Патогенетические взаимосвязи метаболического синдрома и дисбиоза кишечника

Моногарова 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*

Коваль Е.Н., *ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина», Региональный эндокринологический центр, врач-эндокринолог*

г. Донецк
2026

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.

Комиссаренко И. А., Левченко С. В. Метаболический синдром: междисциплинарная проблема — оптимальное решение. М.: Прима Принт, 2019. 72 с.

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).

Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 220 с.

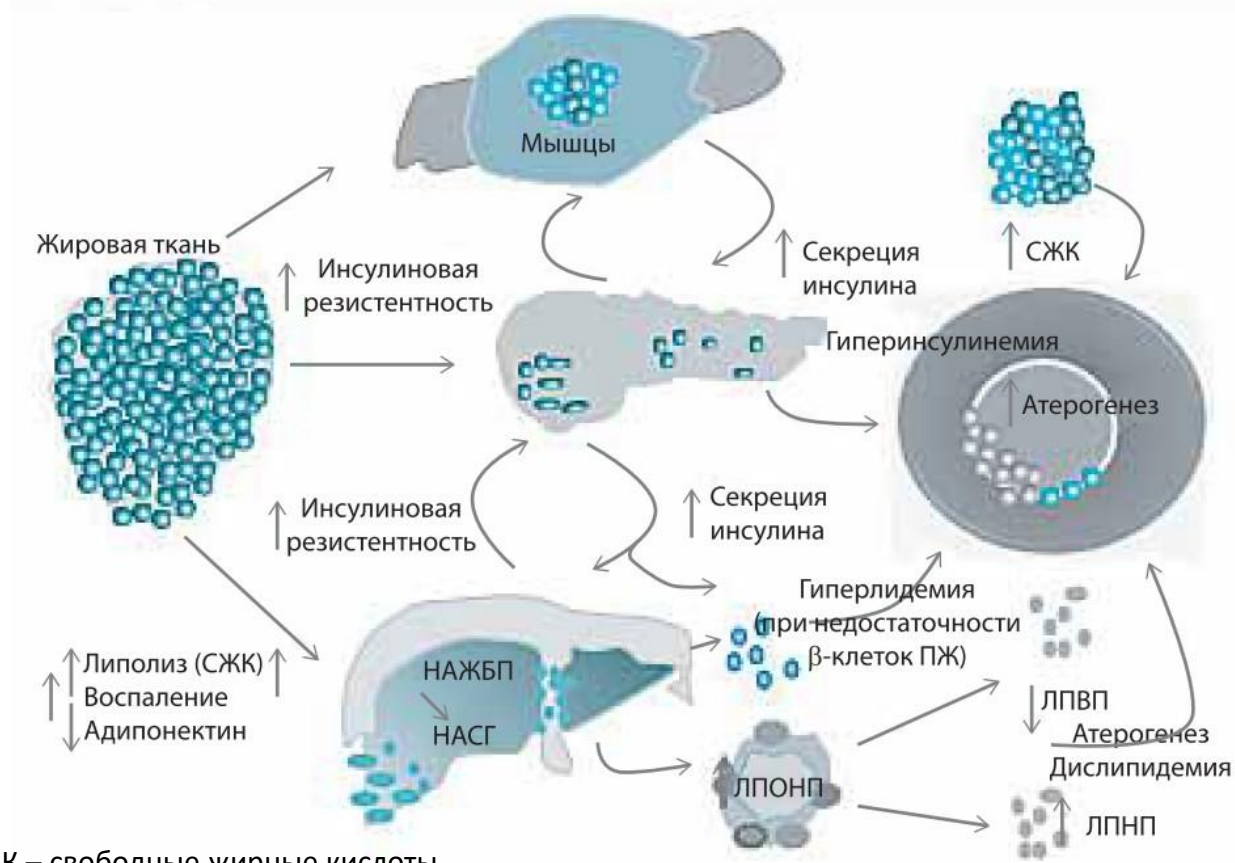
У больных с МС чаще, чем у лиц без него, обнаруживаются изменения со стороны органов пищеварения. По результатам исследований, проведенных в ЦНИИ гастроэнтерологии г. Москвы (более 500 пациентов с МС за период 1999–2006 гг.), у больных с МС наиболее часто встречаются следующие заболевания органов пищеварения:

- 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).

Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.

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



СЖК – свободные жирные кислоты

Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010. № 1. С. 4-13.

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.

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

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).

Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике : учеб.-метод. пособие / разраб.: В. Б. Гриневич [и др.]; под ред.: В. И. Симаненкова. СПб., 2003. 37 с.

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.

Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии: от симптома и синдрома – к диагнозу и лечению. Практическое руководство / Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Беляева Н.В. Усть-Каменогорск: ТОО «ВКПК АРГО», 2022. 658 с.

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.

Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии: от симптома и синдрома – к диагнозу и лечению. Практическое руководство / Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Беляева Н.В. Усть-Каменогорск: ТОО «ВКПК АРГО», 2022. 658 с.

