


**Министерство здравоохранения
и социального развития Российской Федерации
Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
ФГУ ВПО Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ
ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии
имени В.А. Алмазова»**

«СОГЛАСОВАНО»
Главный гастроэнтеролог
Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга
 проф. Е.И. Ткаченко
«21» С/11 2012 г.

Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кон В.Е., Ефимов О.И.

**Коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника,
как базовая составляющая
комплексной терапии метаболического синдрома
и кардиоваскулярных заболеваний**

Учебно-методическое пособие для врачей

Санкт-Петербург
2012

Пребиотическая коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника, как базовая составляющая современной патогенетической терапии метаболического синдрома и ассоциированных кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний.

Учебно-методическое пособие. - СПб., 2012. - 20 с.

Согласовано:

Главным гастроэнтерологом Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга профессором Е.И. Ткаченко.

Коллектив авторов:

Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кон В.Е., Ефимов О.И.

Учебно-методическое пособие предназначено для терапевтов, кардиологов, невропатологов, гастроэнтерологов, диетологов, врачей общей практики и студентов медицинских ВУЗов.

СОДЕРЖАНИЕ:

| | |
|--|----|
| 1. Актуальные проблемы первичной профилактики кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. Современное представление об основных факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и понятие метаболического синдрома..... | 4 |
| 2. Микробно-тканевой комплекс кишечника. Пребиотическая терапия, как новый эффективный способ коррекции метаболического синдрома..... | 7 |
| 3. Заключение..... | 12 |
| 4. Приложение 1. Система определения 10-летнего фатального риска сердечно-сосудистых заболеваний SCORE..... | 13 |
| 5. Приложение 2. Критерии метаболического синдрома..... | 14 |
| 6. Приложение 3. Состав и нормативные показатели микрофлоры кишечника..... | 15 |
| 7. Приложение 4. Классификация дисбиоза кишечника..... | 16 |
| 8. Приложение 5. Шкала неврологического дефицита NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE, NIHSS..... | 17 |
| 9. Приложение 6. Пребиотическая и метаболическая эффективность Эубикора у пациентов с метаболическим синдромом..... | 19 |

Актуальные проблемы первичной профилактики кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. Современное представление об основных факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и понятие метаболического синдрома

По данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2010 г. было зарегистрировано 630 тыс. случаев ишемической болезни сердца и 885 тыс. случаев цереброваскулярных заболеваний. Указанные нозологии в совокупности занимают первое место (56,6%) в общей смертности населения. Очевидно, что основная задача медицинской службы в нашей стране заключается в снижении сверхвысокой сердечно-сосудистой смертности, преимущественно обусловленной ишемической болезнью сердца (ИБС) и острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК).

Важнейшим элементом первичной кардиоваскулярной и цереброваскулярной профилактики является раннее выявление лиц с повышенным риском. Безусловно, немалую роль в этом процессе должны играть кардиологи и неврологи поликлиник, но главным образом решение этой задачи возлагается на участковых терапевтов и врачей общей практики. В основные задачи специалиста поликлиники входит диспансерное наблюдение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и диспансерное наблюдение лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. (Оганов Р.Г. и соавт., 2009 г.) Однако, в основном кардиологи и неврологи поликлиник занимаются лишь вопросами вторичной профилактики. В то же время участковые врачи-терапевты, врачи общей практики и семейные врачи в случае приема пациентов старше 40 лет, обратившихся к ним по любому поводу, должны, по крайней мере, определять у них риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений по системе SCORE (см. приложение 1). В случае подтверждения высокого риска следует верифицировать все имеющиеся у пациента факторы риска, выявить среди них потенциально модифицируемые и разработать индивидуальную тактику их устранения. (Чазов Е.И. и соавт., 2008 г.)

Известно, что к числу основных потенциально модифицируемых факторов риска кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний относятся артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение и дислиппротеидемия атерогенного профиля. Сочетание этих факторов, рассматриваемое в рамках метаболического синдрома (МС), значительно увеличивает риск развития и тяжесть клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний. (см. приложение 2) Распространенность МС в мире по разным данным составляет 20-40%, в связи с чем эксперты ВОЗ характеризуют его, как «пандемию XXI века». В основе МС лежит состояние инсулинорезистентности (ИР), реализующееся в виде снижения

чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемии, увеличения массы висцерального жира, развития нарушений углеводного, липидного, пуринового видов обмена и артериальной гипертензии (Ройтберг Г.Е. и соавт., 2007 г.).

Ведущие российские и зарубежные ученые, занимающиеся проблемой МС, рассматривают его как предстadium СД 2 типа и атеросклероза. (ВНОК, 2009 г.; Schmidt MI, 2008). МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, увеличении размеров полости левого желудочка, утолщении стенки сонной артерии, снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, причем многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ (Mancia G et al., 2008). В то же время эти изменения являются обратимыми, т.е. при соответствующем лечении можно, по крайней мере, добиться значимого уменьшения выраженности основных проявлений МС.

