

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

И МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В статье описана типичная клиническая ситуация, которая часто наблюдается в педиатрической практике и, вероятно, будет встречаться еще чаще, поскольку распространенность метаболического синдрома продолжает расти. Представлены современные данные, свидетельствующие о том, что изменения в количественном и качественном составе кишечной микробиоты приводят к драматическим нарушениям метаболизма в организме, способствуя развитию и прогрессированию ожирения и различных функциональных и хронических заболеваний пищеварительной системы. Обсуждаются перспективы соответствующих методов лечения метаболических расстройств, в том числе с помощью принципиально нового класса мультиштаммовых пробиотиков.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, кишечная микробиота, пробиотики, Аципол.

N.I. URSOVA, MD, Prof.

Vladimirsky Moscow Regional Scientific and Research Institute

METABOLIC SYNDROME AND METABOLISM-ASSOCIATED DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM

The article described a typical clinical situation that is frequently observed in the pediatric practice and probably will be more prevalent as the incidence of the metabolic syndrome continues to grow. Modern data testifying that changes in the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota result in dramatic changes of the metabolism in the body contributing to development and progression of obesity and various functional and chronic diseases of the digestive system. Prospects of corresponding methods of metabolic disease management are discussed, including those with use of a totally new class of multi-strain probiotics.

Keywords: metabolic syndrome, children, intestinal microbiota, probiotics, Acipol.

Новый термин, относительно недавно появившийся в современной отечественной педиатрической литературе, «метаболический синдром» (МС) все чаще становится предметом научных дискуссий. Сейчас появляется большое количество доступных данных, подтверждающих отношение МС к мультифакториальным заболеваниям, этиопатогенетическую основу которых определяют функционально ослабленные варианты определенных генов, повреждающий эффект которых реализуется на фоне разнообразных средовых факторов [1]. Особый интерес вызывает диалектика сложных и нарастающих отношений наследственной предрасположенности и средовой обусловленности в снижении возраста реализации МС и его составляющих [2].

На основании детального обзора клинических и экспериментальных исследований с анализом материнского питания во время внутриутробного онтогенеза удалось установить, что неполноценное питание может приводить к риску развития возрастзависимых заболеваний (МС, рак, сахарный диабет, нейродегенеративная и сердечно-сосудистая патология) у детей [2, 3]. Термин «внутриутробное программирование» появился в медицинской литературе более 20 лет назад, он был предложен английским ученым David J Barker [4]. Сегодня уже существуют доказанные причинно-следственные связи между потенциально неблагоприятными эпигенетическими воздействиями, вызванными негативными условиями среды и фенотипическими изменениями у плода [5]. Обсуждается вопрос о ключевом

участии эпигенома на импринтированные гены с изменением их функционального состояния, причем на протяжении всей жизни или даже нескольких поколений живых существ [6]. Большинство специалистов единодушно признают исключительное многообразие акушерской патологии (хроническая плацентарная недостаточность, заболевания и осложнения беременности, ухудшение питания и т. д.) на формирование фенотипических особенностей и изменений в онтогенетическом программировании, и именно этот факт стал теоретическим обоснованием профилактической и превентивной перинатологии [7–12].

Рост распространенности МС в детской популяции ставит перед системой здравоохранения серьезные проблемы, так как требует комплексных моделей медицинской помощи. В реальной педиатрической практике при обслуживании пациентов со сложными медицинскими потребностями по-прежнему используется модель неотложной или эпизодической медицинской помощи. Что касается больных МС, то для улучшения функционального статуса и качества жизни пациента и предотвращения госпитализаций необходимо регулярное наблюдение, обеспечивающее непрерывность медицинской помощи, социально-психологическая поддержка не только ребенку, но и его семье и более широкие возможности направления к узким специалистам. Курировать процесс медицинского обслуживания больных и координировать его, опираясь на индивидуальные планы лечения, должен участковый врач-педиатр.

Клинический пример. Мальчик 12 лет. Жалобы на повышенный аппетит, нестабильность артериального давления, головные боли, слабость, утомляемость, потливость, метеоризм, постоянное вздутие живота, неустойчивый характер стула с преобладанием диареи. Наследственность по эндокринным заболеваниям отягощена – по отцовской и материнской линии ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне гестоза (сочетанных отеков, протеинурии, артериальной гипертензии) и угрозы прерывания в III триместре, преждевременных родов на 32-й неделе. Масса тела при рождении 2900, рост 49 см. Грудное вскармливание до одного года. Рос и развивался соответственно возрасту, перенесенные заболевания ветряная оспа, краснуха, ОРВИ, бронхит. Профилактические прививки проведены по календарю, нежелательных реакций не отмечено.

