системный кровоток как в свободном виде, так и в составе хиломикронов. В лимфу и кровоток поступают также триглицериды, образующиеся при расщеплении пищевых жиров. Триглицериды и холестерин в кровотоке находятся в составе липопротеидов, выполняющих транспортную функцию.

An illustration of the human digestive system, including the stomach, small intestine, and large intestine, overlaid with a vibrant, colorful representation of the gut microbiome. The background is a light gray silhouette of a human torso.

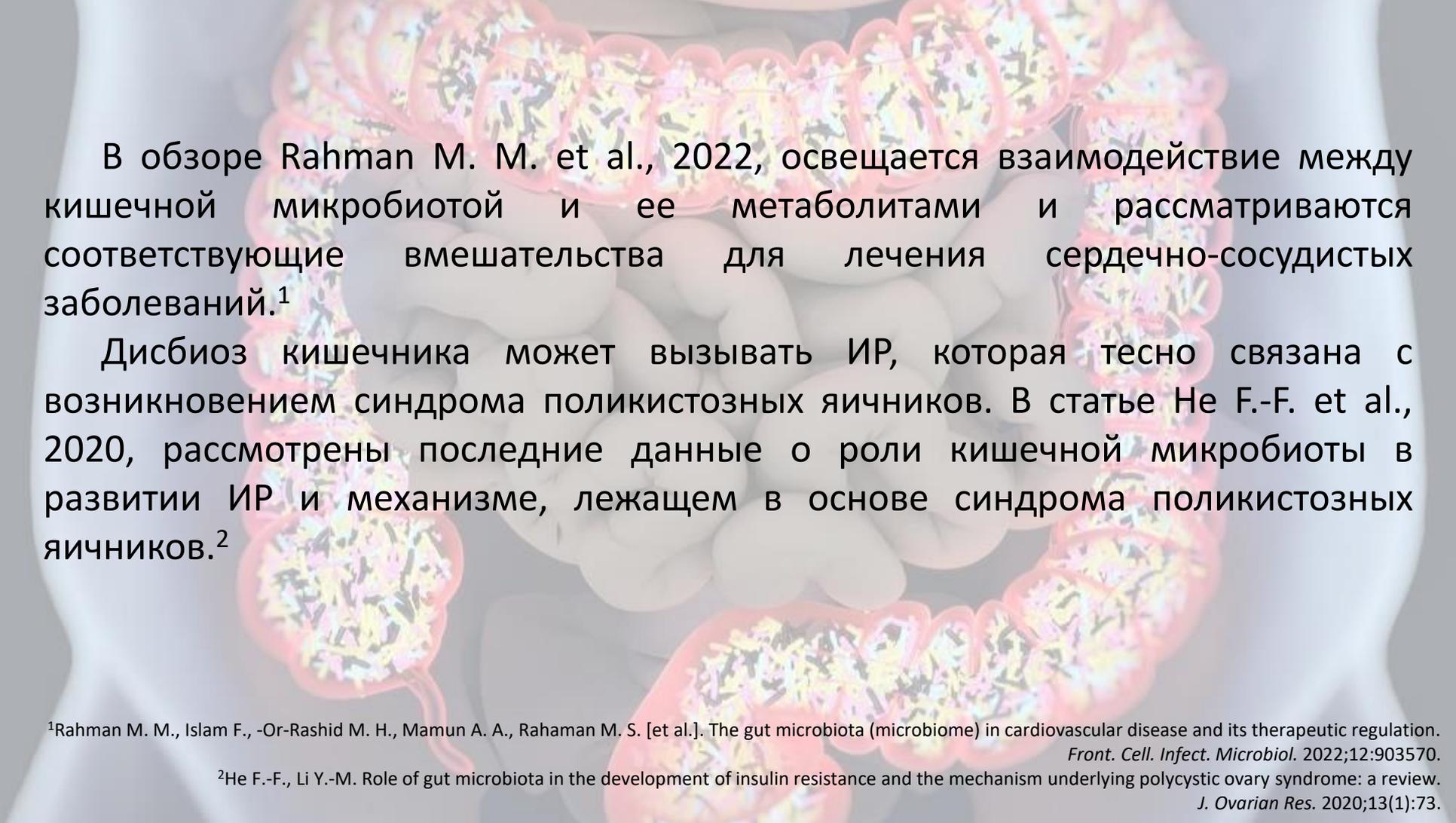
Изменение передачи сигналов желчных кислот из-за нарушения микробиоты кишечника или нарушения регуляции взаимодействия микробиоты кишечника с организмом связано с патогенезом и прогрессированием метаболических нарушений. Таким образом, учитывая метаболическую и иммунологическую роль желчных кислот в здоровье человека, необходимы новые терапевтические подходы, воздействующие на один или несколько компонентов оси «микробиота – желчная кислота – рецепторы желчных кислот».<sup>1</sup>

Также полагают, что пробиотические бактерии ферментируют поступающие с пищей неусваиваемые углеводы с образованием в толстой кишке короткоцепочечных жирных кислот и их солей (ацетат, бутират, пропионат), которые, в свою очередь, служат причиной снижения системного уровня липидов крови путем ингибирования синтеза холестерина в печени и/или перераспределения холестерина из плазмы в печень.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cai J., Rimal B., Jiang C., Chiang J. Y. L., Patterson A. D. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease. *Pharmacol. Ther.* 2022;237:108238.

<sup>2</sup>Бондаренко В. М., Рыбальченко О. В., Ерофеев Н. П. Роль кишечной микробиоты в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот.