На сегодняшний день сформировалось четкое мнение о связи МС как с сердечно-сосудистой, так и цереброваскулярной патологией, поскольку сочетание метаболических и гормональных нарушений, объединенных в рамках синдрома, резко ускоряет развитие и прогрессирование нарушений кровоснабжения миокарда и головного мозга. Однако результаты исследований последних 10 лет существенно расширяют понятие МС. Рядом авторов отмечается сочетание ИР с поражением печени, эндотелиальной дисфункцией, повышением маркеров воспаления, нарушением в системе коагуляции. Выявляются корреляции между нарушениями липидного и углеводного обменов, обусловленными ИР, и гастроэнтерологическими заболеваниями – язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом, панкреатитом, неалкогольной жировой болезнью печени, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника. При этом установленные патологические закономерности не зависят от нозологии и касаются общих для всех этих заболеваний патологических процессов, основу патогенеза которых составляют различные нарушения липидного и углеводного обменов, обусловленные ИР. (Адашева Т.В. и соавт., 2003 г.; Лазебник Л.Б. и соавт., 2005).

Обширные проспективные исследования последних лет подтвердили наличие связи между числом и выраженностью имеющихся компонентов МС и вероятностью возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. При этом установлено, что само по себе выявленное состояние ИР обладает прогностической значимостью, сопоставимой с таковой МС в целом. (Jianjun Wang et al., 2008) В настоящее же время наибольший интерес вызывает связь ИР с хроническим системным воспалением (ХСВ) с одной стороны и с дисфункцией эндотелия (ДЭ) с другой. В частности известно, что ИР закономерно ассоциируется с повышением уровней ключевых цитокинов воспаления - интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза

опухолей (ФНО- α) и снижением содержания противовоспалительных цитокинов - ИЛ-4, ИЛ-10. В свою очередь характерная для ИР гиперинсулинемия ведет к развитию ДЭ в виде нарушения инсулин-опосредованной и эндотелий-зависимой вазодилатации, а так же способствует повышению коагуляционных и агрегационных свойств крови. Таким образом, в основе развития и прогрессирования системных метаболических нарушений, церебрального атеросклероза, ремоделирования сосудов и тромбообразования лежит неразрывная патогенетическая связь ИР, ХСВ и ДЭ. (Fernandez J.M. et al. 2007; Goldstein LB et al., 2009).

Еще одним звеном прочной взаимосвязи между метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями является изменение общего периферического сопротивления сосудов и развитие АГ. Существует множество исследований, рассматривающих тонкие механизмы влияния ИР и гиперинсулинемии на уровень артериального давления. Одним из ведущих компонентов развития АГ при МС является гиперсимпатикотония и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Детальное изучение каскада ишемических повреждений миокарда и головного мозга позволяет говорить об ишемии, как о длительном процессе, который начинается задолго до появления острых симптомов и продолжается в течение недель и месяцев после клинической манифестации инфаркта или инсульта. В связи с этим становится очевидной необходимость поиска лекарственных средств и терапевтических схем, способных за счет оптимизации системных гомеостатических процессов оказывать влияние на ишемический каскад не только в остром периоде, но и в период начальных проявлений недостаточности кровоснабжения, а также на протяжении всего периода реабилитации после инфаркта и инсульта.

Рекомендуемые в настоящее время для пациентов с МС немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни, а также арсенал современных лекарственных препаратов не дают достаточного эффекта. Более того, по результатам длительного наблюдения отмечается постепенное снижение эффективности современных методов лечения нарушений углеводного и липидного обменов (уровень глюкозы, холестерина, профилактика отдаленных последствий) (Ott P et al., 2009).

В этой связи особый интерес вызывает активно изучаемое в настоящее время хронобиологически детерминированное многоплановое влияние динамического состояния микробно-тканевого комплекса кишечника на основные гомеостатические процессы организма человека.

Микробно-тканевой комплекс кишечника. Пребиотическая терапия, как новый эффективный способ коррекции метаболического синдрома

Взаимоотношения хозяин-микробиота носят сложный характер, реализующийся на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях. С сожалением приходится констатировать слабость позиций традиционных клинических представлений о роли микрофлоры кишечника в генезе гомеостатических нарушений. И прежде всего из-за неполной информации о микробиоценозе: из многих тысяч видов микробов, населяющих кишечник, в нашей стране анализируется всего 10 – 15 микробов фекалий; оценивается только просветная и не учитывается пристеночная (или мукозная) микробная флора; возникают трудности в трактовке результатов (широкие колебания и быстрая изменчивость состава микрофлоры толстой кишки). (см. приложение 3) Кроме того, эволюция представлений о нарушениях качественного и количественного состава микрофлоры кишечника ранее в основном направленная в сторону расширения спектра значимых микроорганизмов (от дисбактериоза к дисбиозу) вышла на новый уровень. В частности в 2008 г. в Европе стартовал проект MetaНГТ, целью которого является расшифровка единого генома микрофлоры кишечника. На данном этапе уже описано более 3,3 миллиона бактериальных генов, установлена прямая связь между видовыми особенностями кишечной микрофлоры и избыточным весом пациента.

