



ГБОУ ВПО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

Взаимосвязь метаболически ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных заболеваний пищеварительного тракта (пародонтит, гастрит, энтероколит)

А.М. Шилов, А.А. Марьяновский, Н.Б. Петрухина, О.А. Зорина

Адрес для переписки: Александр Михайлович Шилов, alexmshilov@mail.ru

В статье обсуждаются механизмы патофизиологических взаимосвязей нарушенной микрофлоры пищеварительного тракта (пародонтит, дисбиоз кишечника) с нарушениями углеводно-липидного обмена у больных с метаболическим синдромом (МС). Представлены результаты исследования с участием 69 пациентов, у 54 из которых было абдоминальное ожирение и индекс массы тела > 25 кг/м². По данным исследования, у пациентов с абдоминальным типом ожирения в 90% случаев имело место нарушение микробиоза пародонта и кишечника. Включение в комплексную терапию пробиотиков (корректоров микрофлоры кишечника) и антиоксидантов на ранних этапах развития МС способствует восстановлению общего и регионального иммунного статуса, купированию окислительного стресса, улучшению репаративных процессов пародонта, коррекции атерогенности плазмы, нормализации углеводного обмена.

Ключевые слова: дисбиоз кишечника, пародонтит, метаболический синдром, атерогенез, пробиотики и антиоксиданты

В течение последних 25 лет исследователи-клиницисты рассматривают воспалительные заболевания различных отделов пищеварительного

тракта (пародонтит, дисбиоз кишечника) в качестве факторов риска формирования атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений (ишемическая болезнь

сердца (ИБС): острый коронарный синдром, инфаркт миокарда; мозговые инсульты).

Еще 400 лет назад до нашей эры Гиппократ сказал: «Смерть человека начинается в его толстой кишке». В древних рукописях ассирийцев, иудеев, греков, римлян можно найти утверждение, что крепкие зубы являются признаком хорошего здоровья. В научных публикациях рубежа XIX–XX веков указывается, что причиной развития различных заболеваний организма является сепсис полости рта [1–4]. В разработанной в 1912 г. теории очаговой инфекции постулировалось: патогенные микроорганизмы из инфицированных тканей полости рта через лимфо- и микроротоки распространяются по всему организму и служат причиной развития различных заболеваний, включая артрит и нефрит [2, 3].

В современных рекомендациях по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний большое значение придается



выявлению и коррекции факторов риска развития нарушений сердечно-сосудистой системы. Эти факторы риска во многом универсальны, то есть характерны для большинства сердечно-сосудистых заболеваний, и хорошо известны. В настоящее время их подразделяют на модифицируемые – увеличенная частота сердечных сокращений, ожирение, повышенный уровень холестерина и артериального давления (АД), наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета (СД) 2 типа, курение; немодифицируемые – возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез; мягкие – агрегационное состояние плазмы крови, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и альфа-липопротеина, высокие уровни С-реактивного белка (СРБ, маркер системного воспаления) и воспалительных цитокинов (тканевой активатор плазминогена-1, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкины (ИЛ) 1–8).

Каждый фактор риска имеет свой удельный вес в вероятности развития того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы и в различных сочетаниях формирует статус полиморбидности. Совместное воздействие нескольких факторов риска у одного пациента способствует существенному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений – с 5,5% у пациентов при наличии 1 фактора риска до 21,8% у пациентов с 8 и более факторами риска.

В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald сформулировали понятие единого сердечно-сосудистого континуума, которое в течение последних 20 лет прочно вошло в научно-медицинскую практику. Применительно к практической медицине понятие «континуум» (от лат. *continuus* – сплошной, непрерывный) подразумевает непрерывную последовательность этапов развития заболевания – от факторов риска до летального исхода.

Метаболический синдром (МС) – клиническая модель полиморбидности. В контексте сердечно-сосудистого континуума МС можно охарактеризовать как комплекс метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний, патогенетически связанных друг с другом через инсулинорезистентность (ИР). Метаболические нарушения, включающие НТГ или СД 2 типа с характерной атерогенной дислипидемией (повышение триглицеридов (ТГ) и уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня ЛПВП), сопровождаются развитием артериальной гипертонии (АГ), ИБС (рис. 1). Сегодня основные компоненты МС – нарушения углеводного и липидного спектров крови, постпрандиальная гипергликемия и гипертриглицеридемия – клиницистами рассматриваются как доминирующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [5–8]. Зарубежные и отечественные исследователи в области клинической медицины, эксперты Всемирной организации здравоохранения характеризуют МС, основной клинический признак которого – абдоминальное ожирение с ИР и атерогенной дислипидемией, как пандемию XXI века. В 2012 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation – IDF) представила эпидемиологические

данные по распространенности СД как составной части МС: в 47 странах Европейского региона (включая Россию), в которых проводились исследования, зарегистрировано 52,8 млн пациентов в возрасте от 20 до 79 лет, страдающих СД, что составляет 8,1% численности населения. Согласно прогнозам, этот показатель к 2030 г. увеличится до 9,5%, что составит 64 млн человек [1, 6, 7]. Клинические исследования последних 20 лет, основанные на современных научных достижениях теоретической и практической медицины, продемонстрировали четкую взаимосвязь нарушений углеводного (предиабет – НТГ или СД) и липидного (атерогенез) состава крови с функциональным состоянием печени (развитие неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП)) и статусом микробиоценоза полости рта (пародонтит) и кишечника (дисбиоз) [1, 2, 5, 9–13].