На основании детального обзора клинических и экспериментальных исследований с анализом материнского питания во время внутриутробного онтогенеза удалось установить, что неполноценное питание может приводить к риску развития возрастзависимых заболеваний (МС, рак, сахарный диабет, нейродегенеративная и кардиоваскулярная патология) у детей

Впервые обратились к эндокринологу в 10-летнем возрасте с жалобами на избыточную массу тела и нарушение пищевого поведения (экстернальное и эмоциогенное). После объективного осмотра специалистом выставлен диагноз: ожирение I степени, экзогенно-конституционального генеза, назначены диетические мероприятия, которые семьей и ребенком игнорировались. Через год появились первые эпизоды повышения артериального давления, сопровождающиеся головной болью, слабостью, вялостью, прибавка в массе тела постепенная. Еще через год – периодические абдоминальные боли без четкой локализации, повышенное газообразование, отрыжка, неоформленный стул с примесью слизи и стеатореей. После обращения родителей ребенка в Московский областной клинико-диагностический центр для детей последовала госпитализация в педиатрическое отделение МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Состояние при поступлении средней тяжести, гиперстенического телосложения, повышенного питания, рост 174 см, масса тела 105 кг, индекс массы тела (ИМТ) = 35, 49 кг/м², избыток массы тела 72%, индекс НОМА = 3,2. Кожные покровы розовые с явлениями фолликулита в области плечевого пояса, стрии багрово-розового цвета на животе и бедрах, гиперпигментация кожи в естественных складках, дистальный гипергидроз. Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно, развита избыточно. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Зев спокойный, язык густо обложен сероватым налетом. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, ясные, тахикардия до 92 ударов в минуту. Артериальное

давление 140 и 90 мм рт. ст. Живот умеренно вздут, при пальпации печень и селезенка не определяются, болезненность в околопупочной зоне, стул неустойчивый, чаще разжиженный с неприятным запахом, с примесью слизи и неперевавшими остатками пищи до 2–3 р/сут.

При обследовании: общий анализ крови и мочи – в норме. Результаты копрологии: стеаторея, умеренное количество слизи, мыла, обнаружен крахмал. Биохимический и гормональный анализ крови – повышены уровни глюкозы (7,0 ммоль/л), СРБ (9,59 мг/л), АлАТ (43 ед/л), мочевой кислоты (543 мкмоль/л), значительно повышен сывороточный инсулин (235 пмоль/л – при норме до 160) и С-пептид (7,81 нг/мл – при норме до 3,3), другие показатели в пределах референсного диапазона. Сахарная кривая с физиологической нагрузкой: натощак – 7,3 ммоль/л, постпрандиальная через час – 6,9 ммоль/л, через два часа – 7,4 ммоль/л. Сахарная кривая с нагрузкой глюкозы (75 г): натощак – 6,4 ммоль/л, через час – 10,7 ммоль/л, через два часа – 9,4 ммоль/л. По данным УЗИ органов брюшной полости – признаки гепатоза, дисформии и дисфункции желчного пузыря (S-образная деформация, много осадка с мелкими гиперэхогенными включениями, без акустической тени), вторичных изменений поджелудочной железы. По результатам ЭГДС установлен умеренно выраженный дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс. При проведении водородного дыхательного теста с лактулозой установлено, что имеет место усиленное выделение водорода в выдыхаемом воздухе и увеличение времени транзита углеводов по желудочно-кишечному тракту. Сделано заключение об избыточном росте бактерий во всех отделах кишечника (СИБР, дисбактериоз толстой кишки) и сниженной моторной функции как тонкой, так и толстой кишки.

При исследовании суточного мониторирования артериального давления (СМАД) выявлена стабильная систолическая артериальная гипертензия в дневное время суток и лабильная – в ночное время. ЭКГ – признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Эхо-КГ – камеры сердца не расширены, систолическая и диастолическая функция левого желудочка не изменены, клапанный аппарат интактен.

В настоящее время существуют объективные доказательства тому, что устойчивые системные метаболические и физиологические расстройства при МС являются факторами индукции, принимающими участие в реализации ключевых путей развития болезней органов пищеварения, а также оказывающими влияние на характер течения гастроинтестинальных синдромов

Исходя из результатов лабораторных и инструментальных исследований, был выставлен диагноз: Метаболический синдром (ожирение III степени, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия I степени, жировая дистрофия печени, гиперурикемия), хронический дуоденит, дуодено-гастральный

рефлюкс, дисформия, дисфункция желчного пузыря, вторичные изменения поджелудочной железы, СИБР, дисбактериоз толстой кишки, дискинезия тонкой и толстой кишки.

Оценивая результаты представленной истории болезни, следует исходить из современных представлений МС, в частности, выделение его как отдельной нозологической единицы. Кроме того, большое клиническое значение имеет адекватный учет его компонентов, так как их патогенный потенциал наиболее четко коррелирует с клиническими проявлениями и риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ожирение III степени, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия I степени, жировая дистрофия печени, гиперурикемия).

