

УДК 616-06, 616-1

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, КАК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ: ВЗАИМОСВЯЗИ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ, НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ДИСБИОЗА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

А.М. ШИЛОВ,  
 Н.Б. ПЕТРУХИНА, О.А. ЗОРИНА,  
 А.А. МАРЬЯНОВСКИЙ,  
 И.М. РАБИНОВИЧ

Первый Московский государственный  
 медицинский университет  
 им. И.М. Сеченова

В статье представлен обзор данных о связи состояния микробиоты полости рта и ЖКТ с атерогенной дислипидемией и ее роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Представлены данные эпидемиологических исследований об уровне ассоциированности воспалительных заболеваний полости рта с атерогенными заболеваниями ССС, обсуждены механизмы участия микрофлоры пародонта на формирование нестабильных атероматозных бляшек в сосудистом русле с возможными клиническими проявлениями (ОКС – ИМ, мозговые инсульты). Приведены собственные данные ретроспективного анализа 1000 амбулаторных карт пациентов с пародонтитом различной степени тяжести в зависимости от ИМТ и их взаимосвязь с уровнями углеводно-липидного обмена, состоянием системного воспаления и активностью оксидативного стресса.

**Ключевые слова:** атерогенез, пародонтит, дисбиоз, метаболический синдром.

Современные достижения в области экспериментальной и клинической медицины на клеточно-молекулярном уровне позволили критически переосмыслить ранее считавшиеся основополагающими позиции в вопросах патофизиологии развития различных заболеваний внутренних органов и их взаимосвязи (полиморбидность).

В 1991 году Dzau V. и Braunwald E. сформулировали понятие единого «сердечно-сосудистого континуума», которое в течение последних 20 лет конца XX

## METABOLIC SYNDROME AS CARDIOVASCULAR CONTINUUM: THE RELATIONSHIP OF ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA, CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND DIGESTIVE TRACT DYSBIOSIS

A.M. SHILOV, N.B. PETRUHINA,  
 O.A. ZORINA, A.A. MARYANOVSKY,  
 I.M. RABINOVICH

The article presents the scientific medical literature of the relationship of the oral cavity microbiota and gastrointestinal tract with atherogenic dyslipidemia and its role in the development of cardio-vascular complications. The article shows results of epidemiological studies of association level of inflammatory diseases in the oral cavity with atherogenic diseases of CVS, discussed mechanisms of periodontal microflora and its role on the formation of unstable atheromatous plaques in the vascular channel with possible clinical manifestations (ACS – MI, cerebral stroke). Given their own retrospective analysis of 1000 patients with periodontitis of varying severity depending on BMI and its correlation with the levels of carbohydrate-lipid metabolism, state of systemic inflammation and oxidative stress activity.

**KEYWORDS:** atherogenesis, periodontitis, dysbiosis, metabolic syndrome.

и начала XXI веков прочно вошло в научно-медицинскую практику. Применительно к практической медицине «континуум» (от английского «continuous» – постоянный, непрерывный) подразумевает непрерывную последовательность этапов развития заболевания – от факторов риска (ФР) до летального исхода. (рис. 1).

Современные рекомендации по диагностике и лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) большое значение придают выявлению и кор-

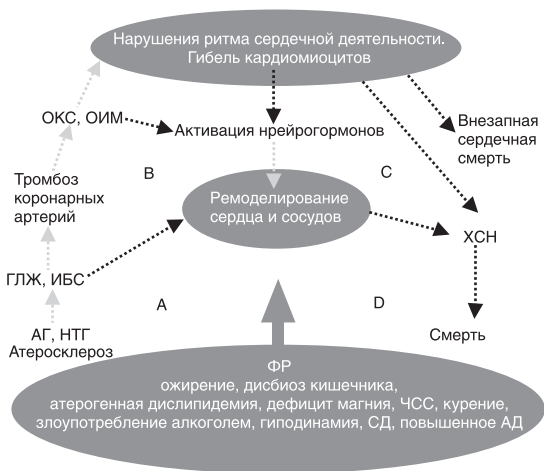


Рис. 1. Континуум сердечно-сосудистых заболеваний при МС

рекции ФР развития патологий сердечно-сосудистой системы (ССС). Эти ФР во многом универсальны, то есть характерны для большинства ССЗ, и хорошо известны. В настоящее время ФР подразделяют на: «немодифицируемые» – возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез, «модифицируемые» – ЧСС, ожирение, состояние микробиоты пищеварительного тракта, уровень холестерина, наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2 типа, высокий уровень АД, курение, дефицит магния; «мягкие» ФР – агрегационное состояние плазмы крови, низкий уровень ЛПВП и  $\alpha$ -липопротеина, высокий уровень С-реактивного протеина (маркер системного воспаления), воспалительные цитокины – тканевой активатор плазминогена-1, НФО- $\alpha$ , ИЛ 1-10 и др.