*Лечение и профилактика.* 2013;3:65–73.

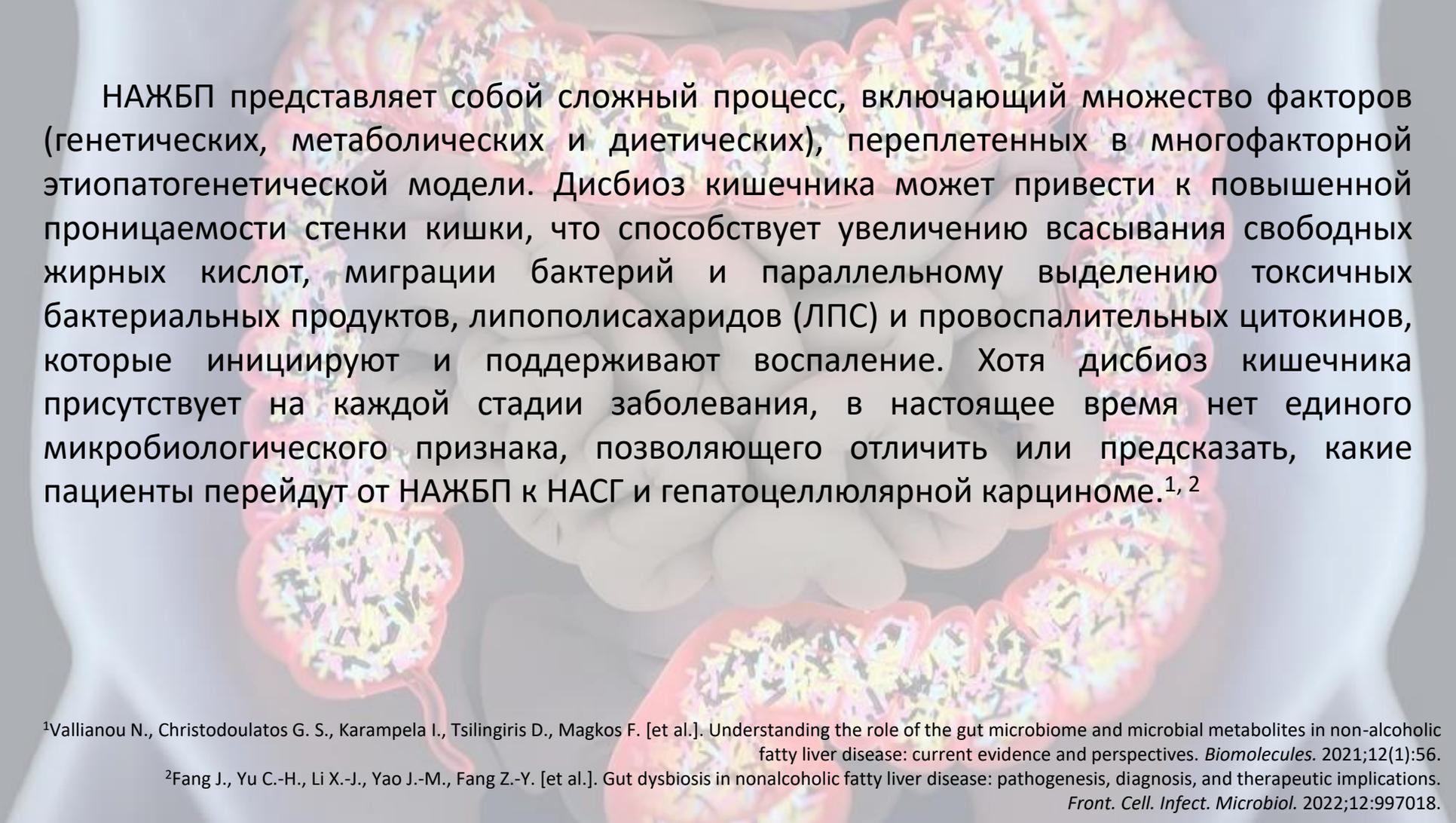


В обзоре Rahman M. M. et al., 2022, освещается взаимодействие между кишечной микробиотой и ее метаболитами и рассматриваются соответствующие вмешательства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.<sup>1</sup>

Дисбиоз кишечника может вызывать ИР, которая тесно связана с возникновением синдрома поликистозных яичников. В статье He F.-F. et al., 2020, рассмотрены последние данные о роли кишечной микробиоты в развитии ИР и механизме, лежащем в основе синдрома поликистозных яичников.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rahman M. M., Islam F., -Or-Rashid M. H., Mamun A. A., Rahaman M. S. [et al.]. The gut microbiota (microbiome) in cardiovascular disease and its therapeutic regulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:903570.

<sup>2</sup>He F.-F., Li Y.-M. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J. Ovarian Res.* 2020;13(1):73.



НАЖБП представляет собой сложный процесс, включающий множество факторов (генетических, метаболических и диетических), переплетенных в многофакторной этиопатогенетической модели. Дисбиоз кишечника может привести к повышенной проницаемости стенки кишки, что способствует увеличению всасывания свободных жирных кислот, миграции бактерий и параллельному выделению токсичных бактериальных продуктов, липополисахаридов (ЛПС) и провоспалительных цитокинов, которые инициируют и поддерживают воспаление. Хотя дисбиоз кишечника присутствует на каждой стадии заболевания, в настоящее время нет единого микробиологического признака, позволяющего отличить или предсказать, какие пациенты перейдут от НАЖБП к НАСГ и гепатоцеллюлярной карциноме.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Vallianou N., Christodoulatos G. S., Karampela I., Tsilingiris D., Magkos F. [et al.]. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives. *Biomolecules*. 2021;12(1):56.