Благодаря результатам представленного стандарта обследования больного возможно получить и дополнительные данные, например о функциональных нарушениях и заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В настоящее время существуют объективные доказательства тому, что устойчивые системные метаболические и физиологические расстройства при МС являются факторами индукции, принимающими участие в реализации ключевых путей развития болезней органов пищеварения, а также оказывающими влияние на характер течения гастроинтестинальных синдромов [13–15]. Важным с практической точки зрения является вопрос одновременного нарушения нормального функционирования системы пищеварения. Известны несколько фундаментальных причин, содействующих этому процессу: желудочно-кишечный тракт – это единый канал с органами, во-первых, имеющими общность нейрогуморальной регуляции, во-вторых, системный характер метаболизма и, в-третьих, очевидное взаимозависимое участие в процессе пищеварения.

Универсальными маркерами лабораторных признаков метаболических и структурных повреждений гепатоцитов считаются отклонения от физиологической нормы сывороточных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), гипергликемия, гипертриглицеридемия и гиперурикемия

Детальное изучение результатов диагностических мероприятий представленного больного позволило определить полиорганность, то есть топически выделить пять локализаций поражений органов пищеварения. Это заболевания печени (жировая дистрофия печени – стеатоз), тонкой кишки (хронический дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс, дискинезия тонкой кишки, СИБР), желчного пузыря (дисформия, дисфункция с формированием, возможно, билиарного сладжа), поджелудочной железы (вторичные изменения, возможно, стеатоз), толстой кишки (дискинезия, дисбактериоз). Значение данных компонентов в свете кооперативного взаимодействия состоит в том, что вместе взятые они образуют единую очень сложную функциональную систему желудочно-кишечного тракта,

постоянство (стабильность) которой является основным определяющим фактором здоровья человека. Какие-либо отклонения в этой целостной системе приведут к нарушению ее функций, поэтому выявленные расстройства, несомненно, нужно корректировать с помощью индивидуальной терапевтической тактики.

В цепи патогенетических процессов, обуславливающих метаболические особенности клинических проявлений абдоминального ожирения, ключевую роль играет печень [16–18]. Манифестность жировой дистрофии органа представлена широким спектром диагностических критериев: вялость, слабость, дискомфорт или абдоминальные боли без четкой локализации, появляющиеся с разной периодичностью и не имеющие связи с какими-либо провоцирующими факторами, диспепсические признаки и изменение характера стула. При физикальном обследовании пациентов, как правило, пальпируется увеличенная печень, при этом ее размеры и плотность не могут воспроизводить степень жировой инфильтрации, что диктует необходимость проведения визуализирующих методов обследования (УЗИ или эластография печени). Универсальными маркерами лабораторных признаков метаболических и структурных повреждений гепатоцитов считаются отклонения от физиологической нормы сывороточных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), гипергликемия, гипертриглицеридемия и гиперурикемия [19]. Биохимическая диагностика морфологического состояния печени дополняется наиболее значимым циркулирующим специфическим маркером воспаления – С-реактивным белком (СРБ). Повышенный уровень сывороточного СРБ при МС часто недооценивается специалистами, хотя показатель потенциально характеризует состояние хронического слабовыраженного воспаления не только печени, но и жировой ткани. К настоящему времени появились научные доказательства того, что высокий СРБ в сыворотке крови отражает клинические особенности течения МС и сахарного диабета 2-го типа, определяет прогноз жизни этих больных, а также считается предиктором смерти от ишемической болезни сердца без достоверной корреляционной взаимосвязи от возраста, пола, уровня холестерина, продолжительности сахарного диабета, гликемии, артериального давления, курения, ИМТ [17, 18].

В настоящее время благодаря эпидемиологическим исследованиям, серии экспериментальных работ с лабораторными животными и пилотным исследованиям на людях получены достоверные данные о том, что микрофлора желудочно-кишечного тракта оказывает существенное влияние практически на все физиологические, метаболические, молекулярно-генетические и поведенческие реакции [20]. Ученые единодушно признают тот факт, что каждый индивидум обладает личной микробиотой, и эта специфичность – весомое доказательство того, что факторы, сопряженные с хозяином, имеют большое значение в цепи патогенетических процессов, обуславливающих микробиологические и функциональные нарушения тех или иных органов желудочно-кишечного тракта. Сегодня не оспаривается подтвержденная зависи-

мость между дисбиозом и реализацией целого ряда заболеваний и патологических состояний, как, например, аллергия, ожирение, диабет, синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, аутизм и др. [21–24]. Вместе с тем мало документальных доказательств диалектики сложных взаимоотношений как внутри микробного сообщества, так и с организмом хозяина, по этим позициям приобретает особое значение окончательная точка в вопросе, что именно является причиной, а что – следствием в этих кооперативных взаимодействиях [25–30].