Каждый ФР имеет свой удельный вес в вероятности развития того или иного заболевания ССС и в различных сочетаниях формируют статус полиморбидности. Совместное воздействие нескольких ФР на одного пациента способствует существенному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – с 5,5% – у пациентов при 1 ФР до 21,8% вероятности развития осложнений у пациентов с 8 и более ФР. [1].

Метаболический синдром (МС), как клиническая модель полиморбидности, по мнению экспертов ВОЗ – «...неинфекционная пандемия XXI века». В контексте «сердечно-сосудистого континуума» МС – комплекс метаболических нарушений, ССЗ патогенетически взаимосвязанных через инсулинорезистентность (ИР), на фоне абдоминального типа ожирения. Метаболические нарушения при МС достаточно специфичны и включают: НТГ или СД 2 типа, атерогенную дислипидемию с преимущественным повышением триглицеридов (ГТТ), являющихся факторами риска развития артериальной гипертензии (АГ), ИБС,

А.М. ШИЛОВ, Н.Б. ПЕТРУХИНА, О.А. ЗОРИНА, А.А. МАРЬЯНОВСКИЙ, И.М. РАБИНОВИЧ  
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, КАК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ: ВЗАИМОСВЯЗИ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ, НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ДИСБИОЗА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

ХСН. Одновременно, в настоящее время по данным различных авторов, МС в 70–90% наблюдений сочетается с нарушениями состава аутохтонной (резидентной) микробной флоры (дисбиоз) пищеварительного тракта (рис. 2).

Пищеварительный тракт – открытая экосистема человека, входными воротами которой является полость рта. В течение последних 25 лет, включающих конец XX и начало XXI века, исследователи клиницисты по-новому рассматривают взаимосвязь воспалительных заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (пародонтит, дисбиоз кишечника) в качестве факторов риска формирования атеросклероза и ССО – ИБС: острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ); мозговые инсульты.

Еще 400 лет назад до нашей эры Гиппократ резюмировал: «Смерть человека начинается в его толстой кишке». В древних рукописях ассирийцев, иудеев, греков, римлян упоминается: «...крепкие зубы являются признаком хорошего здоровья». Спустя несколько веков – ближе к современности, на рубеже XX века, в ряде научных публикаций указывается, что причиной развития различных патологий организма является «сепсис полости рта» [1, 9, 15, 22]. Позднее – в 1912 г., в разработанной теории об очаговой инфекции постулировалось: патогенные микроорганизмы из инфицированных тканей полости рта через лимфо- и микротоки распространяются по всему организму и служат причиной развития различных заболеваний, включая артрит и нефрит [9, 15].

Заболевания пародонта – воспаление пародонтальных тканей с образованием биопленки – «зубного налета», имеющего сложный полимикробный состав. Образование микробных биопленок начинается с прикрепления и последующего размножения возбудителя в очаге инфекции. Возбудитель начинает синтезировать полисахаридный матрикс, увеличивающий адгезию бактерий к поверхности. Одновременно биопленка – своеобразный «бронезелет», защищающий бактерии, находящиеся внутри пленки, от местной – регионарной иммунной системы органа и антибактериальных препаратов.

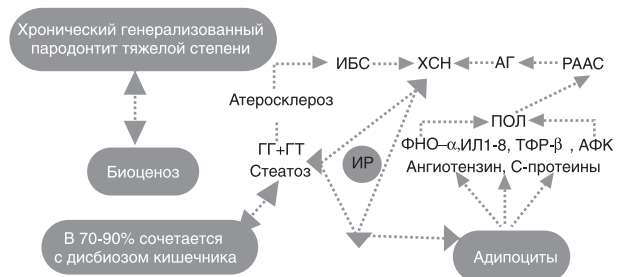


Рис. 2. Взаимосвязь микробиоциноза полости рта и кишечника с метаболическими изменениями при МС

Генерализация воспалительного процесса сопровождается разрушением зубодесневого сочленения и образованием патологического пародонтального кармана (одного из определяющих признаков пародонтита). Данный патологический процесс в полости рта сопряжен со значительным экологическим сдвигом в количественном и качественном составе не только биопленки (внешний матрикс бактериальных колоний), но и во всей системе пищеварительного тракта. Снижение регионарного иммунитета способствует более бурному размножению патогенных бактерий, биологическая масса (концентрация) которых может достигать  $10^{9-10}$  КОЕ/мл в отдельно взятом пародонтальном кармане.

