

ОБЗОРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА В СВЕТЕ НОВЕЙШИХ ДАННЫХ О КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЕ

О.И. Костюкевич, ГОУ ВПО РНИМУ

«Смерть человека начинается с его кишки»

Гиппократ



О.И. Костюкевич

Несмотря на значительные достижения в лечении атеросклероза, заболеваемость и смертность от ассоциированных с ним заболеваний все еще остается крайне высокой. Это стимулирует поиск всё новых и новых мишеней 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.

Зная особенности липидного метаболизма, начиная от всасывания в кишечнике, биосинтеза в печени и до выведения с желчью, мы осознаем, какая важная роль в развитии дислипидемии отводится органам пищеварения.

Можно выделить три основных аспекта патогенетических взаимодействий атеросклероза и ЖКТ:

1. Печеночный метаболизм холестерина.
 2. Роль тонкой кишки во всасывании холестерина, жирных кислот, рециркуляции желчных кислот.
 3. Роль тонко- и толстокишечной микрофлоры.
- Несмотря на то что механизмы абсорбции липидов, энтерогепатической циркуляции желчных кислот, печеночного синтеза и экскреции холестерина изучены довольно давно, пути терапевтического воздействия на эти механизмы еще недостаточно разработаны.

Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза начала активно изучаться лишь в последние годы. В наших знаниях о составе и роли нормальной микрофлоры произошел значительный скачок. 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.

В геометрической прогрессии возрастает количество работ, изучающих связь микробиоты с атеросклерозом и такими ассоциированными с ним состояниями, как сахарный диабет, ожирение, системное воспаление и дислипидемия. По некоторым данным, нарушение кишечного микробиоценоза встречается у 90% больных ССЗ.

Кишечная микрофлора и дислипидемия

Доказано, что в регуляции липидного обмена существенное значение имеет поддержа-

ние 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 механизм этого воздействия долгое время объяснялся лишь высоким содержанием холестерина. Работы последних лет раскрыли принципиально новый патогенетический механизм, ведущая роль в котором принадлежит кишечной микрофлоре. Оказываются, определенные виды микроорганизмов способны метаболизировать L-карнитин и его структурный аналог холин, который в большом количестве содержится в данных продуктах до триметиламина (ТМА), который в печени преобразуется в триметиламин-N-оксид (ТМАО), обладающий прямым атерогенным действием. Показана связь ТМАО с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, что позволяет рассматривать ТМАО как независимый фактор риска (ФР) развития ССЗ 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) Другим механизмом влияния кишечной микрофлоры на метаболизм липидов является непосредственное участие в биотрансформации и энтерогепатической циркуляции желчных кислот (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 нерастворимый копростанол.

3) Влияние на различные звенья липидного обмена посредством синтеза сигнальных молекул короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Известно, что моносахариды 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 энергетического обмена, иммунитета и артериального давления. Например, активация ацетатом и пропионатом GRP43 на адипоцитах приводит к ингибированию липолиза.

Кишечная микрофлора и системное воспаление

Известно, что системный воспалительный ответ можно рассматривать как один из весомых факторов развития ССЗ. Как оказалось, его развитие также тесно связано с микробиотой и реализуется через два основных механизма:

- 1) непосредственное воздействие компонентов бактериальной клетки, попадающих в кровоток при нарушении кишечного барьера;
- 2) синтез кишечной микрофлорой активных метаболитов, активирующих системный воспалительный ответ.

Компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий липополисахариды (ЛПС) являются триггерным фактором системного воспаления, способствуя продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, ИАП-1. В экспериментах на мышах было показано, что диета с высоким содержанием жиров приводит к преобладанию грамотрицательных микробов и, как следствие, к увеличению концентрации ЛПС в плазме крови. Такая хроническая эндотоксемия способствует развитию метаболических нарушений, в том числе ожирения, ИР и СД. Увеличение условно-патогенных микроорганизмов уменьшает защитный барьер и приводит к повышению проницаемости стенки кишечника и увеличению адсорбции ЛПС. Воздействие этого эндотоксина инициирует воспалительный ответ и окислительный стресс путем связывания с Toll-подобным рецептором (TLR)-4 на эндотелиальных клетках, моноцитах или макрофагах, что сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и приводит к эндотелиальной дисфункции и атерогенезу.