<sup>2</sup>Fang J., Yu C.-H., Li X.-J., Yao J.-M., Fang Z.-Y. [et al.]. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:997018.

Следует также учитывать, что синдром избыточного бактериального роста (СИБР), потенцируя процесс эндотоксемии, усиливает оксидативный стресс, приводящий к трансформации стеатоза печени в стеатогепатит. В настоящее время уделяется большое внимание оси «кишечник – печень».<sup>1–4</sup> Важным моментом при этом является активация Toll-подобных рецепторов кишечника, что может оказывать также существенное влияние и на развитие функциональных заболеваний кишечника, включая хронический запор.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ghoshal U. C., Goel A., Quigley E. M. M. Gut microbiota abnormalities, small intestinal bacterial overgrowth, and non-alcoholic fatty liver disease: an emerging paradigm. *Indian J. Gastroenterol.* 2020;39(1):9–21.

<sup>2</sup>Gudan A., Kozłowska-Petriczko K., Wunsch E., Bodnarczuk T., Stachowska E. Small intestinal bacterial overgrowth and non-alcoholic fatty liver disease: what do we know in 2023? *Nutrients.* 2023;15(6):1323.

<sup>3</sup>Kessoku T., Kobayashi T., Imajo K., Tanaka K., Yamamoto A. [et al.]. Endotoxins and non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:770986.

<sup>4</sup>Khan A., Ding Z., Ishaq M., Bacha A. S., Khan I. [et al.]. Understanding the effects of gut microbiota dysbiosis on nonalcoholic fatty liver disease and the possible probiotics role: recent updates. *Int. J. Biol. Sci.* 2021;17(3):818-833.

<sup>5</sup>Маевская Е. А., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога? *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2015;1:21–35.

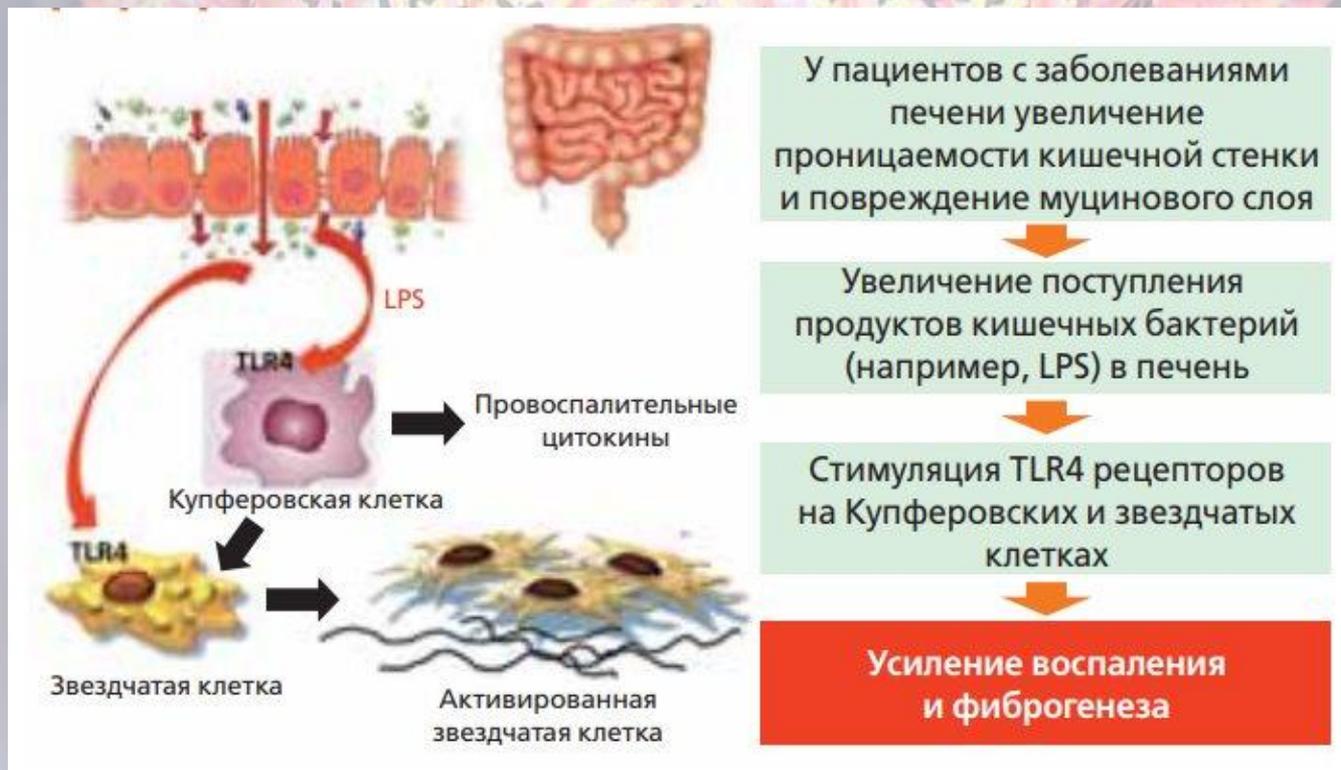
Основными стимуляторами для Toll-подобных рецепторов кишечника выступают: активный компонент грам-отрицательной бактериальной стенки — ЛПС, а также белок флагеллин, пептидогликаны и бактериальная нуклеиновая кислота, в избытке присутствующие при СИБР. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и последующим нарушением проницаемости кишечного барьера, что может служить морфологическим субстратом для транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Повышенная циркуляция эндотоксинов (ЛПС и других компонентов бактериальной клетки) в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF- $\kappa$ B), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактора роста опухоли- $\beta$ ), которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в НАСГ и индукции фиброгенеза (см. следующий слайд).<sup>1, 2</sup>

С учетом роли СИБР в патогенезе НАЖБП обосновано лечение препаратами, уменьшающими проницаемость кишечной стенки.