Поврежденная эндотелиальная выстилка пародонтальных карманов (существенная площадь при распространенном пародонтите) является входными воротами, через которые липополисахариды – продукты жизнедеятельности патогенных микробов и другие антигенные белковые структуры бактериального происхождения (гистамины) проникают в микро ангио- и лимфо-циркуляцию. Воздействуя на подлежащие ткани, продукты воспаления дополнительно вызывают прогрессирование воспалительного процесса, с миграцией в микрососудистое русло пародонта и системный кровоток, что может сопровождаться транзитной бактериемией. Провоспалительные цитокины, секретируемые в пародонтальных карманах, попадая в сосудистое русло, провоцируют развитие системной эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из начальных факторов формирования атеросклероза сосудистого русла. Практической медициной доказано – атеросклеротическое поражение сосудистого русла при распространенном пародонтите реализуется (с большей степенью вероятности) через циркулирующее влияние провоспалительных цитокинов. Химокины и продукты жизнедеятельности бактерий, воздействуя на поверхностные рецепторы эндотелия, активируют адгезию провоспалительных молекул и моноцитов на эндотелиальной выстилке сосудов. В результате моноциты периферической крови задерживаются на поверхности, мигрируют в субэндотелиально-адвентициальное пространство сосудов и превращаются в макрофагов. Последние в свою очередь захватывают окисленные (на фоне системного воспаления) мелкие холестерин-липопротеиды низкой плотности, превращаются в пенные клетки, являющиеся основой атеросклеротической бляшки (рис. 3). Процесс формирования атеросклеротической бляшки усугубляется наличием антител, вырабатываемых организмом хозяина в ответ на появление специфических белков бактерий – белков «теплового шока». Вырабатываемые антитела эволюционно устойчивы и имеют высокую степень сродства к белкам организма хозяина. Подобный белковый провоспалительный комплекс является своего рода «агентом», провоци-

А. М. ШИЛОВ, Н. Б. ПЕТРУХИНА, О. А. ЗОРИНА, А. А. МАРЬЯНОВСКИЙ, И. М. РАБИНОВИЧ  
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, КАК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ: ВЗАИМОСВЯЗИ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ, НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ДИСБИОЗА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

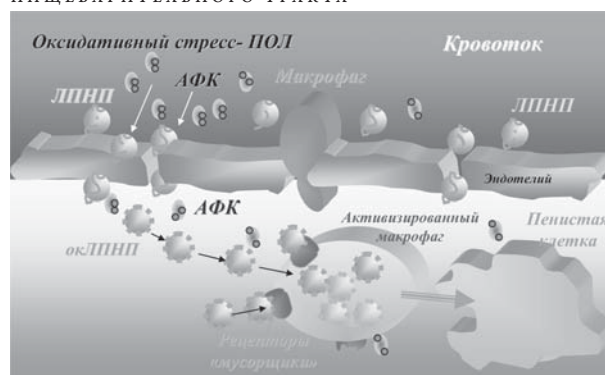


РИС. 3.

Схема формирования атеромы (АФК – активные формы кислорода, ПОЛ – перекисное окисление липидов)

рующим апоптозное разрушение внутреннего эндотелиального слоя сосудов.

В настоящее время документально подтверждено – у пациентов с пародонтитом определяется более высокий уровень провоспалительных цитокинов в крови (ФНО- $\alpha$ , ИЛ 1-10, С-реактивный протеин – маркер острой фазы воспаления и др.) по сравнению с пациентами с здоровым пародонтом. Наличие высокого уровня С-реактивного протеина в сыворотке крови свидетельствует о развитии осложнений в ССС через активацию «оксидативного стресса». В частности, на фоне системного воспаления, спровоцированного пародонтитом различной степени тяжести, происходит ферментативное разрушение внеклеточного матрикса и фиброзной оболочки атеромы («нестабильная бляшка»), что сопровождается разрывом капсулы атеросклеротической бляшки, выбросу протромботических компонентов с формированием тромба с частичной или тотальной окклюзией просвета сосуда. В зависимости от региона сосудистого русла, где формируется этот патологический процесс, развивается либо мозговой инсульт, либо ОКС – ИМ (рис. 4). Суть описанного патофизиологического процесса была документирована результатами иммунобиохимического и гистологического исследования образцов атеросклеротических бляшек, полученных при эндартерэктомии, в составе которых были идентифицированы ДНК и жизнеспособные бактерии полости рта. В эксперименте на животных инфицирование специфическими возбудителями пародонтита – *Porphyromonas gingivalis*, ускоряло развитие атеросклероза сосудов.