Детальное изучение динамического состояния микрофлоры кишечника, а также ее регуляторных влияний на гомеостатические процессы свидетельствует о том, что колонизирующая пристеночную зону слизистой оболочки мукозная микрофлора, формирует микроколонии, находящиеся в тесной взаимосвязи с кишечной стенкой. Между колониями микроорганизмов и подлежащими структурами имеется тесная структурная и функциональная взаимосвязь, позволяющая их объединить в единый **микробно-тканевой комплекс кишечника (МТКК)**. (Гриневич В. Б., 2003, 2009). МТКК образуют: микроколонии бактерий и продуцируемые ими экзополисахариды, а также другие представители биоценоза: вирусы, простейшие; пищевые волокна, слизь, гликокаликс; эпителий, клеточные элементы и компоненты межклеточного матрикса стромы слизистой оболочки кишечника с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, клетками APUD-системы и окончаниями сплетений энтеральной нервной системы.

В основе динамичного адаптационного гомеостазирующего потенциала МТКК с одной стороны лежит постоянное обновление его компонентов. Так эпителий кишечника полностью заменяется каждые 24-72 ч, а обновление

микрocolоний микроорганизмов занимает 48-96 ч. Более того, нормальная микрофлора кишечника влияет на структуру слизистой оболочки и ее адсорбционную способность, а присутствие микрофлоры в 2 раза ускоряет процесс обновления слизистой. С другой стороны, МТКК постоянно находится под регуляторным воздействием макроорганизма, проявляющемся в виде модуляции характера секреторных и моторно-эвакуаторных взаимоотношений в составе желудочно-кишечного тракта, а также собственно плазмореи – непрерывного поступления компонентов плазмы крови непосредственно в пристеночную зону слизистой оболочки. В результате нормальная кишечная микрофлора немедленно реагирует на изменившееся состояние внутренней среды макроорганизма изменением своей метаболической активности, а также количественных соотношений в составе микробиоценоза [Гриневич В. Б. 2003].

Все больше исследований свидетельствуют о том, что состояние микрофлоры кишечника во многом определяет формирование и выраженность ИР и ХСВ (Cani PD et al., 2009; Tilg H et al., 2009; Tsukumo DM et al., 2009; Turnbaugh PJ, 2008; Осипов А.В., 2006; Гриневич В.Б., 2007). В частности полученные данные свидетельствуют о том, что восстановление нормального состава микробиоты кишечника за счет подавления патогенной и условно-патогенной микрофлоры улучшает толерантность к пероральной нагрузке глюкозой и уменьшает выраженность стеатоза печени. Кроме того, в этих же исследованиях отмечена прямая связь между уменьшением количества патогенных и условно-патогенных бактерий в слепой кишке и снижением концентрации в плазме крови липополисахарида (ЛПС), а так же уменьшением экспрессии мРНК кишечного ФНО- α . Полученные данные свидетельствуют, что микрофлора кишечника является фактором, в значительной мере определяющим чувствительность тканей организма к инсулину. При этом улучшение чувствительности к инсулину связано со снижением в плазме крови концентраций ЛПС и продуцируемого кишечником провоспалительного цитокина ФНО- α . (Membrez, M. et al. 2008).

Таким образом, хронобиологически детерминированная первичная дисфункция МТКК, закономерным проявлением которой является изменение качественного и количественного состава микрофлоры, индуцирует слабовыраженное ХСВ и обуславливает формирование ИР. При этом гомеостатические нарушения, дисфункцию эндотелия и атеросклеротическое поражение сосудов можно рассматривать, как общебиологические реакции на индуцированные дисбиотическими нарушениями ХСВ и ИР.

В свою очередь нормальное состояние всех компонентов МТКК, а именно оптимальный состав и метаболическая активность облигатной микрофлоры, адекватное микроциркуляторное и нейрогуморальное обеспечение эпителиоцитов, достаточное поступление пищевых волокон, витаминов и минералов с пищей, а так же эффективное секреторное, моторно-эвакуаторное

функционирование желудочно-кишечного тракта, является основным фактором защиты кишечника от его заселения патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Следовательно, оптимизация состояния МТКК может рассматриваться в качестве естественного барьера перед угрозой развития ХСВ и обусловленных им гомеостатических нарушений.

Необходимо отметить несовершенство традиционных подходов к коррекции дисбиотических нарушений, связанное с недостатками антибактериальной терапии (подавление облигатной микрофлоры, рост резистентных форм), фаготерапии (узкая специфичность фагов, быстрое появление фагорезистентных штаммов) и терапии пробиотиками (трудность подбора и неадекватность доз препаратов целям их применения).