<sup>1</sup>Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т., Кузнецова Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М.: Прима Принт, 2020. 68 с.

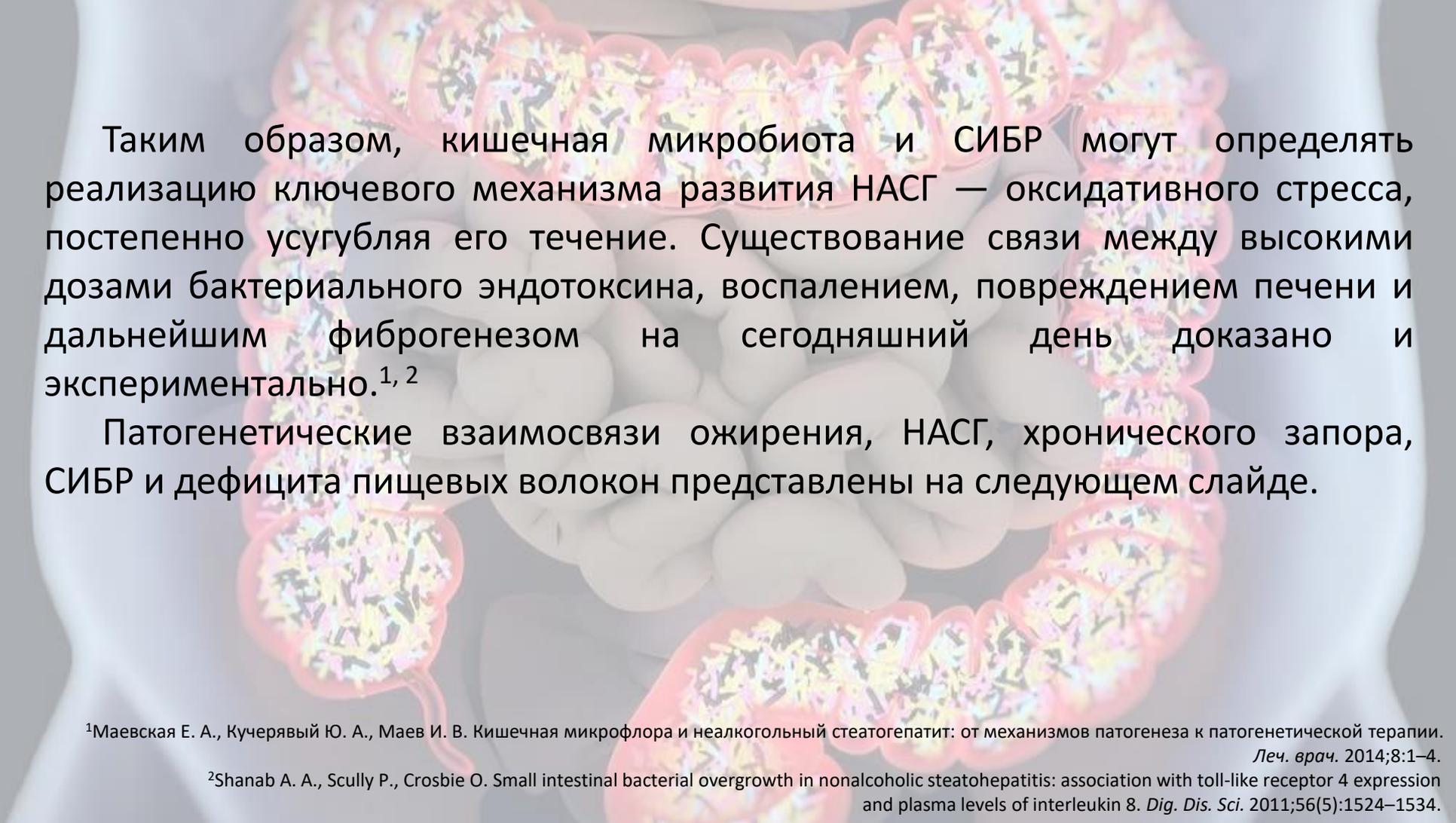
<sup>2</sup>Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2020. 52 с.

# Нарушение оси «кишечник – печень»: роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболеваний печени



LPS – липополисахарид

TLR4 – толл-подобный рецептор 4

An anatomical illustration of the human digestive system, including the stomach, small intestine, and large intestine. The large intestine is highlighted with a vibrant, multi-colored overlay representing a diverse microbiome. The background is a light gray silhouette of a human torso.