Последние исследования обнаружили, что такая микробная популяция, как *Akkermansia muciniphila*, относящаяся к типу *Verrucomicrobia*, являясь индикатором состояния слизистого барьера, запускает различные лечебные и профилактические механизмы действия в борьбе с ожирением

Накопленная убедительная информация показывает, что у больных с метаболическими расстройствами (ожирение, диабет 2-го типа) наблюдается другой состав микрофлоры тонкой и толстой кишки, отличный от того, что имеется у здоровых людей [13, 29, 30]. Последние исследования обнаружили, что такая микробная популяция, как *Akkermansia muciniphila*, относящаяся к типу *Verrucomicrobia*, являясь индикатором состояния слизистого барьера, запускает различные лечебные и профилактические механизмы действия в борьбе с ожирением. Хорошо спланированными и организованными исследованиями с модельными по ожирению животными была изучена функциональная активность этих бактерий. Изначально кишечный эпителий лабораторных мышей подвергался метаболическому стрессу, при этом происходила дестабилизация белков цитоскелета, участвующих в формировании плотных контактов, последние становились несостоятельными, а кишечный барьер – проницаемым. При подселении физиологических бактерий рода *Akkermansia muciniphila* в желудочно-кишечный тракт микроорганизмы индуцировали сигналы к ротации эпителиальных клеток, увеличению числа бокаловидных секреторных клеток, изменяли химические сигналы эндоканабиоидной системы с транссудацией высокомолекулярных субстанций. В результате этого процесса усугублялось нарушение всасывания жиров, их биологическая доступность, что в итоге приводило к восстановлению энергетического гомеостаза организма в целом и желудочно-кишечного тракта в частности. Полагают, что *Akkermansia muciniphila* претендует на место в составе ключевой микробиоты, так как является важной для организма человека муцин-деградирующей и пропионат-продуцирующей бактерией [31, 32]. Есть сообщения о том, что при трансплантации микробиоты кишечника от здоровых людей реципиентам с МС через 6 недель после проведенной процедуры обнаруживалось существенное улучшение чувствительности к инсулину [30].

Существуют также пилотные исследования на людях с использованием самых точных методов идентификации

микроорганизмов (ПЦР, секвенирование генов 16S рРНК), доказывающие, что соотношение таких доминирующих таксонов, как *Firmicutes/Bacteroidetes*, во многом определяет стабильность и метаболизм кишечной микрофлоры и ее симбиоз с организмом хозяина. Целесообразно обратить внимание клиницистов на тот факт, что указанные таксоны являются ключевыми комменсальными бактериальными видами. Однако, и это важно, они имеют разную характеристику. Первые относятся к протективным, вторые – к агрессивным микроорганизмам, при этом неконтролируемая избыточная пролиферация последних может спровоцировать любой патологический процесс. Что касается проблемы ожирения, то применение современных диагностических методов показало, что у худых людей соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* находится в пределах 3,3, а у больных с МС – 1,2, что выражается в достоверном увеличении содержания *Bacteroidetes*, снижении популяционного уровня бифидо- и метанообразующих бактерий [33, 34]. Такой бактериальный дисбаланс, с доказанным сдвигом микробных сообществ в сторону ассоциативного роста грамотрицательных бактерий, бесспорно, влияет (посредством тканевых протеаз, протеолитических ферментов) на ключевые сигнальные пути в клетках эпителия хозяина (ядерного фактора κВ, митоген-активируемой протеинкиназы), которые регулируют барьерную функцию плотных контактов и персистирующее воспаление [35, 36]. Местная клеточная воспалительная реакция делает муциновый слой менее вязким и плотным, увеличивая таким образом степень проницаемости кишечного барьера для бактерий и эндотоксинов. Клинически это проявляется рецидивирующими ощущениями дискомфорта и боли в животе с идиопатической диареей, на что указывалось выше при описании истории болезни больного ребенка.

Безусловно важным с практической точки зрения является установленный при ожирении факт формирования уменьшения численности и разнообразия целого ряда «полезных» микроорганизмов, прежде всего, бифидобактерий и лактобацилл. С одной стороны, при недостаточном их количестве, происходит значительное снижение естественных защитных систем организма, осуществляемых с помощью таких механизмов, как микрофлора и барьерный эффект, эпителий/слизь и иммунитет [20]. С другой стороны, долговременные последствия дефицита бактерий-пробиотиков способствуют развитию и прогрессированию адекватного функционирования холестерина метаболизма. Накоплено достаточное количество доказательств в пользу того, что бифидобактерии, и в меньшей степени ацидофильные палочки, выделяют активные ферменты деконъюгазы, за счет которых амиды желчных кислот переходят в нерастворимый копростанол, экскретируемый в дальнейшем с калом. Отрицательный аспект дефицита бактерий-пробиотиков заключается в том, что холестерин из толстой кишки не выводится, а всасывается в кровь [37]. Этот процесс сопровождается гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, в результате чего достоверно увеличивается риск развития таких неблагоприятных клинических исхо-

дов, как гиперхолерез желчи и стеатоз печени, что мы и наблюдаем в вышеописанном разборе больного с МС.