Нормальная микрофлора пищеварительного тракта у человека имеет чрезвычайно важное общепатологическое значение: помимо осуществления трофики, она ответственна за формирование до 80% общего иммунного и регионального статусов. Наиболее важными и изученными функциями микрофлоры кишечника являются обеспечение антиинфекционной защиты, формирование и стимуляция иммунной системы макроорга-



↑ТГ – повышение уровня триглицеридов.

Рис. 1. Континуум метаболического синдрома



низма, обеспечение всасывания минералов, воды, синтез витаминов группы В и К, регуляция липидного и углеводного обмена, регуляция моторики кишечника [5, 9, 14]. Все это позволяет говорить о микрофлоре кишечника как о самостоятельном органе.

В настоящее время доказано, что абдоминальный тип распределения жира при индексе массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² в 70–90% случаев сочетается с дисбиозом кишечника и в такой же пропорции – со стеатозом или стеатогепатитом, являясь следствием нарушения липидного обмена [5, 9, 10, 15–18]. В связи с этим в клинической практике возникают определенные трудности при назначении гиполипидемических препаратов, в частности статинов, которые, обладая известными гепатотоксическими побочными эффектами, могут усугубить функциональное состояние печени при наличии доклинических форм НЖБП на фоне дисбиоза, вплоть до развития лекарственного гепатита. В случаях нераспознанного стеатоза или стеатогепатита побочные эффекты лекарственных препаратов могут

быть следствием нарушения их метаболизма в печени (дефекты функционирования ферментной цитохромной системы печени – Р450).

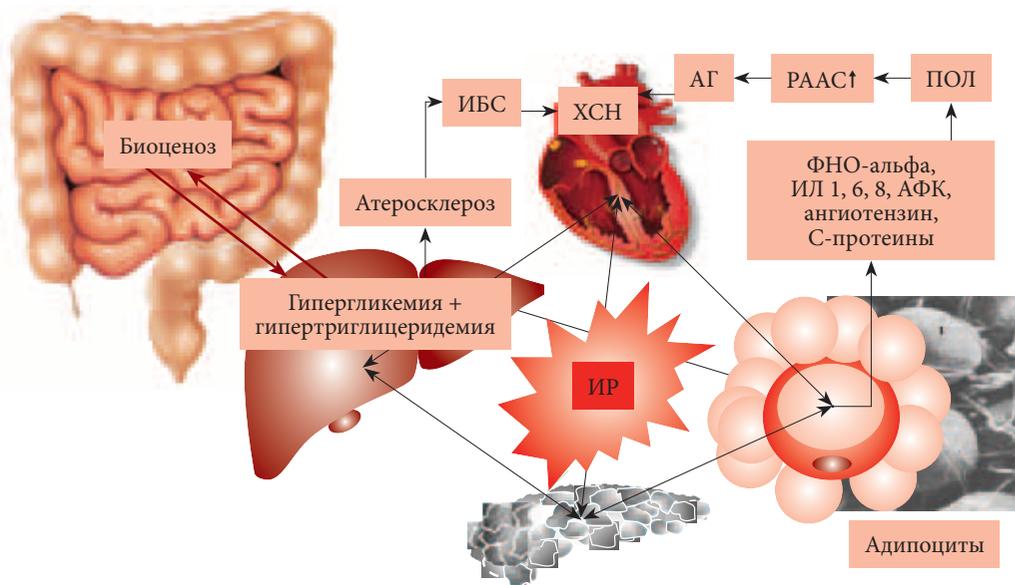
Кишечный микробиоценоз – высокоорганизованная система, оказывающая влияние посредством качественных и количественных сдвигов на гомеостаз («здоровье – болезнь») человека в различных жизненных условиях. Исходное формирование этой системы начинается с микрофлоры полости рта.

Дисбиоз – патогенное изменение состава кишечной флоры человека. В настоящее время установлено, что дисбиоз играет важную роль в развитии метаболических нарушений при МС, рассматривается в качестве индуктора системных воспалительных реакций, стимулированных воспалительными цитокинами кишечника. Микрофлора кишечника является в определенном смысле фактором, определяющим чувствительность инсулинозависимых тканей организма (печень, мышцы, жировая ткань) к инсулину, которая зависит от снижения концентрации липопо-

лисахаридов и гиперпродукции кишечником провоспалительного цитокина ФНО-альфа [19, 20]. Присутствие определенных патогенных бактерий (дисбиоз) в кишечнике, провоцируя системное воспаление с активацией свободнорадикальных перекисных реакций (окислительный стресс), способствует формированию ИР (рис. 2).