Недостаточная эффективность пробиотиков (препаратов живых культур некоторых микроорганизмов кишечника – бифидобактерий, лактобацилл, энтеробактерий и др.) объясняется характерным для микрофлоры кишечника коллективным антагонистическим реагированием в отношении поступающих извне чужеродных микроорганизмов. Содержащиеся в пробиотиках искусственно выращенные бактерии являются инородными, пребывают в кишечнике транзиторно, как микрофлора пищи. При этом они не включаются в состав МТКК, а лишь косвенно стимулируют рост ущемленной популяции микроорганизмов. Более того, есть данные о возможных осложнениях применения пробиотиков у тяжелобольных пациентов с нарушенной проницаемостью кишечной стенки, а именно о развитии септических реакций и летальных исходах. (Rottier O, 2006)

Подобных недостатков лишены пребиотики - неперевариваемые в кишечнике ингредиенты различного происхождения, способные оказывать благоприятный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста и/или активности представителей нормальной микрофлоры кишечника. Принципиальным преимуществом препаратов этого класса является их способность оптимизировать состояние кишечного микробиоценоза за счёт селективной стимуляции эндогенной (своей) микрофлоры, которая обладает наибольшей комплиментарностью к рецепторам слизистой оболочки кишечника у данного индивидуума.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что дополнительное назначение пребиотиков в составе комплексной терапии при различных сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваниях, сопровождается оптимизацией состояния МТКК, уменьшением выраженности ХСВ и ИР, улучшением исхода и оптимизацией сроков лечения пациентов. (Гриневич В.Б. 2003, 2009 г.; Cani PD, 2009).

Одним из первых, изобретенных в России, и наиболее эффективных современных средств из группы пребиотиков является пребиотический комплекс **ЭУБИКОР**. Эубикор представляет собой комплекс продуктов метаболизма

специально селективированного штамма винных дрожжей – *Saccharomyces cerevisiae*, которые по оригинальной технологии сорбированы на пшеничные экструдированные отруби. Технология производства Эубикора обеспечивает максимально полное сохранение всех образующихся в процессе ферментации биологически активных веществ. Таким образом, залогом пребиотической ценности Эубикора является высокая технологичность производства и синергетическое действие пищевых волокон и широко спектра продуктов жизнедеятельности *Saccharomyces cerevisiae* (в дальнейшем инактивированных).

Содержащиеся в Эубикоре пищевые волокна представляют сумму полисахаридов и лигнина. Полисахариды пищевых волокон включают: водорастворимые компоненты – пектин, камеди, слизи, гемицеллюлозу, инулин, гуар; водонерастворимые – целлюлозу. Лигнин не является углеводом, и его следует рассматривать как отдельное водонерастворимое волокно. Пищевые волокна не перевариваются эндогенными секретами ЖКТ человека и легко достигают толстой кишки, где они метаболизируются анаэробной микрофлорой до **короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК)**. КЦЖК (ацетат, пропионат, бутират) являются главными энергетическими источниками для эпителия слизистой оболочки толстой кишки, стимулирующими пролиферацию клеток, образование слизи и трофику слизистой оболочки. Кроме того, экструдированные пищевые волокна создают обширную дополнительную поверхность, на которой фиксируются собственные микроорганизмы, что приводит к резкому увеличению их количества на единицу объема кишки и возрастанию метаболической активности кишечного содержимого. С другой стороны, хорошо известен элиминационный эффект пищевых волокон в отношении патогенных микроорганизмов и их токсинов.

Вторым важнейшим компонентом Эубикора являются инактивированные *S. cerevisiae* (vini). Клетки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* имеют размер 7-10 микрон, в то время как многие патогенные и условно-патогенные бактерии достигают лишь нескольких микрон. Оболочка их клеток имеет полисахаридное строение. В ее состав входят, главным образом, три олигосахарида – маннан, глюкан и гликогенподобный компонент. При этом поверхность клеточных мембран представляет собой сетчатую структурную форму, схожую со структурой молекулярного сита. Маннан и глюкан обладают способностью связывать патогенные и условно-патогенные микроорганизмы (*Salmonella*, *Clostridium*, *E. Coli* и др.), их токсины, а также являются мощными неспецифическими стимуляторами иммунитета. Благодаря этому свободные участки кишечника быстро колонизируются облигатными бактериями, такими как *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* и др., что приводит к нормализации микрофлоры кишечника.

Продукты жизнедеятельности и цитоплазма *S. cerevisiae* богата биологически активными веществами: **аминокислотами, антиоксидантами,**

ферментами, убихинонами, биомикро- и макроэлементами, биовитаминами группы В, А, ДЗ, Е, С и др. Указанные компоненты оказывают положительное влияние как на нормальную микрофлору, так и на организм человека в целом.

Оценка эффективности Эубикора в качестве средства, способствующего восстановлению микробно-тканевого комплекса кишечника, по результатам микробиологического исследования содержимого толстой кишки показала, что на фоне приёма Эубикора происходит статистически значимое увеличение бифидобактерий, лактобактерий, полноценной кишечной палочки, с сопутствующим уменьшением содержания условно-патогенных микроорганизмов (лактозоотрицательных и гемолизирующих кишечных палочек, условно-патогенных энтеробактерий, стафилококков, грибов рода *Candida*).

Эубикор может способствовать усилению защитных и регуляторных свойств нормальной кишечной микрофлоры, которая оказывает иммуномодулирующее и антиоксидантное действие, способствует восстановлению ферментативной функции кишечника, защитного естественного барьера его слизистой оболочки. Сорбционные свойства пищевых волокон, а также нормализация функционирования микробно-тканевого комплекса в целом, определяют антиоксигенное, гипогликемическое и гиполипидемическое свойства Эубикора.