Накопленные данные клинических наблюдений явились побудительным моментом для Американской ассоциации кардиологов в апреле 2012 г. определить официальную позицию в виде программы: «Заболевание пародонта и атеросклероз сосудов: подтверждена ли независимая взаимосвязь доказательствами?» (Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Dis-



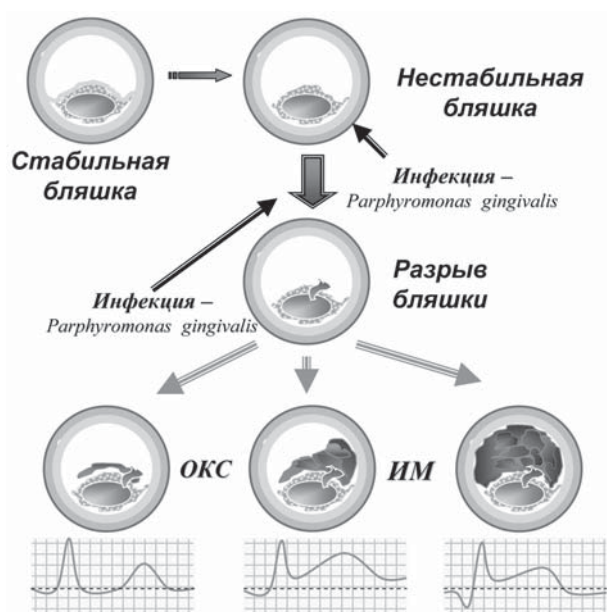


Рис. 4.

Формирование нестабильной бляшки и ОКС

ease Does the Evidence Supportan Independent Association?). На основании обзора всего объема доступных данных эксперты сделали вывод: «...пародонтит – независимый фактор риска развития атеросклероза сосудов, как причины сердечно – сосудистых заболеваний» [25]. В 2013 г. на объединенном симпозиуме Европейской федерации пародонтологов и Американской академии пардонтологов было сформулировано аналогичное заключение о наличии статистически значимого более высокого риска возникновения ССЗ у пациентов с пародонтитом [21].

Как указывалось выше, в течение последних десятилетий исследователи клиницисты по-новому рассматривают взаимосвязь воспалительных заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (пародонтит, дисбиоз кишечника) в качестве факторов риска формирования атеросклероза в сердечно-сосудистом континууме. Клинические исследования, основанные на данных практической медицины, продемонстрировали прямую взаимосвязь статуса микробиоценоза полости рта (пародонтит), кишечника (дисбиоз) с нарушениями углеводного (преддиабет – НТГ или СД 2 тип) и липидного (атерогенез) спектров крови, функционального состояния печени (жировой гепатоз), на фоне абдоминального ожирения (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) – компоненты МС, как следствие инсулинорезистентности, что сопровождается развитием системного воспаления, региональной и системной иммунопатии.

Нормальная микрофлора пищеварительного тракта (полость рта и кишечник) у человека играет чрезвычайно важное общебиологическое значение: помимо

осуществления трофики, ответственна за формирование до 80% общего и регионального иммунного статусов.

Наличие различных патогенных бактерий (дисбиоз) в полости рта и кишечнике, провоцируя системные воспаления с активацией свободнорадикальных перекисных реакций (ПОЛ – «оксидативный стресс»), способствуют формированию инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии.

В настоящее время клинической практикой подтверждена патогенетическая взаимосвязь состояния биоценоза пищеварительного тракта не только с заболеваниями ЖКТ, но и с атеросклерозом, НТГ, СД 2 типа, АГ, ИБС (компоненты МС), бронхиальной астмой, экземой, пиелонефритом и мочекаменной болезнью, гепатитом и желчнокаменной болезнью, что определяет статус полиморбидности [1–3, 5, 11, 14, 16, 19].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность воспалительных заболеваний полости рта, в частности пародонта у взрослого населения РФ составляет 81 – 100%. [4,7,9,10] Патология пародонта редко бывает изолированной и не связанной с другими сопутствующими заболеваниями. В настоящее время на одного пациента моложе 20 лет, страдающего хроническим пародонтитом, приходится 2,8, в возрасте 21–40 лет – 2,9, в возрасте 41–60 лет 4,5 одновременно протекающих заболеваний [7, 9, 10].