Наиболее изученными метаболитами микробиоты являются «уремические» токсины p-крезол, индоксила сульфат, фенилацетат, которые образуются вследствие ферментации белков микрофлорой толстой кишки. Они запускают продукцию свободных радикалов и активируют NF- κ B (центральный медиатор атеросклероза), приводя к повреждению и дисфункции эндотелия.

Кишечная микрофлора и артериальная гипертензия

Согласно одной из теорий, кишечная микрофлора является частью сложной системы, поддерживающей уровень артериального давления (АД) в организме. Недавно открыты специфические обонятельные рецепторы Olf78. Было установлено, что рецепторы Olf78 имеются не только в носовой полости, но и в стенках мелких сосудов, сердца и вокруг основных ветвей почечных артерий. КЦЖК посредством взаимодействия с Olf78 повышают секрецию ренина и уровень АД. Другие рецепторы, Gpr41, связываясь с КЦЖК, напротив, опосредуют снижение АД. Причем последний эффект более значимый, поэтому в целом увеличение продукции КЦЖК ведет к общему снижению АД.

Кишечная микрофлора и ожирение

Выделяют два основных механизма влияния кишечной микрофлоры на развитие ожирения:

- 1) избыточную микробную ферментацию пищевых волокон и некоторых других субстратов, в результате которой в организм хозяина

поступает дополнительная энергия, что может способствовать увеличению веса;

2) воздействие активных микробных метаболитов на гены, регулирующие расход и запасание энергии.

Ряд исследователей считают, что кишечная микрофлора каждого человека имеет свою метаболическую активность и определенные изменения ее состава могут служить предрасполагающим фактором к развитию ожирения.

Интересны эксперименты с пересадкой кишечной флоры безмикробным мышам, выросшим в стерильной среде. В результате наблюдалось увеличение массы жировой ткани за две недели на 60% без каких-либо изменений в питании. Еще в одном исследовании проводилась пересадка безмикробным мышам кишечной флоры от худых и тучных мышей. Оказалось, что безмикробные мыши, которым пересадили кишечную флору от тучных мышей, набирали вес гораздо быстрее, чем те, кому пересаживали флору от худых собратьев. Полученные данные позволили предположить, что изменения микрофлоры кишечника могут играть не последнюю роль в патогенезе ожирения. При анализе бактериального генома у мышей, страдающих наследственным ожирением, выявлено резкое снижение в кишечнике доли бактерий группы Bacteroidetes по сравнению с обычными мышами, тогда как доля бактерий группы Firmicutes, напротив, повышена. Схожие изменения были выявлены и у людей.

Кишечная микрофлора и сахарный диабет

Интересные данные были получены в работе Brugman, где показано положительное влияние антибиотиков на гликемический профиль крыс с предрасположенностью к сахарному диабету. Предположительный механизм такого влияния связывают с уменьшением антигенной стимуляции, которое запускает системное воспаление и приводит к деструкции β -клеток поджелудочной железы.

Мы лишь приоткрыли завесу тайны... Еще многое предстоит узнать. Очевидно, однако, что современная терапия ССЗ уже не может не учитывать состояние кишечника и микробиоты. Для предотвращения кардиометаболических заболеваний, помимо реализации уже хорошо известных и общепринятых профилактических мероприятий, крайне важно поддержание нормального баланса микробиоты кишечника.