Эубикор является источником, а также регулятором синтеза и всасывания естественных (полностью усваиваемых организмом) биовитаминов, аминокислот, макро- и микроэлементов.

Результаты проведённых исследований показали, что Эубикор, как важный компонент диетического питания может быть рекомендован в дозировке 150 мг на 1 кг массы тела в сутки (в среднем по 2 пакетика 3 раза в день на протяжении как минимум месяца). Преимуществом препарата является возможность его приема в процессе лечения антибиотиками.

Утверждение об эффективности пребиотической коррекции микробно-тканевого комплекса кишечника, как элемента комплексного лечения внутренних болезней, основано на серьезной доказательной базе (12 лет клинических исследований). Только за последнее пятилетие по всему миру проведены тысячи исследований благоприятных эффектов различных пребиотических агентов.

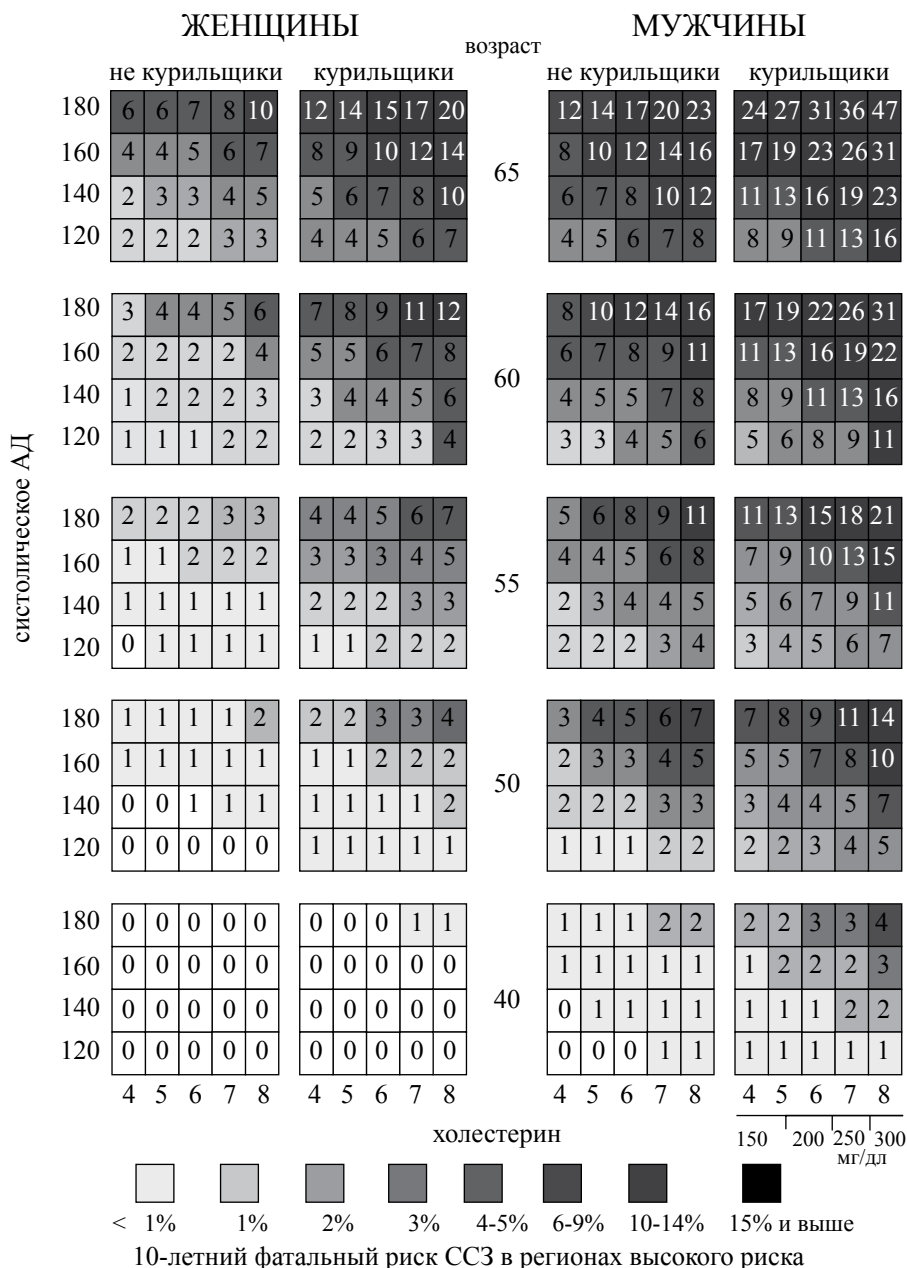
Накапливается все больше данных о повышении эффективности комплексной метаболической терапии за счет включения в схему лечения средств коррекции нарушений микробно-тканевого комплекса кишечника не только при заболеваниях терапевтического профиля, но и в постоперационном периоде при хирургической патологии, в рамках различных профилактических мероприятий, спортивной медицины и физиологии труда в экстремальных условиях.