Еще в 1935 г. было высказано предположение об участии микрофлоры кишечника в холестериновом обмене через метаболизм экзогенных и эндогенных стероидов. А в 2001 г. М. Carneiro de Moura патогенетически обосновал участие микробиоценоза толстой кишки в качестве одного из звеньев нарушений холестеринового метаболизма: холестерин под действием микроорганизмов толстого кишечника последовательно метаболизируется в копростанол/копростанон и частично выводится с калом [21]. В свою очередь при реакции брожения в кишечнике копростанол и копростанон выделяют ацетат и пропионат, которые диффундируют в кровь через процессы всасывания и, достигнув печени, оказывают разнонаправленное действие на синтез холестерина (ацетат активизирует, пропионат угнетает синтез холестерина) (рис. 3).

Альтернативный биологический механизм влияния микрофлоры кишечника на метаболизм холестерина в организме человека обусловлен облигатным участием бактерий кишечника в метаболизме желчных кислот, в частности холевой кислоты. Конъюгированная холевая кислота из печени поступает в тонкий кишечник и частично реабсорбируется в гепатоциркуляторную систему. Не всасавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холегилициндролазой и дегидроксилированию при участии 7-альфа-дегидроксилазы. При нормальном биоценозе образовавшаяся деоксихолевая кислота связывается с пищевыми



ИР – инсулинорезистентность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ – интерлейкины, ПОЛ – перекисное окисление липидов, АФК – активные формы кислорода.

Рис. 2. Взаимосвязь микробиоценоза кишечника с метаболическими изменениями при метаболическом синдроме



волокнами и выводится из организма с калом. Эти процессы активизируются при повышении рН в кишечнике с образованием ионизированной деоксихолевой кислоты, которая хорошо всасывается в толстой кишке. Всосавшаяся деоксихолевая кислота пополняет пул желчных кислот в гепатоциркуляции, что является активирующим фактором для синтеза холестерина. Повышение рН в толстой кишке может быть следствием недостатка пробиотических компонентов в питании, к которым относятся разновидности углеводов (олиго-, ди-, полисахариды), с развитием дефицита нормальной микрофлоры кишечника, в том числе бифидо- и лактобактерий. Таким образом, нарушение качественного состава микрофлоры (дефицит лакто- и бифидобактерий) сопровождается ростом рН, активацией ферментов с увеличением синтеза деоксихолевой кислоты, ее растворимости (ионизация) и повышением всасывания, что приводит к росту уровня желчных кислот, ТГ и холестерина в крови.

Установлено, что нормальный состав бифидобактерий в присутствии солей желчных кислот секретирует деконъюгаты, которые расщепляют таурин- и глицинсодержащие амины желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие токсичный холестерин с последующим выведением его с каловыми массами. Одновременно деконъюгаты уменьшают выход холестерина из печеночных клеток за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы (гидроксиметилглутарил-кофермент-А-редуктаза), оказывая лимитирующее влияние на количество рецепторов для холестерина ЛПНП у форменных элементов крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты). Отметим: аналогичными свойствами обладают лактобактерии и некоторые другие кишечные микроорганизмы. При этом трансформация холестерина в экскретируемые формы происходит при участии желчных кис-

лот, выработка которых изменяется при заболеваниях печени.

В патогенезе атерогенной дислипидемии принимают участие продукты метаболизма кишечной микрофлоры. К ним относятся короткоцепочечные жирные кислоты – основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков (уксусная, пропионовая, масляная, изомаляриновая, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая кислоты). Неразветвленные летучие жирные кислоты – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов, и они тормозят развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма, что способствует угнетению гнилостных процессов и подавлению образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов. Помимо поддержания локальной резистентной колонизации сапрофитной микрофлоры за счет регуляции рН внутрикишечного содержимого, короткоцепочечные жирные кислоты через снижение рН одновременно контролируют моторику кишечника, опосредованно осуществляя дезинтоксикационную функцию.

В формировании атерогенной дислипидемии также принимают участие эндотоксины, провоспалительные цитокины (ФНО-альфа, ИЛ 1, 6, 8), оксид азота, вырабатываемые условно-патогенной или патогенной микрофлорой кишечника, путем развития системного воспаления, лежащего в основе окислительного стресса, приводящего к процессам перекисного окисления липидов и атерогенеза [7, 9, 10].

В свою очередь атерогенная дислипидемия, провоспалительные цитокины, вырабатываемые микроорганизмами кишечника, способствуют формированию стеатоза, стеатогепатита и развитию НЖБП, что ограничивает применение статинов, гепатотоксический эффект которых извест-



Рис. 3. Схема участия микрофлоры кишечника в холестериновом обмене

тен и клинически проявляется повышением уровней трансаминаз.

Таким образом, при МС (в ряде случаев) атерогенная дислипидемия может являться следствием системного воспаления, истощения антиоксидантной системы и нарушений холестеринового метаболизма, вызванных нарушениями качественного состава микрофлоры полости рта (пародонтит) и биоценоза кишечника (дисбиоз). МС на ранних этапах его развития следует рассматривать как следствие общепатологической реакции на хроническое системное воспаление, индуцированное и поддерживаемое дисбиотическими нарушениями пищеварительного тракта.