Самые последние исследования показали, что кишечные бактерии, бактериальный эндотоксин и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) модулируют метаболическое воспаление печени. Структурные повреждения гепатоцитов могут быть описаны следующими патофизиологическими последовательностями и исходами: нарушение гастроинтестинальной микрофлоры с избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов; усиленный синтез эндотоксина; попадание эндотоксина в портальный кровоток с помощью феномена бактериальной транслокации; ускоренная стимуляция активности купферовских клеток, провоспалительных цитокинов, Т-клеток, звездчатых клеток; формирование хронического воспаления и далее – его прогрессирование. В перечне патологических процессов, развивающихся в печени и во внепеченочной билиарной системе, обусловленных транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, представлены: неалкогольный стеатоз, стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит, внутripеченочный интралобулярный холестаза, печеночно-клеточная дисфункция, воспалительные процессы и дискинетические нарушения внепеченочного билиарного тракта.

Применение современных диагностических методов показало, что у худых людей соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* находится в пределах 3,3, а у больных с МС – 1,2, что выражается в достоверном увеличении содержания *Bacteroidetes*, снижении популяционного уровня бифидо- и метанообразующих бактерий

В медицинской литературе приводятся и широко обсуждаются некоторые длительные негативные изменения микробиоценоза тонкой кишки. Прежде всего, это синдром избыточного бактериального роста (СИБР), основу которого составляет реализация патологического действия неестественных потенциально патогенных бактерий для тонкой кишки [38–41]. В такой весьма существенной ситуации очень важно предполагать долговременные неблагоприятные патофизиологические последствия в работе органов пищеварительной системы, которые в дальнейшем будут связаны с высокой манифестацией хронических заболеваний. Представлены доказательства в пользу того, что вследствие имплантации эндогенных фекальных бактерий в двенадцатиперстной кишке, уменьшения исходной популяционной численности и функциональной активности тонкокишечных комменсалов происходит ослабление бактерицидности дуоденального содержимого с модуляцией различных метаболических реакций, в том числе гепатоэнтеральной циркуляции желчных кислот. Возникает преждевременная бактериальная деконъюгация желчных кислот, их гидроксилирование нарушает природный механизм холестерина гомеостаза, сти-

Рисунок 1. Этапы нарушения функционального состояния гепатобилиарной системы при ожирении

ПЕЧЕНЬ – избыточный липогенез, перенаполнение гепатоцитов липидами, нарушения в системе синтеза ЖК, накопление токсичных ЖК в гепатоцитах

- » **ЖЕЛЧНЫЕ ПУТИ** – нарушение секреции, физико-химического состава желчи
- » **ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ** – нарушение моторики, формирование билиарного сладжа и холереза
- » **ТОНКАЯ КИШКА** – нарушение моторики, СИБР, нарушение метаболизма ЖК, энтерогепатической циркуляции
- » **ТОЛСТАЯ КИШКА** – нарушение моторики, дисбактериоз
- » **ПЕЧЕНЬ** – развитие холестатического синдрома, хронической гипергликемии < функциональной активности гепатоцита

мулирует интестинальную секрецию воды и электролитов с развитием водянистой диареи [38, 39]. Эту клиническую ситуацию всегда связывают с явлениями тягостного метеоризма.

Кроме того, одно из неблагоприятных воздействий избыточного роста потенциально патогенной флоры в тонкой кишке обусловлено тем, что в биотопе происходит изменение ферментативной активности поджелудочной железы за счет микробного гидролиза и снижения концентрации ферментов, трактуемое специалистами как «феномен разведения». При определенных обстоятельствах (хроническое течение секреторной недостаточности поджелудочной железы) возникает нарушение процессов пищеварения, что достаточно опасно для ребенка [39–42]. Соответственно, врачи-педиатры констатируют неблагоприятные последствия СИБР в работе желудочно-кишечного тракта, клинически проявляющиеся гастроинтестинальными дисфункциями: диареей, мальабсорбцией и метеоризмом [38, 42]. Рассматривая вопрос о ключевом значении того или иного патогенетического механизма достоверного увеличения газообразования, необходимо отметить, что у больных с МС на первом этапе из-за миграции фекальных микроорганизмов в тонкую кишку с развитием гнилостных процессов развивается дисбиотический метеоризм. Далее, на фоне устойчиво измененной бактериальной экологии и метаболизма в тонкой и толстой кишке развивается дигестивный метеоризм, который всегда сопровождает хронические дуодениты, воспалительные заболевания печени и поджелудочной железы, что и подтверждается результатами обследования ребенка с МС.

В свою очередь, описанные изменения гастроинтестинальной физиологии отрицательно сказываются на состоянии органов пищеварительной системы, которые, пре-

терпевшая определенную эволюцию, приводят к трансформации различных функциональных расстройств в клиническую стадию дуоденита, колита, рефлюкс-эзофагита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Имеются доказательства, что дуодениты, сопровождаясь дуоденальной дискинезией, функциональной дуоденальной недостаточностью, гипертонией, регургитацией дуоденального содержимого с измененными бактерицидными свойствами в общий желчный и панкреатический проток, могут быть важным определяющим фактором в увеличении риска развития воспалительных заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы у детей [42].