Современные подходы к коррекции микробиоциноза

Тенденция последнего времени определили существенный прогресс в наших знаниях о микробиологии кишечника и всё возрастающую роль микробиоценоза в генезе широкого спектра заболеваний. Это, естественно, подвигло ученых к исследованию эффектов терапии, направленной на коррекцию дисбиоза у различных групп больных. Уже накоплено довольно много данных об эффективности такого лечения при аллергических, некоторых аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника, ожирении, нарушении толерантности к глюкозе и при дислипидемиях и др. Однако пока большинство подобных работ носят экспериментальный локальный характер, и данные тенденции еще требуют дальнейшего изучения

ОБЗОРЫ

и проведения крупномасштабных исследований. Большинство исследований посвящено диетологической коррекции, воздействию пре- и пробиотиков. В последнее время начаты разработки методов генотерапии.

Принципы терапии дисбиоза

1. Функциональное питание

Наша пища является питательной средой для бактерий и соответственно способствует размножению тех или иных видов в зависимости от пищевых предпочтений. Так, избыточное белковое питание способствует росту гнилостной, а углеводное — броидильной микрофлоры.

Одно из перспективных направлений в будущем предполагает разработку индивидуальных рационов питания для профилактики или лечения тех или иных заболеваний, основанных на «генетическом паспорте» микробиоты конкретного человека. Во многих развитых странах производство и массовое использование продуктов функционального питания для сохранения здоровья и увеличения продолжительности жизни стали государственной политикой в области здравоохранения и пищевой индустрии. Рациональное комбинированное применение продуктов функционального питания с традиционными лекарственными средствами, по мнению многих ученых, в значительной степени и будет определять здоровье человека в XXI веке.

Коррекция состава кишечной микробиоты с помощью специальной диеты считается одним из перспективных направлений профилактики и лечения кардиоваскулярных заболеваний.

2. Назначение пробиотиков и пребиотиков

Пробиотики — живые микроорганизмы, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Они активизируют рост облигатной микрофлоры в результате продукции рост-стимулирующих факторов, стимулируют иммунную систему макроорганизма. В состав пробиотиков, как правило, входит анаэробная (бифидобактерии, энтерококки) и аэробная флора (лактобактерии) или их комбинация.

Так, применение пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* способствовало снижению уровня сывороточных липидов.

Одним из перспективных штаммов, на который возлагаются надежды по коррекции метаболического синдрома, сахарного диабета и

ожирения, является *Akkermansia muciniphila*. В норме их удельный вес составляет 3–5% микрофлоры кишечника. Эксперименты с животными показали, что эти бактерии способны уменьшить всасывание эндотоксинов, а также синтезировать определенные сигнальные молекулы, снижающие абсорбцию жиров и модифицирующие пути их биотрансформации. Однако на сегодняшний день остаются открытыми многие вопросы относительно эффективности такой терапии, «выживания» бактерий, входящих в состав препаратов в условиях ЖКТ пациента, что ограничивает их применение в рамках клинических рекомендаций.

Основные перспективы связывают с созданием оптимальных условий для роста нормальной микробиоты. К препаратам, способствующим развитию таких условий, относятся пребиотики.

Доказан эффект некоторых пищевых ингредиентов, таких как олигомеры фруктозы (фруктаны) и волокон (псиллиум), которые могут значимо влиять на состав микробиоты. Такие пребиотики, как было показано, также влияют на усвоение минеральных веществ и уровень липидов плазмы крови. Из всех используемых на сегодняшний день пребиотиков наибольшая доказательная база по влиянию на дислипидемию и другие ассоциированные с атеросклерозом состояния собрана в отношении псиллиума — препарата из оболочки семян подорожника овального.

При оценке эффективности пролонгированного (6 мес.) приема псиллиума у больных с метаболическим синдромом на фоне комбинированной терапии доказано, что введение в комплексную терапию пищевых волокон резко повышает эффективность лечения пациентов с МС. При этом положительное влияние препарата на снижение массы тела, регуляцию пищевого поведения, купирование симптомов кишечной диспепсии и восстановление частоты дефекации, а также на уровни тощаковой гликемии и липидного профиля у пациентов с МС проявляется на третьем месяце терапии и сохраняется до конца 6-месячного наблюдения.