Как показывает современный клинический опыт, наличие сопутствующих хронических заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (гингивит, пародонтит, дисбиоз ЖКТ) взаимно способствуют их развитию, хронизации и устойчивости к лечению. Накоплено достаточно сведений об этиологических факторах риска и патогенезе воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, основными из которых являются: нарушения микробного статуса (микробиоза) начиная с полости рта и заканчивая нижними отделами кишечного тракта, что сопровождается интенсификацией системного и регионарного перекисного воспаления («оксидативный стресс»), истощением антиоксидантной системы, нарушением общего и местного иммунитета.

В ранних публикациях указывается о наличии микроорганизмов в полости рта при хронических воспалительных заболеваниях не свойственных этому биотопу. И наоборот, рядом авторов показано, что дисбиоз полости рта, верхних дыхательных путей и пищевода являются следствием дисбиоза кишечника через различные механизмы реверсивной транслокации патогенной флоры [9, 10, 11, 15, 18].

Однако в представленных публикациях не определены четкие механизмы взаимосвязи биоценозов различных отделов пищеварительного тракта между собой. Сочетание различных факторов риска развития хронических воспалительных заболеваний и измене-

ния микрофлоры полости рта могут являться запускающими и прогностически неблагоприятными факторами для качества жизни пациента. Неблагоприятные взаимодействия биоценозов различных отделов ЖКТ редко учитываются в клинической практике, что может являться причиной низкой эффективности при проведении профилактических и лечебных мероприятий по профилактике рецидивов и прогрессированию различных патологий.

С учетом выше изложенного, для изучения факторов риска в ССК, оценки влияния эндобиоза пищеварительного тракта на липидно-углеводный обмен и клинический статус, нами был проведен ретроспективный анализ 1000 амбулаторных карт пациентов страдающих пародонтитом различной степени тяжести с градацией на группы по величине ИМТ, в котором ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>, как фактор риска, был выявлен в 57,2% случаев. Одновременно было выявлено – в группе пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м<sup>2</sup> (16%) генерализованное воспаление пародонта в 74,4% имело тяжелую степень и в 23,6% случаев носило агрессивный характер. В то время как в группе пациентов с ИМТ ≤ 25 кг/м<sup>2</sup> генерализованное воспаление пародонта тяжелой степени имело место только в 54,9%, что указывает на причастность избыточной ИМТ, как фактора риска в формировании дисбиоза пищеварительного тракта.

Для объективизации роли пародонтита и состояния микрофлоры кишечника, как факторов риска ССК, нами было отобрано в качестве контрольной группы 20 пациентов с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> и 73 – с ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> – исследуемая группа. Всем пациентам в динамике (до и после лечения – 12 недель) помимо исследования гликемического, липидного спектров крови, состояния активности оксидативного статуса, проводилась оценка биоптатов полости рта и кишечника (кал) с помощью ПЦР в реальном времени.

С отобранными пациентами при обследовании проводилось обучение правилам гигиенического ухода за полостью рта, проведение стандартной профессиональной гигиены с устранением местных факторов, способствующих скоплению и активации микробного статуса. 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); также регистрировалась степень подвижности по Miller в модификации Flezar и глубина пародонтальных карманов [4]. Как указано выше, микробный статус полости рта оценивали с помощью ПЦР в реальном времени [4, 13].

В стандартную программу лечения ССЗ (β-блокаторы, иАПФ, фенофибраты) и пародонтита у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> для компенсации дисбиоза и купирования оксидативного стресса (системное воспаление) были добавлены пробиотики – Про-Симбиофлор – 10 капель 3 раза в день, Симбиолакт-комп – 1

А.М. ШИЛОВ, Н.Б. ПЕТРУХИНА, О.А. ЗОРИНА,  
А.А. МАРЬЯНОВСКИЙ, И.М. РАБИНОВИЧ  
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, КАК СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ: ВЗАИМОСВЯЗИ  
АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ, НАРУШЕНИЙ  
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ДИСБИОЗА  
ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

пакетик/сутки и Убихинон комп (2 мл/вм – 2 раза в неделю). Результаты исследования до и после лечения представлены в табл. 1. Данные обследования четырех пациентов из группы исследования были исключены в связи с несоблюдением режима лечения.

Как видно из таблицы, до лечения имелись статистически достоверные специфические межгрупповые различия в параметрах углеводно-липидного обмена и биоценозе (видовая и бактериальная масса) полости рта и нижних отделах кишечника. Выраженность изменений со стороны углеводно-липидного обмена, статуса системного воспаления (С-реактивный пептид), активности оксидативного стресса (МДА) и биоциноза полости рта и кишечника находятся в прямой зависимости от уровня ИМТ.