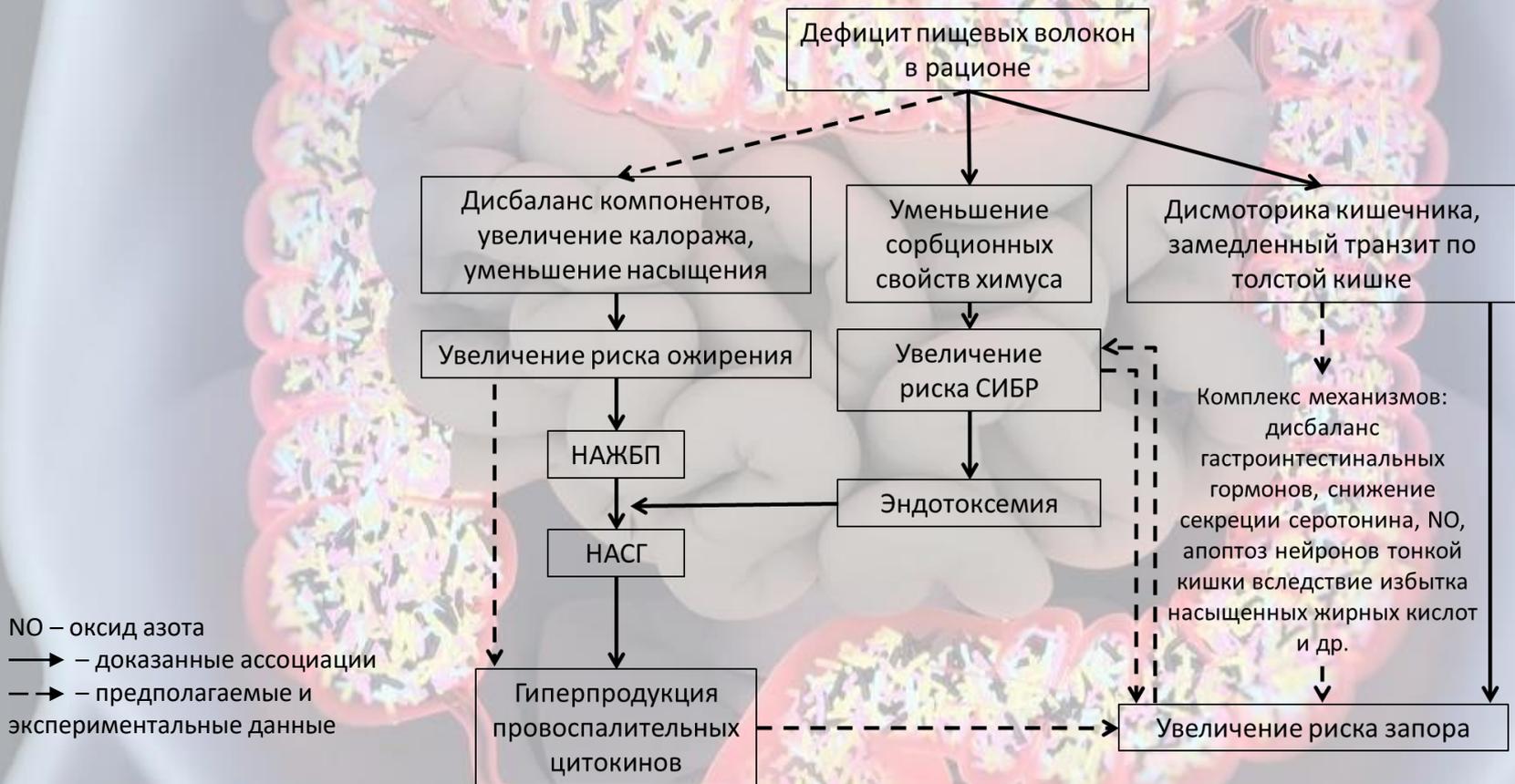
Таким образом, кишечная микробиота и СИБР могут определять реализацию ключевого механизма развития НАСГ — оксидативного стресса, постепенно усугубляя его течение. Существование связи между высокими дозами бактериального эндотоксина, воспалением, повреждением печени и дальнейшим фиброгенезом на сегодняшний день доказано и экспериментально.<sup>1, 2</sup>

Патогенетические взаимосвязи ожирения, НАСГ, хронического запора, СИБР и дефицита пищевых волокон представлены на следующем слайде.

<sup>1</sup>Маевская Е. А., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии. *Леч. врач.* 2014;8:1–4.

<sup>2</sup>Shanab A. A., Scully P., Crosbie O. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(5):1524–1534.