В настоящее время клинической практикой подтверждена патогенетическая взаимосвязь состояния биоценоза пищеварительного тракта не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и с такими компонентами МС, как атеросклероз, НТГ, СД 2 типа, АГ, ИБС, а также с бронхиальной астмой, экземой, пиелонефритом и мочекаменной болезнью, гепатитом и желчнокаменной болезнью [1, 5, 7–10, 18, 20].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность воспалительных заболеваний полости рта, в частности пародонтоза, у взрослого населения Российской Федерации состав-



ляет 81–100% [2, 15, 16, 19]. Патология пародонта редко бывает изолированной и не связанной с другими сопутствующими заболеваниями. В настоящее время на одного пациента моложе 20 лет, страдающего хроническим пародонтозом, приходится 2,8, в возрасте 21–40 лет – 2,9, в возрасте 41–60 лет – 4,5 одновременно протекающих заболеваний [2, 16, 19]. Как показывает современный клинический опыт, наличие хронических заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (гингивит, пародонтоз, дисбиоз кишечного тракта) способствует появлению других нарушений работы желудочно-кишечного тракта, хронизации патологических процессов, выработке устойчивости заболеваний

к лечению. Накоплено достаточно сведений об этиологических факторах риска и патогенезе воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, основными из которых считаются нарушения микробного статуса (микробиоза) начиная с полости рта и заканчивая нижними отделами кишечного тракта, сопровождающиеся интенсификацией системного и регионарного перекисного воспаления (окислительный стресс), истощением антиоксидантной системы, нарушением общего и местного иммунитета. В ранних публикациях можно найти упоминания о наличии не свойственных этому биотопу микроорганизмов в полости рта при хронических воспалительных заболеваниях. В настоящее

время рядом авторов доказано, что дисбиоз полости рта, верхних дыхательных путей и пищевода являются следствием дисбиоза кишечника через различные механизмы транслокации патогенной флоры [2, 3, 16, 17, 20]. Однако на данный момент четкие механизмы взаимосвязи биоценоза различных отделов пищеварительного тракта не определены. Сочетание различных факторов риска развития хронических воспалительных заболеваний и изменения микрофлоры полости рта могут служить триггерами для этих заболеваний, а также выступать в качестве прогностически неблагоприятных факторов при оценке качества жизни пациента. Неблагоприятные взаимовлияния биоценоза различных отделов желудочно-кишечного тракта редко учитываются в клинической практике, что может быть причиной низкой эффективности при проведении профилактических и лечебных мероприятий по устранению рецидивов и замедлению прогрессирования различных заболеваний.

С учетом вышеизложенного, для оценки влияния эндобиоза пищеварительного тракта на липидно-углеводный обмен и клинический статус нами было проведено обследование и при показаниях – лечение 69 пациентов в возрасте от 35 до 55 лет. Исследуемую группу составили 54 пациента с клиническими и лабораторными признаками МС, группу сравнения – 15 пациентов без абдоминального типа распределения жира и с ИМТ < 25 кг/м². Всем больным до и после лечения (24 недели) проводилось лабораторное исследование состояния липидного и углеводного обмена с расчетом показателей ИР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – оценка гомеостатической модели инсулинорезистентности, НОМА IR) и индекса атерогенности (ИА), уровня системного воспаления (СРБ) и активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню концентрации

Таблица 1. Состояние углеводного и липидного обмена, провоспалительного и окислительного статусов до и после лечения (24 недели)

Характеристика	Группа контроля (n = 15)	Исследуемая группа до лечения (n = 54)	Исследуемая группа после лечения (n = 50)
Мужчины	6 (40%)	23 (42,6%)	21
Женщины	9 (60%)	31 (57,4%)	29
Средний возраст, лет	44,5 ± 3,5	43,3 ± 4,7	43,2 ± 4,5
ИМТ, кг/м ²	20,1 ± 0,5	32,7 ± 0,8***	29,9 ± 0,5***
Длительность ожирения, лет	–	4,7 ± 1,2	–
САД, мм рт. ст.	135,5 ± 5,2	155,3 ± 7,2**	137,7 ± 5,8**
ДАД, мм рт. ст.	84,2 ± 3,5	92,1 ± 4,3**	80,7 ± 3,8**
Гликемия натощак, ммоль/л	4,7 ± 0,2	5,2 ± 0,1*	4,85 ± 0,08*
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	2,5 ± 0,4	13,1 ± 1,1***	11,4 ± 1,1*
НОМА IR	0,52 ± 0,12	3,0 ± 0,2***	2,5 ± 0,1***
НьА1с, %	5,1 ± 0,2	6,6 ± 0,3**	5,95 ± 0,2**
ОХС, ммоль/л	4,55 ± 0,18	6,64 ± 0,18*	5,42 ± 0,22*
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,2	2,0 ± 0,2**	1,3 ± 0,21**
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,15	3,9 ± 0,15**	3,3 ± 0,15*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,11	1,1 ± 0,1*	1,2 ± 0,09
ИА	2,1 ± 0,15	3,55 ± 0,3**	2,67 ± 0,12**
СРБ, нг/мл	1,8 ± 0,2	3,7 ± 0,3**	2,8 ± 0,1*
Mg сыворотка, ммоль/л	0,85 ± 0,03	0,59 ± 0,02**	0,87 ± 0,04**
МДА, мкмоль/л	4,71 ± 0,31	6,41 ± 0,74**	3,7 ± 0,4***

Статистическая значимость различий по отношению к группе контроля: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИРИ – иммунореактивный инсулин, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ИА – индекс атерогенности, СРБ – С-реактивный белок, МДА – малоновый диальдегид.