Препарат «Мукофальк» из оболочки семян подорожника включает в свой состав три фракции пищевых волокон, каждая из которых обладает уникальным механизмом действия:

1. Фракция А (30%), неферментируемая бактериями, выступает как создающий объем наполнитель и обеспечивает нормализацию кишечной моторики.

2. Фракция В — гель-формирующая (55%), частично ферментируемая фракция, которая связывает воду и желчные кислоты (один из механизмов гиполипидемического действия мукофалька), а также энтеротоксины.

3. Фракция С (15%) — быстро ферментируемая кишечными бактериями фракция: замедленные эвакуации из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении метаболического синдрома) и пребиотическое действие (является субстратом роста нормальной микрофлоры). Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителиоцитов толстой кишки, а также выполняющих многочисленные регуляторные функции.

Многокомпонентный состав определяет и многогранность патофизиологических воздействий. Гиполипидемическое и антиатеросклеротическое действие мукофалька реализуется посредством нескольких механизмов:

1) абсорбции желчных кислот в кишечнике, что уменьшает их реабсорбцию и инициирует синтез новых ЖК из холестерина. В результате снижается и общий холестерин, и ЛПНП;

2) непосредственной абсорбции и выведения холестерина с калом;

3) пребиотического эффекта. Входящая в состав препарата быстро ферментируемая фракция приводит к росту собственной микрофлоры, восстанавливая нормальную микробиоту, которая играет значимую роль, как было показано выше, в развитии атеросклероза. Снижается синтез проатерогенных метаболитов (ТМАО), увеличивается синтез регулирующих различные этапы обмена липидов КЦЖК, в частности пропионата.

В недавних исследованиях на мышах было показано, что волокна в составе подорожника наряду с достоверным улучшением липидного профиля (повышение ЛПВП и снижение ЛПНП) снижают холестерин-индуцированные изменения кишечной микробиоты и воспаление. Так, увеличилось соотношение Firmicutes к Bacteroidetes (F/B), что коррелировало с повышением экспрессии противовоспалительных генов;

4) снижения уровня системного воспаления за счет укрепления кишечного барьера, что пред-

отвращает проникновение эндотоксина и синтез провоспалительных цитокинов. В результате микробной ферментации мукофалька образуются КЦЖК, которые (прежде всего бутират) способствуют регенерации кишечного эпителия. Это подтверждается результатами исследований, где отмечено снижение уровня фибриногена и СРБ. В многочисленных работах показано воздействие мукофалька и на такие ассоциированные с атеросклерозом состояния, как ожирение, инсулинорезистентность;

5) снижения веса, обусловленного действием гель-формирующей фракции, которая за счет создания объема способствует раннему насыщению и снижает объем потребляемой энергии. Так, в ходе терапии мукофальком отмечено снижение ИМТ более чем на 10%.

6) гипогликемического эффекта псиллиума, ведущего к снижению инсулиновой стимуляции печеночного синтеза холестерина.

Недавно опубликован метаанализ 35 рандомизированных, контролируемых, клинических исследований, изучавший влияние псиллиума на уровень гликемии и гликозилированного гемоглобина у пациентов с предрасположенностью к СД и с уже развившимся СД 2 типа. Доказано достоверное снижение тощаковой глюкозы (в среднем на 37,0 мг/дл) и гликированного гемоглобина (HbA1c) (-10.6 ммоль/моль).

Гиполипидемический эффект мукофалька доказан в большом количестве рандомизированных, клинических исследований (более 50). В среднем уровень холестерина снижался примерно на 10–15%, а ЛПНП на 15–20%.

Еще в 1998 году Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA) рекомендовало псиллиум в качестве липид-снижающего препарата.