В исследуемой группе, относительно низкий уровень тощачковой гликемии – 5,2±0,1 ммоль/л на фоне ИР (НОМА IR в группе исследования превышал аналогичный показатель в группы сравнения без признаков МС в 5,8 раза, p<0,001), поддерживался за счет компенсаторной гиперинсулиемии: тощачковый ИРИ в группе исследования превышал аналогичный показатель в группе контроля в 5,2 раза, p<0,001.

Интегральный показатель липидного спектра крови – ИА в группе пациентов с признаками МС (ИА=3,55±0,3) превышал аналогичный показатель в группе сравнения (ИА=2,1±0,15) в 1,7 раза (p<0,01), что свидетельствует о более выраженных нарушениях холестерина обмена в сторону атергенности плазмы крови.

Бактериальная флора пищеварительного тракта пациентов группы исследования (ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup>) суммарно составила по бактериальной массе в полости рта – КОЕ 10<sup>8,4</sup>, в прямой кишке – 10<sup>17,4</sup>, статистически достоверно (p<0,01) отличалась от контрольной группы (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>) – в полости рта – КОЕ 10<sup>4,5</sup>, в прямой кишке – 10<sup>14,9</sup>. Среди изучаемых микроорганизмов лидером роста по мере развития тяжести пародонтита являлись *Paraphimomas gingivalis*, количественное содержание которых при ХГП достигало 4·10<sup>6</sup> КОЕ. Состояние и качественный состав микрофлоры полости рта в исследуемой группе находились в прямой зависимости от выраженности (агрессивная форма) воспалительных изменений пародонта с появлением уреазопродуцирующих бактерий (*Klebsiella*) и грибов (*Candida sp.*) до 2·10<sup>2</sup>.

Более выраженные провоспалительные и оксидативные процессы в группе больных с МС сопровождалась в 100% случаев наличием хронического генерализованного пародонтита (ХГП) различной степени тяжести, в контрольной группе аналогичная патология регистрировалась в 73,3% наблюдений - по количественному составу с более легкой степенью тяжести (табл. 2).

После проведенного лечения отмечена положительная динамика в количественных показателях

ТАБЛИЦА 1.

Состояние углеводно-липидного обмена, провоспалительного, оксидативного и бактериального статусов до и после лечения (12 недель)

	Группа контроля (N=20)	Исследуемая группа до лечения (N=73)	Исследуемая группа после лечения (N=69)
Мужчины	8 (40%)	31 (42,5%)	29
Женщины	12 (60%)	42 (57,5%)	40
Средний возраст (лет)	44,5±3,5	43,3±4,7	43,2±4,5
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	20,1±0,5	32,7±0,8***	29,9±0,5***
САД ммрт.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**
Тощаковая гликемия ммоль/л	4,7±0,2	5,2±0,1*	4,85±0,08*
Тощаквый ИРИ 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***
Нь А1с %	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 моль/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**
С-пептид нг/мл	1,8±0,2	3,7±0,3**	2,8±0,1*
МДА мкмоль/л	4,71±0,31	6,41±0,74**	3,7±0,4***
Полость рта (бакмасса)	10 <sup>4,5</sup>	10 <sup>8,4**</sup>	10 <sup>5,4*</sup>
Толстый отдел кишечника	10 <sup>14,9</sup>	10 <sup>17,4**</sup>	10 <sup>15,1*</sup>

По отношению к группе контроля: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  (ИРИ – иммуно-реактивный инсулин, НОМА IR – коэффициент инсулинорезистентности, МДА – показатель активности оксидативного стресса, С-пептид – показатель уровня системного воспаления).

ТАБЛИЦА 2.

Динамика состояния пародонта до и после лечения (24 недели)

	Контроль (N-20)		МС (N-73)	
	До лечения 20	После лечения 20	До лечения 73	После лечения 69
ХГП	14 (70,0%)	9 (60)	73 (100%)	69 (100%)
лс	7 (50%)	7 (46,7%)	7 (9,6%)	43 (62,3%)
сс	6 (26,7%)	2 (13,3%)	29 (39,7%)	26 (37,7%)
тс	1 (6,6%)	–	37 (50,7%)	–

бактериальной массы пищеварительного тракта: в полости рта бактериальная биомасса статистически достоверно снизилась от  $10^{8,4}$  КОЕ/мл до  $10^{5,4}$  КОЕ/мл ( $p < 0,01$ ), в нижних отделах кишечника – от  $10^{17,4}$  КОЕ/мл до  $10^{15,1}$  КОЕ/мл ( $p < 0,001$ ).