продуктов их деградации – малонового деальдегида (МДА).

В стандартную программу лечения (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фенофибраты) у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² были добавлены пробиотик (Симбиолакт Комп.) и антиоксидант (Убихинон композитум – 2,2 мл в/м 2–3 раза в неделю). У всех больных проведено обследование полости рта с целью выявления воспаления пародонта, также проводилась процедура стандартной профессиональной гигиены с устранением местных факторов, способствующих скоплению и активации микробного статуса полости рта, и обучение правилам гигиенического ухода за полостью рта. Для объективной оценки клинического состояния пародонта определялись гигиенические индексы – индекс Green-Vermillion (1964), индекс Silness Loe (1962) – и индексы кровоточивости – индекс кровоточивости Muhlemann в модификации Cowell (1975). Кроме того, регистрировалась степень подвижности по Miller в модификации Flezar и глубина пародонтальных карманов [15]. Микробный статус полости рта оценивали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени [11, 15].

В табл. 1 и 2 представлены суммарные результаты обследования пациентов в группах контроля и исследования до и после лечения (24 недели). В процессе наблюдения 4 пациента из группы исследования были исключены в связи с несоблюдением регламента обследования и лечения. Как видно из данных табл. 1, при практически идентичных демографических показателях (возраст и пол) статистически достоверная разница ИМТ ($p < 0,001$) сопровождалась статистически достоверной разницей в показателях углеводного и липидного обмена и уровня АД. Высокий уровень АД в группе пациентов с МС с большей степенью вероятности обусловлен активацией

Таблица 2. Динамика состояния пародонта до и после лечения (24 недели)

Состояние пародонта	Группа контроля		Исследуемая группа	
	До лечения (n = 15)	После лечения (n = 15)	До лечения (n = 54)	После лечения (n = 50)
ХГП, в том числе:	11 (73,3%)	9 (60)	54 (100%)	50 (100%)
■ легкой степени	6 (40%)	7 (46,7%)	5 (9,25%)	31 (62%)
■ средней степени	4 (26,7%)	2 (13,3%)	21 (38,9%)	17 (34%)
■ тяжелой степени	1 (6,6%)	–	28 (51,85%)	–

ХГП – хронический генерализованный пародонтит.

симптоадреналовой системы с компенсаторной гиперинсулинемией, как следствием инсулинорезистентности, и относительным снижением концентрации Мг сыворотки крови.

В исследуемой группе относительно низкий уровень гликемии натощак ($5,2 \pm 0,1$ ммоль/л) на фоне ИР (НОМА IR в группе исследования превышал аналогичный показатель в группе сравнения без признаков МС в 5,8 раза, $p < 0,001$) поддерживался компенсаторной гиперинсулинемией. В группе исследования иммунореактивный инсулин (ИРИ) натощак превышал аналогичный показатель в группе сравнения в 5,2 раза ($p < 0,001$). Интегральный показатель липидного спектра крови ИА в группе пациентов с признаками МС превышал аналогичный показатель в группе сравнения (ИА = $2,1 \pm 0,15$) в 1,7 раза ($p < 0,01$), что свидетельствует о нарушениях холестерина обмена в сторону атерогенности плазмы крови. В группе исследования отмечена активация окислительных процессов (уровень МДА статистически достоверно превышал аналогичный показатель группы сравнения в 1,4 раза ($p < 0,05$)) с одновременным повышением системного воспаления (СРБ в исследуемой группе превышал аналогичный показатель в группе пациентов без МС в 1,5 раза). Более выраженные провоспалительные и окислительные процессы в группе больных с МС сопровождалась в 100% случаев наличием хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести, в кон-

трольной группе аналогичная патология регистрировалась в 73,3% наблюдений – по количественному составу с более легкой степенью тяжести (табл. 2).

В контрольной группе бактериальная масса в полости рта (по данным ПЦР в реальном времени) в зависимости от тяжести пародонтита колебалась от 10^3 до 10^5 КОЕ, у больных с МС – от 10^5 до 10^8 КОЕ, что указывает на более выраженное изменение биоценоза полости рта.

После проведенного лечения с добавлением симбиотиков и антиоксидантов (24 недели – контрольная точка) у пациентов с МС на фоне статистически достоверного снижения ИМТ до $29,9 \pm 0,6$ кг/м² (исходно $32,7 \pm 0,8$ кг/м²) отмечены статистически достоверные изменения со стороны показателей системного воспаления и окислительного стресса. Концентрация СРБ снизилась с $3,7 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,1$ нг/мл, МДА уменьшилась с $6,41 \pm 0,74$ до $3,7 \pm 0,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Статистически достоверная положительная динамика со стороны системного воспаления (снижение концентрации СРБ на 18,7%) и активности окислительного статуса (уменьшение МДА на 42,3%) сопровождалась статистически достоверной положительной динамикой показателей углеводно-липидного обмена (НОМА IR, HbA1c, ИА). В группе пациентов с МС показатель ИР НОМА IR снизился с $3,0 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,1$ с одновременным уменьшением концентрации ИРИ натощак с $13,1 \pm 1,1$ до $11,4 \pm 0,9$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$),



что свидетельствует о восстановлении чувствительности инсулиновых рецепторов. Стабилизация гликемического профиля у больных с МС на фоне проведенного лечения с включением симбиотиков и антиоксидантов документируется статистически достоверным снижением HbA1c на 9,8% ($p < 0,05$).