Применение мукофалька в составе комбинированной терапии дислипидемий

Столь значимое снижение ХС и ЛПНП позволяет рассматривать мукофальк как компонент комбинированной гиполипидемической терапии, к которой в последнее время обращено пристальное внимание кардиологов. Согласно современным рекомендациям, целевой уровень ЛПНП зависит от категории риска сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях показано, что применение мукофалька в дозе 10 г/сут. (3 саше) приводит к снижению уровня ЛПНП в среднем на 1 ммоль/л в течение 3 месяцев. В значительном проценте случаев целевого уровня ЛПНП не удается достичь применением даже максимальной дозы статинов. В этом случае возникает необходимость комбинированной терапии. Включение псиллиума в схемы гиполипидемической терапии оправдано и патогенетически, так как механизмы действия статинов и мукофалька различны и с позиции эффективности. В некоторых ситуациях, особенно в случае легкой и умеренной гиперлипидемии, возможно и применение псиллиума в режиме монотерапии.

Важным моментом с позиции практикующего врача является время приема и дозировка препарата. Так, показано, что гиполипидемическое действие псиллиума выражено в большей степени при приеме во время еды, чем при употреблении в перерыве между приемами пищи.

Рекомендованная доза для снижения уровня холестерина составляет 10 г псиллиума в день (что соответствует 3 пакетикам мукофалька), возможно увеличение дозы до 6 пак./сут. при наличии запоров. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении и особенно оправдан у пациентов с сопутствующими нарушениями стула (30–60% пациентов после 60 лет, 80% лиц с ограничением подвижности). ■

Уровень ЛПНП – целевой показатель терапии

Величина в ммоль/л, на которую необходимо снизить уровень ХС ЛПНП для достижения целевого уровня, в зависимости от исходного

Исходный уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)	КАТЕГОРИИ РИСКА		
	КАТЕГОРИЯ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА	КАТЕГОРИЯ ВЫСОКОГО РИСКА	КАТЕГОРИЯ УМЕРЕННОГО РИСКА
	<ul style="list-style-type: none"> Больные с ИБС и/или симптомным атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, подтвержденными диагностическими методами (коронарная ангиография, радионуклидные методы исследования, стресс-эхокардиография, дуплексное сканирование артерий) Больные с СД 2 типа, либо больные с СД 1 типа и поражением органов-мишеней (микроальбуминурия) Больные с ХПН и явлениями почечной недостаточности от умеренной до тяжелой степени 10-летний риск по шкале SCORE ≥10% 	<ul style="list-style-type: none"> Хотя бы один выраженный фактор риска, например, уровень ОХС >8,0 ммоль/л либо тяжелая АГ 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥5% и <10% 	<ul style="list-style-type: none"> 10-летний риск по шкале SCORE ≥1% и <5%. Дальнейшая оценка риска проводится с учетом наличия семейного анамнеза ранних ССЗ (мужчины <55 лет и женщины <65 лет), наличия абдоминального ожирения, степени физической активности, уровня ХС ЛПВП, ТГ, вЧСРБ, Лп(а), фибриногена, гомоцистеина, апоВ и социального статуса
	Требуемая величина снижения в ммоль/л для достижения целевого уровня ХС ЛПНП		
	<1,8 ммоль/л	<2,5 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
>6,2	>4,3	>3,7	>3,2
5,2-6,2	3,4-4,4	2,7-3,7	2,2-3,2
4,4-5,2	2,6-3,4	1,9-2,7	1,4-2,2
3,9-4,4	2,1-2,6	1,4-1,9	0,9-1,4
3,4-3,9	1,6-2,1	0,9-1,4	0,4-0,9
2,9-3,4	1,1-1,6	0,4-0,9	<0,4
2,3-2,9	0,5-1,1	<0,4	-
1,8-2,3	0,4-0,5	-	-

Возможно применение Мукофалька в виде монотерапии

Мукофальк® в комбинации со статинами