После проведенного лечения, с добавлением симбиотиков и антиоксидантов (12 недель – контрольная точка), у пациентов с МС на фоне статистически достоверного снижения ИМТ от  $32,7 \pm 0,8$  до  $29,9 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>

отмечены статистически достоверные изменения со стороны показателей системного воспаления и оксидативного стресса: концентрация С-протеина снизилась от  $3,7 \pm 0,3$  до  $2,8 \pm 0,1$  нг/мл, МДА уменьшилась от  $6,41 \pm 0,74$  до  $3,7 \pm 0,4$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ).

Статистически достоверная положительная динамика со стороны системного воспаления (снижение концентрации С-протеина на 18,7%), активности оксидативного статуса (уменьшение МДА на 42,3%),

сопровождались статистически достоверной положительной динамикой показателей углеводно-липидного обмена (НОМА IR, HbA1c%, IA). В группе пациентов с МС НОМА IR (показатель ИР) снизился от  $3,0 \pm 0,2$  до  $2,5 \pm 0,1$  с одновременным уменьшением концентрации тощакового ИРИ от  $13,1 \pm 1,1$  до  $11,4 \pm 0,9$  мкМЕ/мл ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о восстановлении чувствительности инсулиновых рецепторов. Стабилизация гликемического профиля у больных 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 (Трайкор 145) добавление симбиотиков и антиоксидантов способствовало более выраженной антиатерогенной нормализации липидного спектра крови: ОХС, ТГ, ЛПНП, снизились соответственно на 18,4, 35, 13,2%, с одновременным ростом концентрации ЛПВП на 9,1% (разница статистически достоверна,  $p < 0,05 - 0,01$ ). Подобная положительная динамика со стороны липидного спектра крови суммарно способствовала уменьшению IA – интегральный показатель атерогенности плазмы крови на 24,8% ( $p < 0,05$ ).

В целом по группе больных с МС, снижение ИМТ на 8,6%, НОМА IR (показатель ИР) – на 18%, компенсаторной гиперинсулинемии (тощаковый ИРИ) – на 13% суммарно через уменьшение активности СНС способствовало восстановлению АД до целевого уровня: до лечения – САД/ДАД =  $155,3 \pm 7,2/92,1 \pm 4,3$  мм рт ст, после лечения –  $137 \pm 6,8/80,7 \pm 3,2$  мм рт ст (разница статистически достоверна,  $p < 0,001$ ).

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

По данным различных авторов, состояние микробиотоза пищеварительного тракта на различных его уровнях (полость рта, кишечник) оказывают реверсивное взаимовлияние. 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 - полость рта. Подобные транслокации микроорганизмов оказывают взаимовлияние на локальный биотоз, на системное и региональное воспаление, локальный и общий иммунитет. [2, 4, 9, 11, 15, 18].

Таким образом, у пациентов с абдоминальным типом ожирения (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> – МС) в подавляющем большинстве (от 80 до 90% случаев) имеют место

А.М. ШИЛОВ, Н.Б. ПЕТРУХИНА, О.А. ЗОРИНА, А.А. МАРЬЯНОВСКИЙ, И.М. РАБИНОВИЧ  
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, КАК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ: ВЗАИМОСВЯЗИ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ, НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ДИСБИОЗА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

нарушения микробиоза кишечника – дисбиоз, сопровождающийся развитием системного воспаления, активацией свободно-радикальных процессов (оксидативный стресс), снижением регионального и общего иммунитета. Дисбиоз кишечника, активация провоспалительных цитокинов, перекисного окисления липидов, как факторы риска на начальном этапе СС континуума, способствуют формированию инсулинорезистентности и нарушению углеводно-липидного обмена с развитием НТГ или СД 2 типа, атерогенной дислипидемии.

Контоминация патогенной или условно патогенной микрофлоры кишечника облигатно ведет к изменению аутохтонной микрофлоры ротовой полости с поражением пародонта различной степени тяжести, что реверсивно способствует прогрессированию патологии пищеварительного тракта: хронический генерализованный пародонтит, эзофагит, гастро-дуоденит, 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 С-реактивный протеин – медиатор острой фазы воспаления.

Таким образом, выявленные закономерности позволяют сформулировать концепцию рекуррентно-реверсивного соотношения биоценозов различных отделов пищеварительного тракта, их влияние на липидно-углеводный обмен у пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, как одного из основных звеньев ССК в патогенезе атеросклероза, НТГ и сердечно-сосудистых осложнений. Патогенетически обоснованное включение в комплексную программу лечения на ранних этапах развития МС симбиотиков (корректоры микрофлоры ЖКТ), антиоксидантов (Убихинон – коэнзим-Q<sub>10</sub>) способствуют восстановлению микрофлоры пищеварительного тракта. В свою очередь, нормализация микрофлоры пищеварительного тракта способствует восстановлению общего и регионального иммунного статуса, улучшению репаративных процессов пародонта, купированию оксидативных процессов, восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов, нормализации липидно-углеводного спектра крови.