На фоне гиполипидемической терапии (фенофибрат 145 мг) добавление симбиотиков и антиоксидантов способствовало более выраженному улучшению липидного спектра крови – уровни общего холестерина, ТГ, ЛПНП снизились на 18,4, 35 и 13,2% соответственно – с одновременным ростом концентрации ЛПВП на 9,1% (различия с исходным показателем статистически достоверны, $p < 0,05$). Подобная положительная динамика со стороны липидного спектра крови суммарно способствовала уменьшению интегрального показателя атерогенности плазмы крови (ИА) на 24,8% ($p < 0,05$).

В целом по группе больных с МС снижение ИМТ составило 8,6%, НОМА IR (показатель ИР) – 18%,

включение в комплексную программу лечения на ранних этапах развития МС пробиотиков и антиоксидантов патогенетически обосновано и способствует восстановлению микрофлоры пищеварительного тракта.

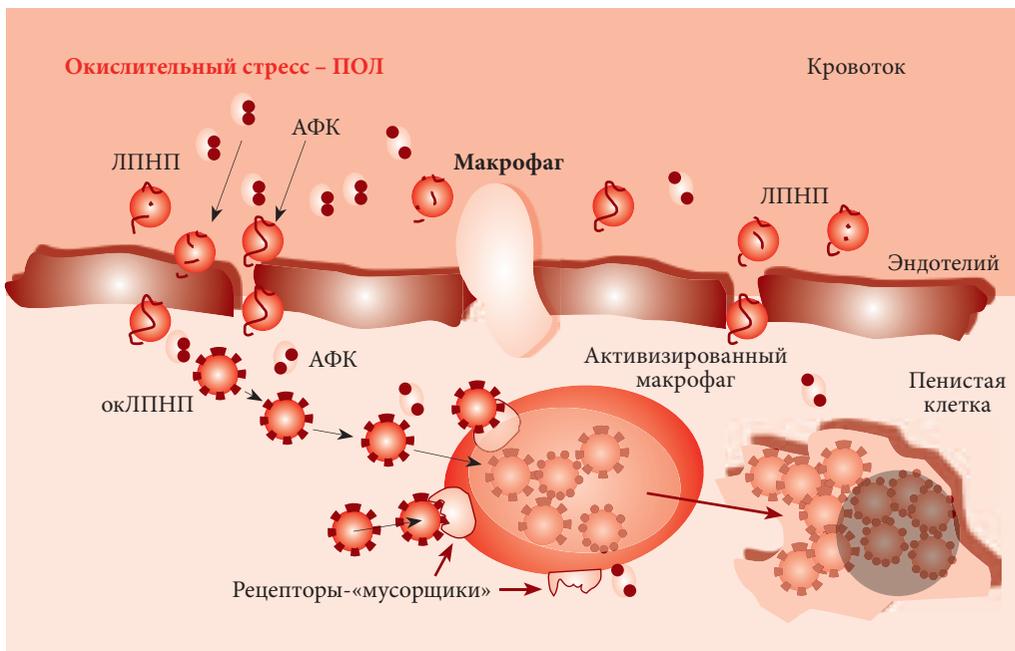
компенсаторной гиперинсулинемии (ИРИ натошак) – 13%, что суммарно через уменьшение активности симпатической нервной системы способствовало восстановлению АД до целевого уровня. Так, до лечения показатели САД/ДАД равнялись $155,3 \pm 7,2 / 92,1 \pm 4,3$ мм рт. ст., после лечения – $137 \pm 6,8 / 80,7 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

В конце лечения при контрольном исследовании микрофлоры полости рта у пациентов с МС отмечено практически 1,5-кратное статистически достоверное уменьшение диапазона микробной массы: с 10^5 – 10^8 до 10^3 – 10^5 КОЕ, что клинически документировалось уменьшением тяжести пародонтита в целом по группе (табл. 2).

По данным различных авторов, состояние микробиоценоза пищеварительного тракта на различных его уровнях (полость рта, кишечник) подвержено реверсивному взаимовлиянию. Высокая степень положительной корреляции, выявляемая между патогенной и условно-патогенной микрофлорой полости рта и кишечника, свидетельствует о том, что эти представители микрофлоры могут перемещаться из верхних резервуаров (полость рта) и наоборот (рефлюксогенно) – из кишечника в пищевод и в полость рта. Подобные транслокации микроорганизмов оказывают взаимовлияние на локальный биоценоз, на системное и региональное воспаление, локальный и общий иммунитет [2, 3, 5, 15, 17, 20].

Таким образом, у пациентов с абдоминальным типом ожирения и МС ($ИМТ \geq 25$ кг/м²) в подавляющем большинстве случаев (80–90%) имеет место нарушение микробиоза кишечника (дисбиоз), которое сопровождается развитием системного воспаления, активацией свободнорадикальных процессов (окислительный стресс), снижением регионального и общего иммунитета. Таким образом, дисбиоз кишечника, активация провоспалительных цитокинов, процессов перекисного окисления липидов, будучи факторами риска на начальном этапе сердечно-сосудистого континуума, способствуют формированию ИР и нарушению углеводно-липидного обмена с развитием НТГ или СД 2 типа, атерогенной дислипидемии.