Заключение

Существовавший ранее взгляд на микробиоту кишечника, как на своеобразный «экстракорпоральный орган», оказывающий косвенное влияние на ряд физиологических процессов организма человека, сменяется точкой зрения, согласно которой микробиота является неотъемлемым участником гомеостатических процессов, чутко реагирующим качественными и количественными сдвигами на динамическое состояние организма и на неблагоприятные внешние воздействия. Более того, состояние микробно-тканевого комплекса кишечника модулирует выраженность инсулинорезистентности и дисметаболических нарушений, а адекватная пребиотическая коррекция дисбиотических нарушений сопровождается уменьшением выраженности всех ассоциированных с инсулинорезистентностью компонентов метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного видов обмена) и улучшением прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями.

Таким образом, пребиотическая коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника является базовой составляющей современной комплексной патогенетической терапии метаболического синдрома и ассоциированных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Приложение 1. Система определения 10-летнего фатального риска сердечно-сосудистых заболеваний SCORE



Приложение 2. Критерии метаболического синдрома

| Критерии | Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 1999 г.) | Национальная образовательная программа США по холестерину (NCEP ATR III, 2002 г.) | Международная федерация по сахарному диабету (IDF, 2005 г.) |
|------------------------|--|--|--|
| Условия | Гипергликемия/ИР + два или более из четырех критериев | Три или более из пяти критериев | Абдоминальное ожирение + два или более из 4-х критериев |
| Абдоминальное ожирение | Отношение «окружность талии/окружность бедер»: > 0,9 (мужчины) > 0,85 (женщины) и/или ИМТ > 30 кг/м ³ | Окружность талии: Европейцы ≥ 102 см (мужчины), ≥ 88 см (женщины). Азиаты ≥ 90 см (мужчины), ≥ 80 см (женщины). | Окружность талии: Европейцы > 94 см (мужчины), > 80 см (женщины). |
| Гипергликемия | Инсулино-резистентность: диабет, нарушение толерантности к глюкозе | Уровень глюкозы натощак ≥ 5,6 ммоль/л | Уровень глюкозы натощак ≥ 5,6 ммоль/л или диагноз СД 2 типа |
| Дислипидемия | Уровень ТГ ≥ 1,7 ммоль/л и/или уровень ХС ЛПВП: < 0,9 ммоль/л (муж), < 1,0 ммоль/л (жен). | Уровень ТГ ≥ 1,7 ммоль/л или гиподислипидемическая терапия. Уровень ХС ЛПВП: < 1,0 ммоль/л (муж), < 1,3 ммоль/л (жен). | Уровень ТГ ≥ 1,7 ммоль/л или гиподислипидемическая терапия. Уровень ХС ЛПВП: < 1,0 ммоль/л (муж), < 1,3 ммоль/л (жен). |
| Артериальное давление | ≥ 140/90 мм рт.ст. | Систолическое ≥ 130 мм рт.ст. Диастолическое ≥ 85 мм рт.ст. или медикаментозная терапия | Систолическое ≥ 130 мм рт.ст. Диастолическое ≥ 85 мм рт.ст. или медикаментозная терапия |
| Другое | Микроальбуминурия: экскреция альбумина с мочой > 20 мкг/мин или отношение уровня альбумина к креатинину > 3,3 мг/моль. | | |

Приложение 3. Состав и нормативные показатели микрофлоры кишечника

| Микрофлора | Центр микробиологии при институте им. Габричевского, цит. по Шендерову (1996) | По методическим рекомендациям под ред. Покровского В.И. (1997) | По методическим рекомендациям для лечебно-диагностических учреждений армии и флота (СПб, 2000) |
|--|--|---|---|
| Бифидобактерии | 10^9-10^{10} | 10^9-10^{10} | Не менее 10^8-10^{12} |
| Лактобактерии | 10^7-10^8 | 10^7-10^8 | Не менее 10^8-10^9 |
| Бактероиды | 10^{10} | 10^9-10^{10} | Не менее 10^8-10^{12} |
| Эшерихии с нормальными ферментативными свойствами | 10^7-10^8 | 10^7-10^8 | Не менее $(3-4) \cdot 10^8$ |
| Эшерихии со слабо выраженными ферментативными свойствами | Показатель отсутствует | Показатель отсутствует | Не более 10^5-10^8 |
| Эшерихии лактозонегативные | Показатель отсутствует | Не более 10^4 | Не более 10^4-10^5 |
| Эшерихии гемолизирующие | Показатель отсутствует | Не более 10^4 | Не должно быть |
| Условно-патогенные энтеробактерии | Показатель отсутствует | Не более 10^4 | Не более 10^4 |
| Proteus | Показатель отсутствует | Не более 10^4 | Не более 10^3 |
| Klebsiella | Показатель отсутствует | Не более 10^4 | Не более 10^3 |
| Энтерококки | Стрептококки 10^8 | 10^7-10^8 | Не менее 10^8-10^9 |
| Клостридии | <i>Cl.perfringes</i> 10^6-10^7 | Не более 10^5 | Не более 10^3-10^5 |
| Staphylococcus sp. | 10^4 | Не более 10^4 | Не более 10^4 |
| Staphylococcus aureus | Показатель отсутствует | Не более 10^2 | Не должно быть |
| Грибы рода Candida | 10^4-10^5 | Не более 10^5 | Не более 10^3 |
| Коринебактерии | 10^5 | Показатель отсутствует | Показатель отсутствует |
| Бациллы | 10^5 | Не более 10^4 | Показатель отсутствует |