Наш собственный многолетний опыт позволил схематизировать некоторые патофизиологические этапы нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы при ожирении. В результате, как видно на *рисунке 1*, формируется патологический круг, имеющий в итоге массу вышеизложенных долговременных негативных последствий в работе пищеварительной системы ребенка.

На сегодняшний день существуют общие подходы к лечению ожирения и МС, рекомендованные ВОЗ, Шотландской группой, Национальным институтом здоровья США [19]. Эксперты считают, что в повседневной клинической практике должны использоваться структурированные программы, отвечающие следующим принципам: пожизненность и систематичность (непрерывность медицинской помощи); реальность поставленных целей; поэ-

тапность лечения; постепенное снижение массы тела; индивидуальный подход; контроль факторов риска или сопутствующих заболеваний; комплексность терапии. Всесторонние меры по сокращению множественных факторов риска включают, прежде всего, снижение веса, здоровое питание и физическую активность [19]. Объем данной публикации не позволяет провести полный анализ этих многокомпонентных подходов, так как они содержат поведенческие, структурные, коммуникативные и даже государственные действия. Что касается лечебных мероприятий, которые должны быть направлены на лечение МС, то их назначают только после верификации диагноза с уточнением всех входящих туда компонентов. Этиотропная терапия подразумевает назначение метформина-инсулиносенситайзера, который повышает печеночную и периферическую чувствительность к инсулину, не стимулируя его секрецию. Доказано, что в реализации этих эффектов важную физиологическую роль играют аффинность и увеличение числа инсулиновых рецепторов, стимуляция тирозинкиназной активности последних, а также активация транспортеров глюкозы. Целенаправленное назначение метформина больным с МС способствует достоверному устранению инсулинорезистентности и гиперинсулиемии. Терапевтическую дозу препарата подбирают индивидуально, начиная с минимальной (250 мг) с последующим увеличением, длительность курса определяется эффектом устранения признаков гиперинсулиемии.

АЦИПОЛ® – ВЫБОР ПЕДИАТРОВ*



Отпускается без рецепта



Хранится в холодильнике, который надежно сохраняет силу бактерий!



Разрешен при аллергических проявлениях**



Натуральный, не содержит генно-модифицированных компонентов



Включен в отраслевой стандарт лечения дисбактериоза кишечника***



Благоприятный профиль безопасности. Рекомендован к применению у детей с 3-х месяцев**

** Инструкция по медицинскому применению препарата Аципол® РУ ЛС-001915

* 437 назначений педиатров за 7 рабочих дней. Синовейт Комкон Приндекс, весенняя волна 2016г. "Мониторинг назначения ЛП"

*** Приказ Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. № 231 об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Рисунок 2. Сравнительная эффективность гепатопротекторов

Механизм действия	УДХК	Липоевая кислота	Адеметионин	ЭФЛ	Силимарин	Артишок
Блокирует пол	+++	+++	+	++	++	++
Восстанавливает мембраны гепатоцитов	+++	+	+++	+++	+++	+
Разрешает холестаза	++	-	+++	-	-	++
Блокирует иммунные реакции	+++	-	-	-	+++	-
Обратное развитие ЖТ	++	+++	+	+	+++	?
Обратное развитие фиброза	+	+	-	++	++	-

Учитывая тот факт, что практически все компоненты МС являются факторами риска, приводящими к формированию жировой дистрофии печени, лечение нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы должно включать в себя не только продолжительное использование инсулиносенситайзера, но и назначение гепатопротекторов [19]. Как видно из рисунка 2, лучшие позиции из тестируемых препаратов имеет урсодезокси-холевая кислота (УДХК). Более того, УДХК оказывает позитивный эффект на все звенья энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Дозу следует титровать, начиная с минимальной (250 мг) после еды, с дальнейшим повышением до максимально эффективной.

Кишечные антисептики назначаются перорально, в желудочно-кишечном тракте они практически не всасываются, не вызывают системных побочных эффектов, имеют антибактериальную силу исключительно в просвете тонкой и толстой кишки, не нарушают жизнедеятельность симбионтной микрофлоры

Следующим патогенетически обоснованным подходом коррекции функциональных расстройств гепатобилиарного тракта при МС является рекомендованное употребление antimicrobных средств (энтерол, инттрикс, нифуроксазид, энтерофурил, макмирор, рифаксимин). Кишечные антисептики назначаются перорально, в желудочно-кишечном тракте они практически не всасываются, не вызывают системных побочных эффектов, имеют антибактериальную силу исключительно в просвете тонкой и толстой кишки, не нарушают жизнедеятельность симбионтной микрофлоры. Несмотря на это, технологию селективной деконтаминации обязательно нужно сочетать с применением пробиотиков, причем имеющих статус лечебных препаратов. В настоящее время мультиштаммовые (мультивидовые) пробиотики представляются наиболее удачными по соотношению эффективности и хорошей переносимости [43]. Из важных характеристик этих пробиотиков следует отметить целенаправленную селекцию штаммов, их физиологическое состояние без деструкции клеточной стенки бакте-