# Патогенетические взаимосвязи дефицита пищевых волокон, ожирения, НАСГ, хронического запора и СИБР



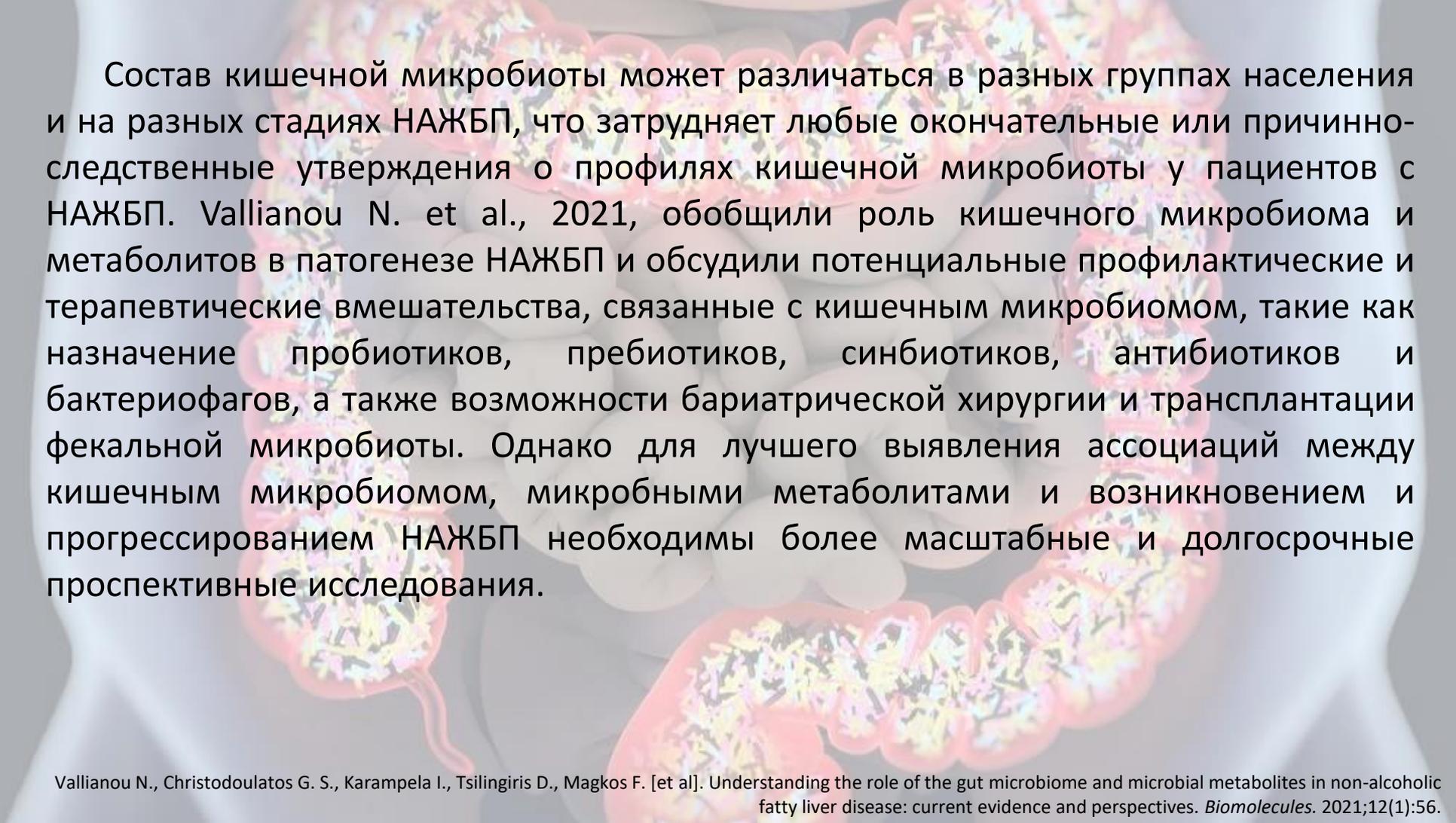
Теоретические предпосылки связи дисбиоза с ожирением, МС, НАЖБП находят подтверждение и на практике.

Так, в мета-анализе (10 исследований с участием 1093 пациентов), проведенном Wijarnpreecha K. et al., 2020<sup>1</sup>, наблюдалась значительная связь между НАЖБП и СИБР (ОШ 3,82, 95% ДИ 1,93–7,59).

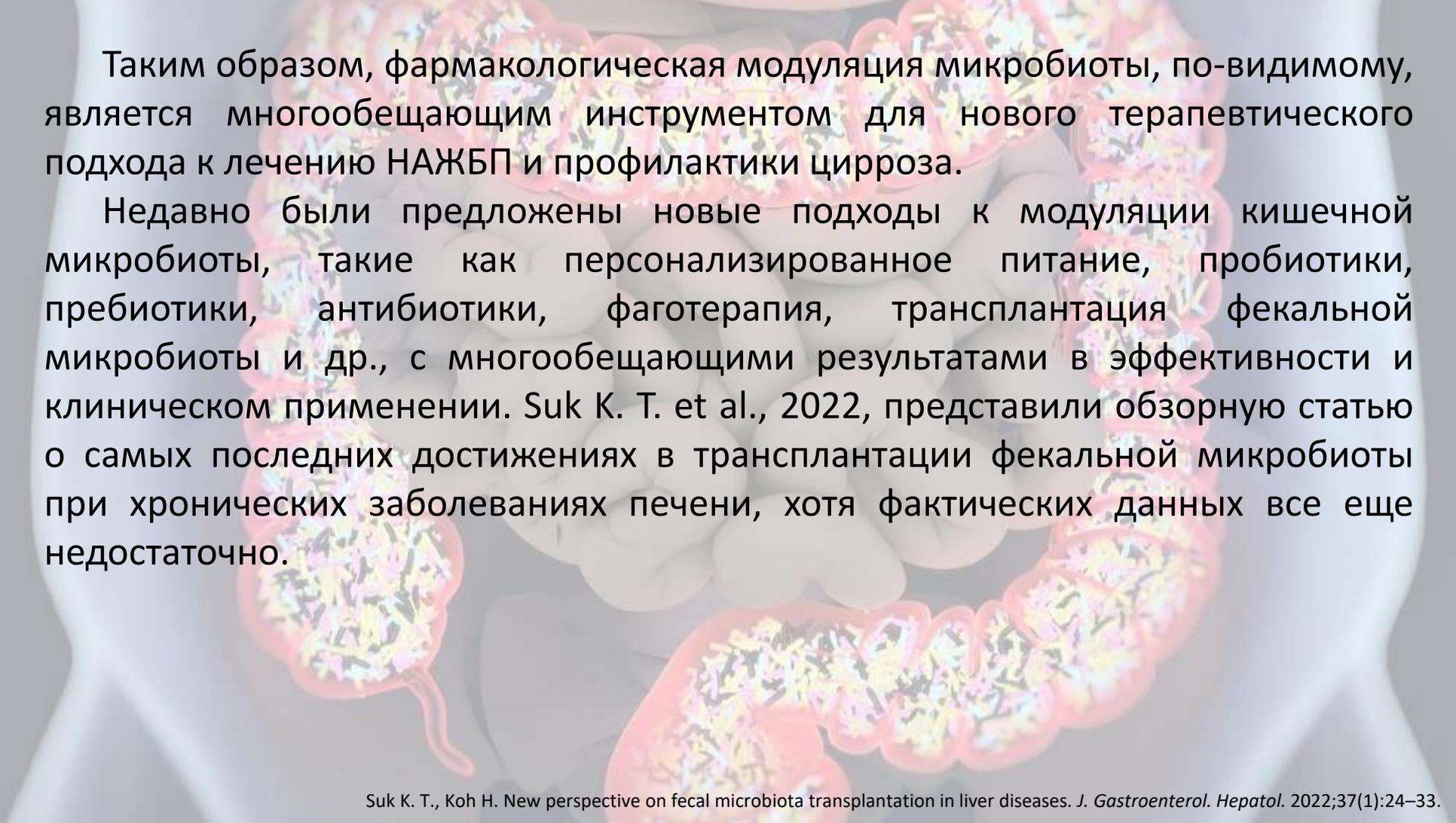
Gkolfakis P. et al., 2023<sup>2</sup>, продемонстрировали, что распространенность СИБР была значительно выше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми (в исследование были включены 125 пациентов с различной патологией печени: НАЖБП, НАСГ, цирроз печени). Также СИБР чаще встречался у пациентов с циррозом, ассоциированным с НАСГ, по сравнению с пациентами с НАЖБП (47,1% против 15,7%,  $p=0,02$ ), в то время как распространенность СИБР между пациентами с циррозом, ассоциированным с НАСГ, и НАСГ статистически не отличалась (47,1% против 22,2%,  $p=0,11$ ). СИБР был диагностирован у 18,4% пациентов, причем преобладали грам-отрицательные бактерии (82,6%).