Приложение 4. Классификация дисбиоза кишечника (Бондаренко В.М., 1998 г)

| Степень дисбиоза | Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки |
|------------------|---|
| I степень | <ul style="list-style-type: none"> - снижение общего количества основных представителей анаэробной микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до 10^2-10^3 КОЕ/г; - уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10^6 КОЕ/г на фоне снижения общего количества бактерий этого вида. |
| II степень | <ul style="list-style-type: none"> - снижение общего количества основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры до 10^5 КОЕ/г на фоне увеличения колибактериальной флоры; - уменьшение количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью при одновременном увеличении (до 10^4-10^5 КОЕ/г) количества их лактозонегативных форм; - повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (протей, клебсиеллы, цитробактер и др.) до 10^7 КОЕ/г и (или) появление золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^4 КОЕ/г |
| III степень | <ul style="list-style-type: none"> - снижение общего количества основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры до 10^2-10^4 КОЕ/г или даже их полное отсутствие в исследуемом материале; - отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их (до 10^8 КОЕ/г и более) лактозонегативных и гемолитических форм; - повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (протей, клебсиеллы, цитробактер и др.), золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^5-10^6 КОЕ/г. |
| IV степень | <ul style="list-style-type: none"> - отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры; - отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью; - подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций – более 10^8 КОЕ/г. |

**Приложение 5. Шкала неврологического дефицита
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
STROKE SCALE, NIHSS**

| № п/п | Клинический признак | Балл |
|--|--|----------|
| I УРОВЕНЬ СОЗНАНИЯ | | |
| 1. | В сознании , активно реагирует | 0 |
| 2. | Сомноленция , разбудим при минимальном раздражении | 1 |
| 3. | Сопор , требуется повторная стимуляция для поддержания активности | 2 |
| 4. | Кома , реакции на уровне рефлексов или не реагирует на раздражители | 3 |
| II ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ – какой месяц и его возраст – (афазия или сопор – «2») | | |
| 1. | На оба вопроса правильный ответ | 0 |
| 2. | На один вопрос правильный ответ | 1 |
| 3. | Ни на один вопрос не дан правильный ответ | 2 |
| III ВЫПОЛНЕНИЕ КОМАНД – открыть/закрыть глаза, сжать/разжать руку | | |
| 1. | Обе команды выполнены правильно | 0 |
| 2. | Одна команда выполнена правильно | 1 |
| 3. | Ни одна команда не выполнена правильно | 2 |
| IV ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ЯБЛОК – только горизонтальные движения глаз | | |
| 1. | Норма | 0 |
| 2. | Частичный паралич взора | 1 |
| 3. | Тоническое отведение глаз или полный паралич взора | 2 |
| V ПОЛЯ ЗРЕНИЯ | | |
| 1. | Норма | 0 |
| 2. | Частичная гемианопсия | 1 |
| 3. | Полная гемианопсия | 2 |
| VI ПАРЕЗ ЛИЦЕВОЙ МУСКУЛАТУРЫ | | |
| 1. | Норма | 0 |
| 2. | Минимальный паралич (асимметрия) | 1 |
| 3. | Частичный паралич (полный или почти полный нижней группы мышц) | 2 |
| 4. | Полный паралич (нет движений в верхней и нижней группе мышц) | 3 |

VII ДВИЖЕНИЯ В РУКЕ – обе руки – (ампутация или искусственный сустав – «9»)

| | | |
|----|--|----------|
| 1. | Нет опускания поднятой руки в течение 10 сек. | 0 |
| 2. | Опускает руку после короткого держания (< 10 сек.) | 1 |
| 3. | Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема руки | 2 |
| 4. | Рука падает без сопротивления силе тяжести | 3 |
| 5. | Нет активных движений | 4 |

VIII ДВИЖЕНИЯ В НОГЕ – обе ноги – (ампутация или искусственный сустав – «9»)

| | | |
|----|--|----------|
| 1. | Нет опускания поднятой ноги в течение 5 сек. | 0 |
| 2. | Опускает ногу после короткого держания (< 5 сек.) | 1 |
| 3. | Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема ноги | 2 |
| 4. | Нога падает без сопротивления силе тяжести | 3 |
| 5. | Нет активных движений | 4 |

IX АТАКСИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ – с обеих сторон – (если не из-за слабости!)

| | | |
|----|---------------------------|----------|
| 1. | Нет | 0 |
| 2. | В одной конечности | 1 |
| 3. | В двух конечностях | 2 |

X ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (учитывается только по гемитипу)

| | | |
|----|--|----------|
| 1. | Норма | 0 |
| 2. | Мягкие или средние нарушения | 1 |
| 3. | Значительное или полное нарушение чувствительности | 2 |