рий, наблюдающейся в процессе лиофилизации микроорганизмов и потери большей части экзогенных метаболитов в ходе приготовления этих препаратов. В Российской Федерации представлен принципиально новый мультиштаммовый комплекс – Аципол. При его создании использовались стандартные критерии отбора производственных штаммов, основанных на анализе многолетнего всестороннего изучения биологии перспективных штаммов *Lactobacillus acidophilus*. Здесь необходимо обратить особое внимание на понятие «стандартные критерии отбора», хорошо известное в микробиологии как комплекс следующих составляющих: антибиотикоустойчивость; устойчивость к стрессовому действию желудочного, панкреатического сока и желчи; высокий уровень адгезии к энтероцитам; широкий спектр антагонистической активности; модуляция микробно-тканевого барьера кишечника. Благодаря масштабным и детальным исследованиям у детей были расшифрованы следующие механизмы действия *L. Acidophilus*: участие в процессе ферментации *gob* и сохранение жизнеспособности при прохождении верхних отделов желудочно-кишечного тракта; повышение иммунной защиты против потенциальных патогенов (значительное повышение общего уровня IgA, антиротавирусных IgA-антител); восстановление проницаемости эпителиального клеточного барьера и, соответственно, подавление свободной миграции кишечной аутофлоры и ее токсинов в лимфу и системный кровоток. Штаммы *L. acidophilus* широко используются в качестве пробиотиков [44–46], потому что в составе рода *Lactobacillus* они обеспечивают стабильность микробного биоценоза тонкой и толстой кишки. Накоплено достаточное количество доказательств в пользу применения данного консорциума бактерий-пробиотиков (Аципол) в качестве дополнения к схемам лечения и профилактики острой и антибиотик-ассоциированной диареи у детей, при других дисбиотических нарушениях [47–59]. Приведенные факты помогут врачам определить выбор оптимального биопрепарата для нужд конкретного ребенка, в том числе представленного клинического случая, так как восстановление состава кишечной микробиоты входит в основу патогенетического подхода к комплексной терапии МС.