Контаминация патогенной или условно-патогенной микрофлорой кишечника облигатно ведет к изменению аутохтонной мик-



АФК – активные формы кислорода, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, окЛПНП – окисленные ЛПНП.

Рис. 4. Схема формирования атеромы



Умные бактерии для Вашего Здоровья

Симбиолакт Комп. – это идеально сбалансированный пробиотик из Германии, содержащий полезные лакто- и бифидобактерии для всех отделов пищеварительного тракта. Эти бактерии не просто стабилизируют микрофлору и устраняют расстройства кишечника, но и стимулируют иммунитет и даже противодействуют аллергии. Регулярное употребление пробиотика Симбиолакт Комп. (по 1 пакетике каждый день) – важный вклад в сохранение здоровья взрослых и детей.



Прием
лекарственных
средств



Стресс
и психологическое
напряжение



Несбалансированное
питание



Подробная информация на
сайте www.symbiorharm.ru

Реклама

Гос. регистрация № RU.77.99.11.003.E.002735.02.11 от 15.02.2011

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



рофлоры ротовой полости с поражением пародонта различной степени тяжести, что реверсивно способствует прогрессированию патологии пищеварительного тракта: хронический генерализованный пародонтит, эзофагит, гастродуоденит, энтероколит, стеатоз, стеатогепатит, НЖБП.

У пациентов с пародонтитом по сравнению с людьми со здоровым пародонтом определяется более высокий уровень медиаторов системного воспаления в сыворотке крови, включая СРБ – медиатор острой фазы воспаления, имеющий высокую корреляционную связь с развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Участие пародонтита в активации формирования атерогенеза гипотетически выглядит следующим образом: макрофаги, мигрируя через эндотелиальные щели в адвентицию сосудистой стенки, захватывают холестерин в виде окисленных ЛПНП, превращаются в пенные клетки, которые подвергаются апоптотическому распаду с депонированием липидов в субэндотелиальном пространстве с формированием атеросклеротической бляшки (рис. 4).

На заключительной и клинически важной стадии атерогенеза происходит ферментативное разрушение внеклеточного матрикса и фиброзной «оболочки» атеромы с повреждением ее целостности. На поврежденной оболочке атеромы формируется тромб с различной степенью окклюзии артериального русла с развитием острого коронарного синдрома или инсульта (рис. 5).

Доказательные подтверждения влияния пародонтита на атеро-

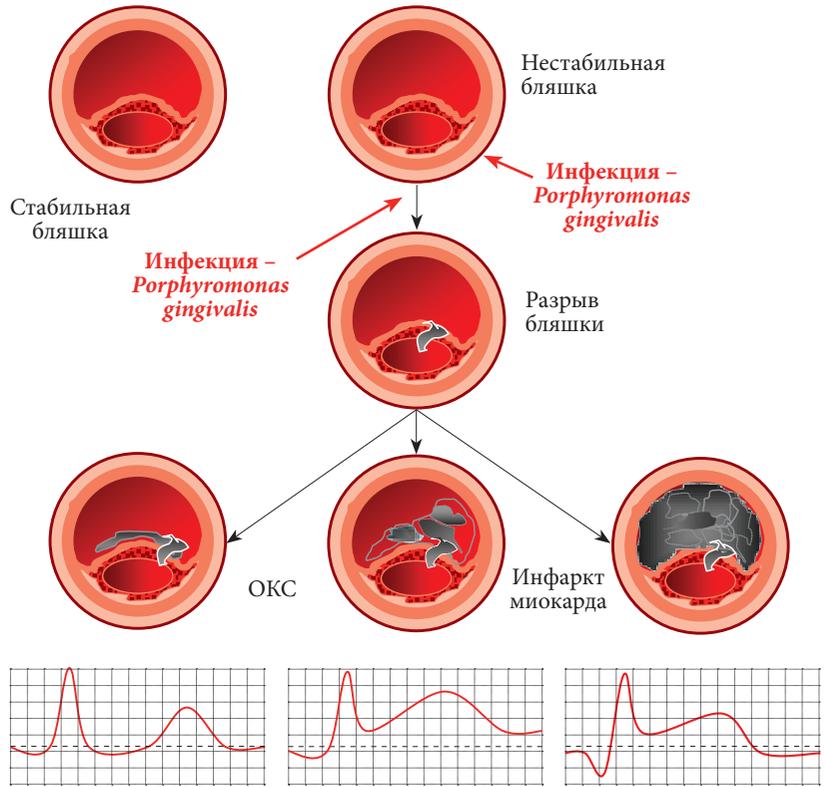


Рис. 5. Формирование нестабильной бляшки и острого коронарного синдрома (ОКС)

генез, помимо вышеперечисленных биологических сценариев, были получены при эндартерэктомии: в составе биоптатов были обнаружены ДНК бактерий и жизнеспособные бактерии, идентичные таковым в полости рта [12, 17, 18, 22–24]. Было также показано экспериментально, что инфицирование специфически возбудителями пародонтита (*Porphyromonas gingivalis*) активизировало развитие атеросклероза сосудов [2, 13, 25].