XI АФАЗИЯ – описать картинку, назвать предмет, прочитать предложение

| | | |
|----|-----------------------|----------|
| 1. | Нет афазии | 0 |
| 2. | Мягкая афазия | 1 |
| 3. | Сильная афазия | 2 |
| 4. | Полная афазия | 3 |

XII ДИЗАРТРИЯ (интубация или другой физический барьер – «9»)

| | | |
|----|--|----------|
| 1. | Нормальная артикуляция | 0 |
| 2. | Мягкая или средняя , не выговаривает некоторые слова | 1 |
| 3. | Сильная дизартрия | 2 |

XIII АГНОЗИЯ (игнорирование)

| | | |
|----|---|----------|
| 1. | Нет агнозии | 0 |
| 2. | Игнорирование одной сенсорной модальности по гемитипу | 1 |
| 3. | Выраженная гемиагнозия или гемиагнозия > чем в одной модальности | 2 |

СУММАРНАЯ ОЦЕНКА ОТРАЖАЕТ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА: ОТ 0 ДО 6 ЛЕГКАЯ, ОТ 7 ДО 15 УМЕРЕННАЯ, ВЫШЕ 15 ТЯЖЕЛАЯ

Приложение 6. Пребиотическая и метаболическая эффективность Эубикора у пациентов с метаболическим синдромом

*Динамика результатов микробиологического исследования
содержимого толстой кишки (средняя концентрация
микроорганизмов, lg КОЕ/г) у пациентов с МС в зависимости
от проводимой терапии, М±т.*

| Группы микроорганизмов | Основная группа (I) (с эубикором) | | Контрольная группа (II) (без эубикора) | |
|-----------------------------|--------------------------------------|---------------|---|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Бифидобактерии | 6,2±0,2 | 8,3±0,4* | 6,3±0,3 | 6,2±0,2 |
| Лактобактерии | 6,4±0,5 | 7,7±0,2* | 6,3±0,3 | 6,2±0,5 |
| Бактероиды | 8,6±0,4 | 7,9±0,4 | 8,3±0,4 | 8,4±0,4 |
| E. coli (lac +) | 6,4±0,7 | 7,4±0,3* | 6,8±0,5 | 6,3±0,3 |
| E. coli (lac -) | 1,7±0,1 | 0,4±0,01* | 1,8±0,01 | 2,0±0,01 |
| E. coli (гемолизирующие) | 1,1±0,1 | -* | 0,9±0,1 | 0,9±0,1 |
| Всего стафилококков | 2,6±0,3 | -* | 2,1±0,6 | 2,1±0,6 |
| Клостридии | 4,2±0,2 | 3,9±0,3 | 3,8±0,6 | 3,6±0,4 |
| Энтерококки | 6,2±0,3 | 6,4±0,4 | 6,3±0,3 | 6,2±0,3 |
| Дрожжеподобные грибы | 1,8±0,3 | 0,2±0,2* | 1,0±0,2 | 1,0±0,1 |

Динамика содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β и ФНО- α) в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от вида проводимой терапии

IL-1 β (пг/мл)

ФНО- α (пг/мл)



До лечения



После лечения

Динамика лабораторных показателей, отражающих состояние углеводного и липидного видов обмена, у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от вида проводимой терапии, M \pm t

| Лабораторный показатель | Основная группа (I) (с зубикором) | | Контрольная группа (II) (без зубикора) | |
|-------------------------|--------------------------------------|------------------|---|-----------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Глюкоза | 6,19 \pm 1,4 | 5,5 \pm 1,2 * | 6,17 \pm 1,18 | 6,03 \pm 1,11 |
| НОМА-IR | 3,43 \pm 1,96 | 2,31 \pm 1,01* | 3,54 \pm 8,16 | 3,33 \pm 1,46 |
| Общий холестерин | 6,02 \pm 1,28 | 5,04 \pm 0,77* | 5,60 \pm 1,31 | 5,53 \pm 1,26 |
| Холестерин ЛПВП | 1,02 \pm 0,26 | 1,20 \pm 0,19* | 0,89 \pm 0,18 | 0,88 \pm 0,18 |
| Холестерин ЛПНП | 5,64 \pm 3,11 | 4,01 \pm 1,44* | 5,51 \pm 3,01 | 4,01 \pm 1,44 |
| Холестерин ЛПОНП | 1,01 \pm 0,33 | 0,77 \pm 0,17* | 1,02 \pm 0,27 | 0,93 \pm 0,28 |
| Триглицериды | 2,42 \pm 1,08 | 1,81 \pm 0,62* | 2,45 \pm 0,91 | 2,47 \pm 0,94 |
| Коеф. атерогенности | 5,13 \pm 1,50 | 3,26 \pm 0,84* | 5,31 \pm 1,16 | 5,30 \pm 1,15 |
| Триглицериды/ЛПВП | 2,57 \pm 1,29 | 1,53 \pm 0,54* | 2,77 \pm 4,56 | 2,88 \pm 1,06 |

* - различия достоверны по сравнению со II группой (p<0,05)