Одним из механизмов влияния кишечной микрофлоры на метаболизм липидов является 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 бактероиды и лактобациллы.

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 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 гидрооксикислот 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.

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.

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».[1]

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.[2]

[1]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.

[2]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.[1]

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.[2]

[1]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.

[2]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.

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.

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».[1–4] 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.[5]

[1]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.

[2]Gudan A., Kozlowska-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.

[3]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.

[4]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.

[5]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.

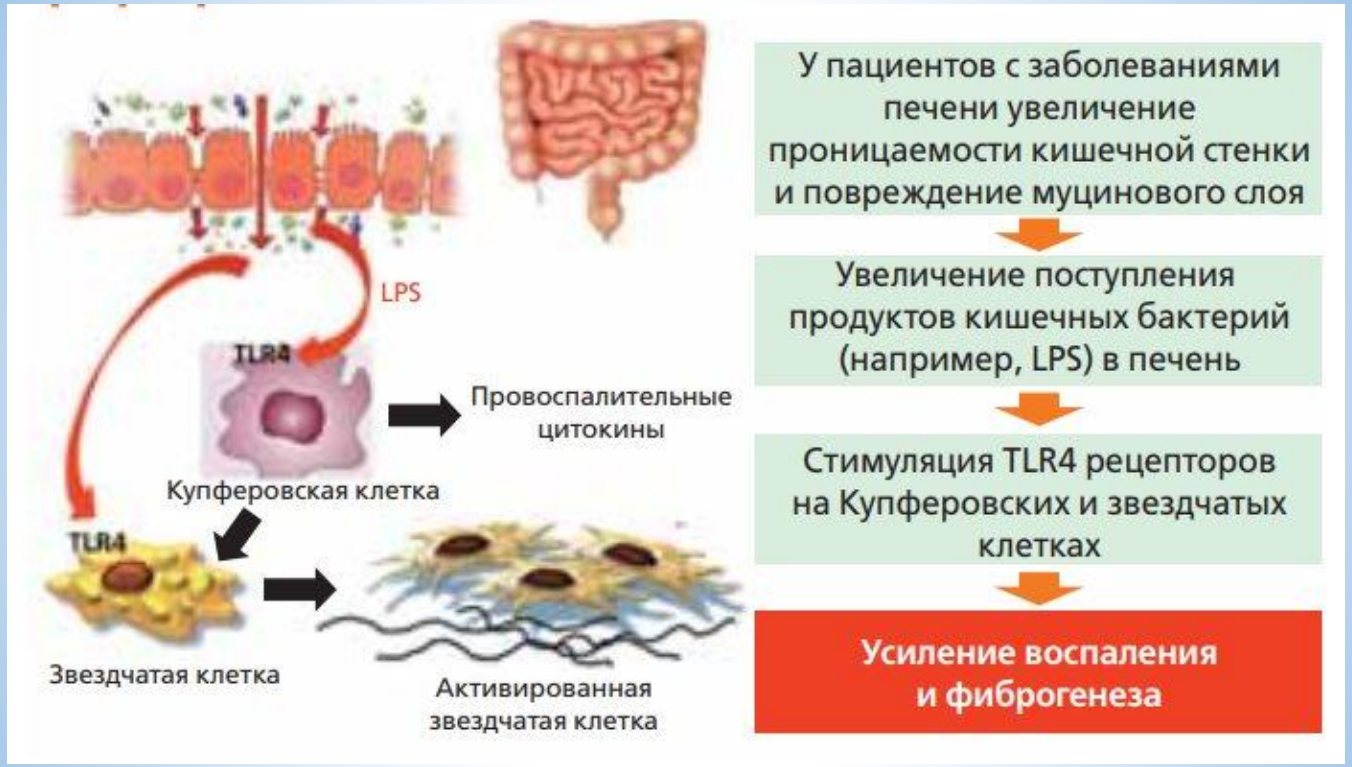
Основными стимуляторами для Toll-подобных рецепторов кишечника выступают: активный компонент грам-отрицательной бактериальной стенки — ЛПС, а также белок флагеллин, пептидогликаны и бактериальная нуклеиновая кислота, в избытке присутствующие при СИБР. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной 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-kB), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (фактора некроза опухолей-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, фактора роста опухолей-β), которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в НАСГ и индукции фиброгенеза (см. следующий слайд).[1, 2]

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

[1]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.

[2]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

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.

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.[1, 2]

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

[1]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.

[2]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



NO – оксид азота

⟶ – доказанные ассоциации

⇢ – предполагаемые и экспериментальные данные

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. С. 21–35.

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[1], наблюдалась значительная связь между НАЖБП и СИБР (ОШ 3,82, 95% ДИ 1,93–7,59).

Gkolfakis P. et al., 2023[2], 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%).

[1]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.

[2]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.

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.

Suk K. T., Koh H. New perspective on fecal microbiota transplantation in liver diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;37(1):24–33.

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[1], 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.[1, 2]

[1] 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.

[2] 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!