В заключение отметим, что включение в комплексную программу лечения на ранних этапах развития МС пробиотиков

и антиоксидантов патогенетически обосновано и способствует восстановлению микрофлоры пищеварительного тракта. В свою очередь нормализация микрофлоры пищеварительного тракта способствует восстановлению общего и регионального иммунного статуса, улучшению репаративных процессов пародонта, купированию окислительных процессов, восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов, нормализации липидно-углеводного спектра крови, что подтверждается результатами нашего исследования и данными литературы. ☺

Литература

1. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. № 5. С. 224–229.
2. Палапану П.Н. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества // Лечащий врач. 2013. № 7. С. 44–48.
3. Billings F. Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis // Arch. Int. Med. 1912. Vol. 9. P. 484–498.
4. O'Reilly P.G., Claffey N.M. A history of oral sepsis as a cause of disease // Periodontol. 2000. Vol. 23. P. 13–18.
5. Голофеевский В.Н. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом // Врач. 2013. № 7. С. 8–11.



6. Мычка В.Б., Иванов К.П., Шишова Т.А. и др. Метформин в лечении метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2 // *Consilium medicum*. 2011. Т. 13. № 5. С. 117–121.
7. Шилов А.М., Зорина О.А., Петрухина Н.Б. Дисбиоз кишечника, пародонтит и метаболически ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания // *Фарматека*. 2013. № 14. С. 85–91.
8. Conraads V.M., Jorens P.G., De Clerck L.S. et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial // *Eur. J. Heart Fail*. 2004. Vol. 6. № 4. P. 483–491.
9. Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Нилова Т.В. Некоторые особенности лечения атерогенной дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // *Consilium medicum*. 2011. Т. 13. № 5. С. 110–116.
10. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю. Атеросклероз и эндотоксин // *Клиническая геронтология*. 2004. № 7. С. 36–42.
11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: МИА, 2006. С. 80–84.
12. Corraini P., Baelum V., Pannuti C.M. et al. Subgingival microbial profiles as diagnostic markers of destructive periodontal diseases: a clinical epidemiology study // *Acta Odontol. Scand*. 2013. Vol. 71. № 2. P. 289–299.
13. Tonetti M.S., van Dyke T.E.; Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases // *J. Clin. Periodontol*. 2013. Vol. 40. Suppl. 14. P. S24–S29.
14. Чихачева Е.В., Тетерина Л.П. Нарушения микробиоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // *Врач*. 2013. № 7. С. 34–39.
15. Зорина О.А., Петрухина Н.Б., Борискина О.А., Беркутова И.С. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта. 2012. С. 3–26.
16. Суворов К.В. Пародонтит и биоценоз пищеварительного тракта: этиопатогенетические взаимосвязи и клиническое значение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2013. С. 3–23.
17. D'Aiuto F., Orlandi M., Gunsolley J.C. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes // *J. Clin. Periodontol*. 2013. Vol. 40. Suppl. 14. P. S85–S105.
18. Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H. et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C // *N. Engl. J. Med*. 2013. Vol. 368. № 1. P. 34–44.
19. Микробиология и иммунология для стоматологов / под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланка; пер. с англ. под ред. В.К. Леонтьева. М.: Практическая медицина, 2010. С. 3–504.
20. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. СПб.: СпецЛит, 2006. С. 3–56.
21. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001. № 3. С. 12–15.
22. Krüger S., Kunz D., Graf J. et al. Endotoxin sensitivity and immune competence in chronic heart failure // *Clin. Chim. Acta*. 2004. Vol. 343. № 1–2. P. 135–139.
23. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2012. Vol. 125. № 20. P. 2520–2544.
24. Spradling P.R., Rupp L., Moorman A.C. et al. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: factors associated with testing and infection prevalence // *Clin. Infect. Dis*. 2012. Vol. 55. № 8. P. 1047–1055.
25. Thiha K., Takeuchi Y., Umeda M. et al. Identification of periodontopathic bacteria in gingival tissue of Japanese periodontitis patients // *Oral Microbiol. Immunol*. 2007. Vol. 22. № 3. P. 201–207.

Interdependence of metabolic-associated cardiovascular diseases and inflammatory gastrointestinal disorders (parodontitis, gastritis, enterocolitis)

A.M. Shilov, A.A. Maryanovsky, N.B. Petrukhina, O.A. Zorina

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Aleksandr Mikhaylovich Shilov, alexmshilov@mail.ru

The article addresses mechanisms of pathophysiological interdependence of impaired gastrointestinal microbial balance (parodontitis, intestinal dysbiosis) and carbohydrate and lipid metabolism disorders in patients with metabolic syndrome (MS). 69 patients were enrolled in the study; 54 of them had abdominal obesity and body mass index >25 kg/m². 90% of patients with abdominal obesity had imbalance of parodontal and intestinal microbiosis. In patients with early stages of MS, adding probiotics (intestinal flora correctors) and antioxidants resulted in improvement of general and regional immune status, redox balance and parodontal reparation processes, correction of atherogenic dyslipidemia and carbohydrate metabolism.

Key words: intestinal dysbiosis, parodontitis, metabolic syndrome, atherogenesis, probiotics and antioxidants

кардиология и ангиология