#### 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. ГОЛОФЕЕВСКИЙ В.Н. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом // Врач. 2013. Т. 7. С. 8–11.
3. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ Л.А., ЧЕРКАШЕВА Е.А., НИЛОВА Т.В. Некоторые особенности лечения атеро-



- генной дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // *Consilium medicum*. 2011. Т. 13, № 5. С. 110–116.
4. **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.
  5. **Конев Ю.В., Лазебник А.Б., Яковлев М.Ю.** Атеросклероз и эндотоксин. Клиническая геронтология. 2004. Т. 7. С. 36–42.
  6. **Корнейро де Мур М.** Неалкогольный стеатогепатит // *Перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001. № 2. С. 12–15.
  7. Микробиология и иммунология для стоматологов [пер. с англ.]. Под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланка. М.: Практическая медицина, 2010. С. 3 – 504.
  8. **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.
  9. **Папапанов П.Н.** Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества // *Лечащий врач*. 2013. № 7. С. 44–48.
  10. **Суворов К.В.** Пародонтит и биоценоз пищеварительного тракта: этиопатогенетические взаимосвязи и клиническое значение. Автореферат дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук. Тверь, 2013. С. 3–23.
  11. **Ткаченко Е.И., Суворова А.Н.** Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: СпецЛит, 2006. С. 3–56.
  12. **Чихачева Е.В., Тетерина А.П.** Нарушения микробиоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // *Врач*. 2013. № 7. С. 34–39.
  13. **Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С.** Пневмония. МИА, 2006. С. 80–84.
  14. **Шилов А.М., Зорина О.А., Петрухина Н.Б.** Дисбиоз кишечника, пародонтит и метаболически ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания // *Фарматека*. 2013. № 14. С. 85–91.
  15. **BILLINGS F.** Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Arch. Intern. Med.* 1912. V. 9. P. 484–498.
  16. **CONRADES V.M., JORENS P.G., DE CLERCK L.S.** Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study // *Eurp. J. Heart Fail.* 2004. V. 6. P. 483–481.
  17. **CORRAINI P., BAEUM V., PANNUTI C.M., ROMITO G.A., AQUINO D.R., CORTELLI S.C., CORTELLI J.R., PUSTIGLIONI F.E.** Subgingival microbial profiles as diagnostic markers of destructive periodontal diseases: A clinical epidemiology study // *Acta Odontol. Scand.* 2012. P. 3–56.
  18. **D'AIUTO F., ORLANDI M., GUNSOLLEY J.C.** Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes // *J. Clin. Periodontol.* 2013. V. 40 (in press).
  19. **GANE E.J., STEDMAN C.A., HYLAND R.H. ET AL.** Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2013. P. 34–44.
  20. **KRUGER S., KUNZ D., GRAF J. ET AL.** Endotoxin sensitivity and immune competence in chronic heart failure. // *Clin. Chim. Act.* 2004. V. 243. № 1–2, 135 – 139.
  21. **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 American Heart Association. *Circulation*. 2012. V. 125, № 20. P. 2520–2544.
  22. **O'BEILLY P.G., CLAFFEY N.M.** A History of oral sepsis as cause of disease // *Periodontol.* 2000. V. 23. P. 13–18.
  23. **SPRADING P., RUP 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. V. 55. P. 1047–1055.
  24. **ТНИНА К., TAKEUCHI Y., UMEDA M. ET AL.** Identification of periodontopathic bacteria in gingival tissue of Japanese periodontitis patients // *Oral Microbiol. Immunol.* 2007. V. 22, № 3. P. 201–207.
  25. **TONETTI M.S., VAN DYKE T.** Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. Consensus report of working group 1 of the Joint European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. // *J. Clin. Periodontol.* 2013. V. 40 (in press).
- 
- Шилов Александр Михайлович**,  
д.м.н., профессор, зав. кафедрой неотложных состояний в клинике внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
- Петрухина Наталья Борисовна**,  
к.м.н., доцент кафедры стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
- Зорина Оксана Александровна**,  
д.м.н., доцент кафедры стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
- Рабинович Илья Михайлович**,  
д.м.н., профессор, зав. отделом терапевтической стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» МЗ РФ
- © 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2  
тел.: +7 (916) 628-44-02, e-mail: Alexmshilov@mail.ru