ЛИТЕРАТУРА

1. Roytberg GE, Dorosh JV, Sharkhun OO. The influence of insulin resistance on the formation and progression of metabolic syndrome components. *Ration Pharmacother Cardiol*, 2015, 11(2): 132-138.
2. Цыбульская И.С. Медико-социальные аспекты формирования здоровья детей. Тверь. 2013. 277с.
3. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1212: 78-96.
4. Barker DJP. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2002, 13(9): 364-368.
5. Silvera PP, Portella AK, Galdani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*, 2007, 83: 494-504.
6. Calvanese V, Lara E, Kahn A, Fraga MF. The role of epigenetics in ageing and in age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 2009, 8: 268-276.
7. Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. *Nutr Rev*, 2010, 68(2): 87-98.
8. Cottrel E. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Behav Neurosci*, 2009, 3(19): 1-9.
9. Maltepe E, Bakardjiev AV, Fisher SG. The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 1016-1025.
10. Manyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics*, 2014, 2: 109-124.
11. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*, 2010, 1: 367-382.
12. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 2012, 150: 470-480.
13. Eslick GD. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. *Obes Rev*, 2012, 13: 469-79.
14. Wu Yw, Tseng PH, Lee YC, Wang SY, Chiu HM, Tu CH, Wang HP, Lin JT, Wu MS, Yang WS. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92001.
15. Mapel DW, Schum M, Von Wartley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *DVC Gastroenterol*, 2014, 14(1): 129.
16. Stefan N, Haring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1: 152-162.
17. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 2010, 28: 155-161.
18. Pais R, Ratziu V. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Prat*, 2012, 62: 1416-1421.
19. Harrison SA. Повышение активности печеночных ферментов и жировая дистрофия печени. *Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. Русское издание*, 2009, 42(3): 233-235.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days-intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25: 428-438.
21. Pflughoeft KJ, Versalovich J. Human microbiome in health and disease. *Ann Rev Pathol Mech Dis*, 2012, 7: 99-122.
22. Zapata HJ, Quagliariello VJ. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(4): 776-781.
23. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomarouchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*, 2011, 5: 71-86.
24. Laniro G, Bibbo S, Gasbarrini A, Cammarota G. Therapeutic modulation of gut microbiota: current clinical applications and future perspectives. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(8): 762-770.
25. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, De Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*, 2011, 6: 209-240.
26. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, Knol J, Blant M, Khlebnikov A, Dore J. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*, 2010, 103: 1539-44.
27. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*, 2013, 21: 167-73.
28. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, 6: 295-308.
29. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013, 500: 541-546.
30. Vrieeze A, Van Nood E, Holleman F. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*, 2012, 143: 913-916.e7.
31. Lukovac S, Belzer C, Pellis L, Keijser BJ, de Vos WM, Montijn RC, Roeselers G. Differential modulation by Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *MBio*, 2014, 5(4): pii: e01438-14. Doi: 10.1128/mBio.01438-14.
32. Bradlow HL. Obesity and the gut microbiome: pathophysiological aspects. *Hormone Mol Biol Clin Invest*, 2014, 17(1): 53-61.
33. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022-1023.
34. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenok T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484. Doi: 10.1038/nature07540.
35. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 2013, 500(7464): 585-588. Doi: 10.1038/nature12480.
36. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottiere HM, Raes J, Ehrlich D, Dore D. A metagenomics insight into our gut's microbiome. *Gut*, 2013, 62(1): 146-158.
37. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 2012, 489: 242-249.
38. Урсова Н.И. Синдромы нарушенного микробиоценоза у детей: причины, диагностика, терапия. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2015, 2: 58-63.
39. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите. *РМЖ*, 2009, 17(15): 317-322.
40. Пасечников В.Д., Литвиненко И.Л. Оптимизация терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы посредством комбинации панкреатина в энтеросолюбильной оболочке и ингибитора протонной помпы. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2010, 2: 37-41.
41. Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А., Гончаренко А.Ю., Самсонов А.А., Оганесян Т.С., Устинова Н.Н., Казюлин А.Н., Трошина А.Н., Москалева А.Б. Длительная заместительная ферментная терапия у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. *Фарматека*, 2011, 2: 64-71.
42. Урсова Н.И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей как мультидисциплинарная проблема. *Альманах клинической медицины*, 2014, 33: 39-48.
43. Applegate JA, Christa LFW, Ramya A, Robert EB. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. *BMC Public Health*, 2013, 13(3): 16.
44. Kumari A, Catanzaro R, Marotta F. Clinical importance of lactis acid bacteria: a short review. *Acta Biomed*, 2011: 82(3): 177-180.
45. Turpin W, Humblot C, Thomas M, Guyot JP. Lactobacilli as multifaceted probiotics with poorly disclosed molecular mechanisms. *Int J Food Microbiol*, 2010, 143(3): 87-102.
46. Iqbal MZ, Qadir MI, Hussain T, Janbaz KH, Khan YH, Ahmad B. Review: probiotics and their beneficial effects against various diseases. *Pak J Pharm Sci*, 2014, 27(92): 405-415.
47. Кладова О.В., Ивашкина Н.Ю. Профилактическая и терапевтическая эффективность Аципола при антибиотико-ассоциированной диарее у детей. *Детские инфекции*, 2009, 2: 44-47.
48. Маев И.В., Ивашкина Н.Ю., Самсонов А.А. Возможности профилактики идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2009, 2: 75-78.
49. Феклисова Л.В. Применение лактосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике. *Педиатрия*, 2007, 2: 123-127.
50. Новокшонов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В., Сахарова А.А. Клиническая эффективность пробиотика «Аципол» в комплексной терапии ОКИ бактериальной, вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей. *Детские инфекции*, 2009, 4: 61-65.
51. Бармина О.С., Горелов А.В., Усенко Д.В., Ардастская М.Д. Клинико-лабораторная эффективность мультипробиотического препарата Аципол в комплексной терапии «инвазивных» ОКИ у детей. *Инфекционные болезни*, 2009, 7(1): 76-79.
52. Савенкова М.С., Афанасьева А.А. Лечение инфекций: антибактериальное и пробиотическое воздействие. *Педиатрия*, 2008, 1: 38-40.
53. Гордец А.В., Пискунова С.Л., Черникова А.А. Оптимизация терапии ОРВИ у детей в период пандемии гриппа. *Детские инфекции*, 2011, 4: 52-56.
54. Володько Н.А., Константинова А.В., Клименко Н.Ю. Стабильная эффективность препаратов с различным действием на биоценоз кишечника у пациентов с туберкулезом органов дыхания. *Международный журнал по иммунореабилитации*, 2010, 12(2): 120-121.
55. Гурова М.М. Применение пробиотических препаратов для оптимизации лечения хронических гастроэнтеритов у детей и подростков. *Педиатрия*, 2010, 89(2): 81-85.
56. Никитина Л.В., Калущий П.В., Лазарев А.И., Беседин А.В. Эффективность применения пробиотика (Аципол) в комплексной терапии хронического гастродуоденита, ассоциированного с H.pylori у детей. *Международный журнал по иммунореабилитации*, 2010, 12(2): 220-221.
57. Орешко Л.С., Матвеева И.И. К вопросу об иммуномодулирующем действии препарата Аципол в комплексной патогенетической терапии у больных целиакией. *Болезни органов пищеварения*, 2009, 2: 63-66.
58. Ревнова М.О. Эффективность применения Аципола в лечении детей, больных целиакией. *Consilium medicum*, 2009, 1: 58-59.
59. Кушнарева М.В., Дементьева Г.М., Феклисова Л.В., Черногор И.Н. Влияние эубиотических препаратов на местный иммунитет кишечника у недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями. *Педиатрия*, 2003, 3: 11-14.