<sup>1</sup>Wijarnpreecha K., Lou S., Watthanasuntorn K., Kroner P. T., Cheungpasitporn W. [et al]. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;32(5):601–608.

<sup>2</sup>Gkolfakis P., Tziatzios G., Leite G., Papanikolaou I. S., Xirouchakis E. [et al]. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: a cross-sectional study. *Microorganisms.* 2023;11(3):723.

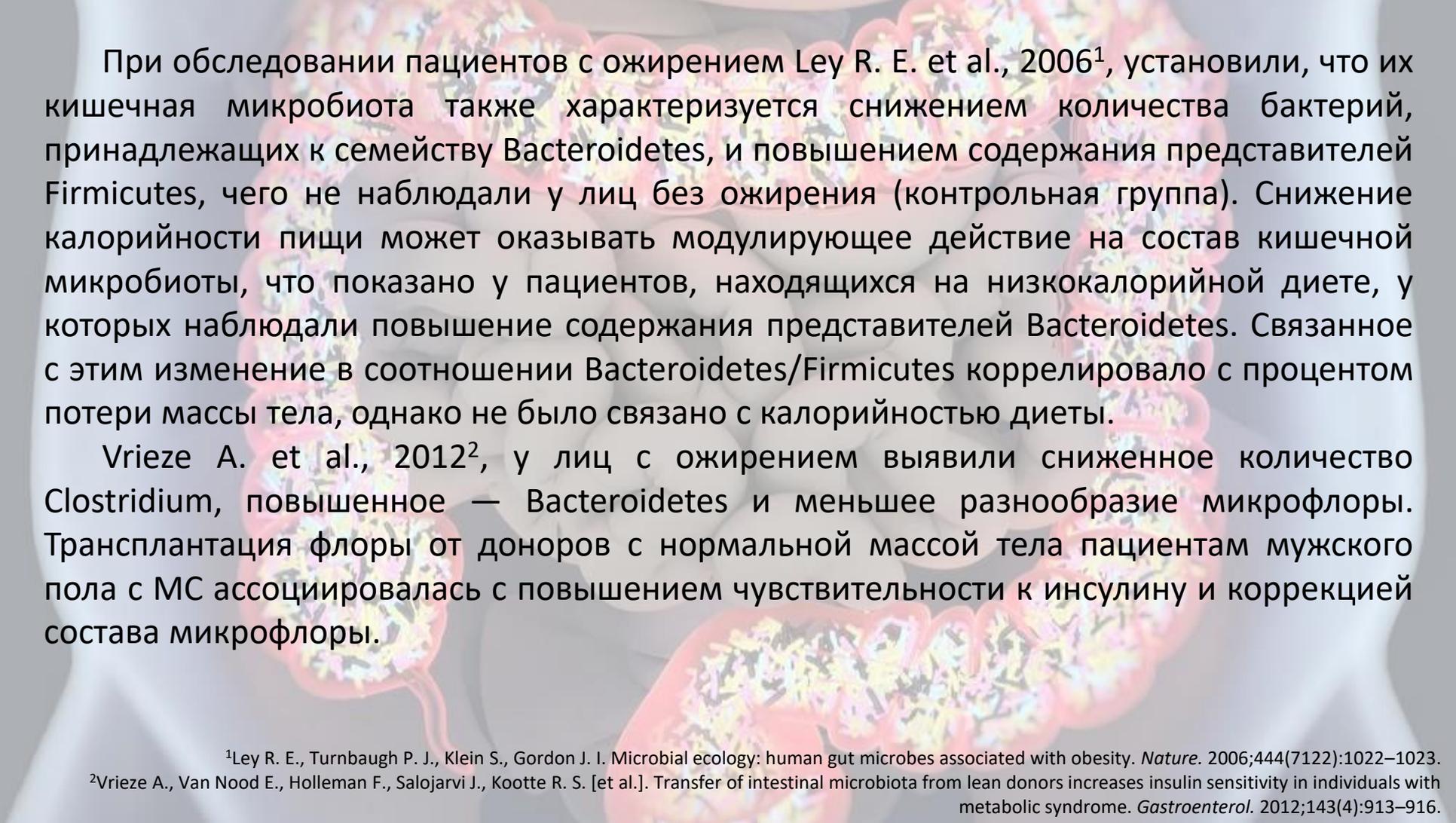


Состав кишечной микробиоты может различаться в разных группах населения и на разных стадиях НАЖБП, что затрудняет любые окончательные или причинно-следственные утверждения о профилях кишечной микробиоты у пациентов с НАЖБП. Vallianou N. et al., 2021, обобщили роль кишечного микробиома и метаболитов в патогенезе НАЖБП и обсудили потенциальные профилактические и терапевтические вмешательства, связанные с кишечным микробиомом, такие как назначение пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, антибиотиков и бактериофагов, а также возможности бариатрической хирургии и трансплантации фекальной микробиоты. Однако для лучшего выявления ассоциаций между кишечным микробиомом, микробными метаболитами и возникновением и прогрессированием НАЖБП необходимы более масштабные и долгосрочные проспективные исследования.



Таким образом, фармакологическая модуляция микробиоты, по-видимому, является многообещающим инструментом для нового терапевтического подхода к лечению НАЖБП и профилактики цирроза.

Недавно были предложены новые подходы к модуляции кишечной микробиоты, такие как персонализированное питание, пробиотики, пребиотики, антибиотики, фаготерапия, трансплантация фекальной микробиоты и др., с многообещающими результатами в эффективности и клиническом применении. Suk K. T. et al., 2022, представили обзорную статью о самых последних достижениях в трансплантации фекальной микробиоты при хронических заболеваниях печени, хотя фактических данных все еще недостаточно.



При обследовании пациентов с ожирением Ley R. E. et al., 2006<sup>1</sup>, установили, что их кишечная микробиота также характеризуется снижением количества бактерий, принадлежащих к семейству Bacteroidetes, и повышением содержания представителей Firmicutes, чего не наблюдали у лиц без ожирения (контрольная группа). Снижение калорийности пищи может оказывать модулирующее действие на состав кишечной микробиоты, что показано у пациентов, находящихся на низкокалорийной диете, у которых наблюдали повышение содержания представителей Bacteroidetes. Связанное с этим изменение в соотношении Bacteroidetes/Firmicutes коррелировало с процентом потери массы тела, однако не было связано с калорийностью диеты.

Vrieze A. et al., 2012<sup>2</sup>, у лиц с ожирением выявили сниженное количество Clostridium, повышенное — Bacteroidetes и меньшее разнообразие микрофлоры. Трансплантация флоры от доноров с нормальной массой тела пациентам мужского пола с МС ассоциировалась с повышением чувствительности к инсулину и коррекцией состава микрофлоры.

<sup>1</sup>Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–1023.

<sup>2</sup>Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojarvi J., Kootte R. S. [et al.]. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol.* 2012;143(4):913–916.

СД и ИР ассоциированы с низким уровнем системного воспаления. Большое количество исследований посвящено изучению влияния системного воспаления на метаболизм глюкозы и липидов, однако мало что известно про его триггеры. Cani P. D. et al., 2007<sup>1</sup>, выдвинули гипотезу, согласно которой ЛПС, продуцируемые грам-отрицательными бактериями кишечной микрофлоры, могут выступать триггерами, ответственными за развитие воспаления, ИР и увеличение массы тела. ЛПС способны активировать секрецию провоспалительных цитокинов путем влияния на природные иммунные клетки и взаимодействия с комплексом mCD14 и Toll-подобным рецептором 4. Этот механизм, вероятно, принимает участие в трансформации стеатоза печени в НАСГ, провоцировании окислительного стресса и далее в прогрессировании фиброза печени. Эти же авторы экспериментально показали, что диета с высоким содержанием жиров может повышать уровень циркулирующих ЛПС, а эндотоксемия, индуцированная хроническим поступлением ЛПС, может привести к СД, ожирению и печеночной ИР. Поступление ЛПС также увеличивает общую массу печени и содержание триглицеридов в печеночной паренхиме. Диета с высоким содержанием жиров ведет к повышению уровня циркулирующих ЛПС путем влияния на относительный состав кишечной микробиоты, что повышает кишечную проницаемость и транспорт ЛПС.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C. [et al.]. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772.

<sup>2</sup> Ткач С. М., Чеверда Т. Л., Казнодий А. В. Роль кишечно-печеночной ассоциации и кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени.

*Сучасна гастроентерологія*. 2015;5:96–109.

# Выводы

Таким образом, приведенные выше данные указывают на возможную новую стратегию лечения метаболического синдрома путем коррекции кишечной микробиоты, то есть применение син-, про- и пребиотиков с целью влияния на метаболизм холестерина и желчных кислот патогенетически обосновано. Однако нужны дополнительные клинические исследования для углубления нашего понимания роли кишечной микробиоты в профилактике и лечении метаболического синдрома.



*Спасибо за внимание!*