



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-133-141

Ожирение и воспалительные заболевания кишечника: есть ли взаимосвязь?

Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Шмурыгина Е.А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, улица Ленина, 12, город Омск, Россия, 644099, ул. Ленина, 12, г. Омск, Россия, 644099

Obesity and inflammatory bowel disease: is there a link?

G. R. Bikbavova, M. A. Livzan, E. A. Shmurygina

Federal state budgetary educational institution of higher education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia 644099, Lenin str., 12, Omsk, Russia, 644099, Omsk, Russia, Lenin str., 12

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Шмурыгина Е.А. Ожирение и воспалительные заболевания кишечника: есть ли взаимосвязь? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10): 133–141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-133-141

For citation: Bikbavova G. R., Livzan M. A., Shmurygina E. A. Obesity and inflammatory bowel disease: is there a link? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;182(10): 133–141. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-133-141

Бикбавова Галия Равильевна, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии, доцент, к.м.н.

Ливзан Мария Анатольевна, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней, профессор, д.м.н.

Шмурыгина Екатерина Алексеевна, студентка 5 курса лечебного факультета

Galiya R. Bicbavova, Department of Hospital Therapy, Endocrinology, Associate Professor, PhD in Medical sciences

Maria A. Livzan, D. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, Scopus Author ID: 24341682600

Ekaterina A. Shmurygina, 5th year student of the Faculty of Medicine

✉ **Corresponding author:**

Бикбавова Галия Равильевна

Galiya R. Bicbavova

galiya1976@mail.ru

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в течение, по меньшей мере, двух десятилетий находятся в центре внимания исследователей и являются одними из наиболее изученных патологий человека. С одной стороны, достижения в области научных знаний о патофизиологии ВЗК способствовали разработке новых лекарственных препаратов. Но с другой стороны, этиология этих заболеваний так и остается неизвестной. И мы вправе назвать ВЗК «загадкой современной гастроэнтерологии». Очевидно, что увеличение количества больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) происходит одновременно с изменением образа жизни и основных подходов к питанию в современном обществе, так называемый «западный стиль жизни». ВЗК стали более распространены примерно в то же время, когда началась пандемия ожирения. На первый взгляд, связь между ВЗК и ожирением может быть подвергнута сомнению. Однако при детальном анализе предрасполагающих факторов и распространенности этих заболеваний можно найти много общих особенностей. Ожирение становится все более распространенным явлением среди пациентов с ВЗК и играет важную роль как в развитии, так и в течении ЯК и БК. Высказывается предположение о вовлечении в патогенез ВЗК адипоцитов и высвобождении провоспалительных цитокинов, дисбалансе лептина и адипонектина, снижении синтеза муцина, индукции кишечной проницаемости, бактериальной транслокации. Изменения состава микробиоты кишечника при ожирении, а также при ВЗК, возможно, также являются важным патогенетическим звеном, связывающим эти состояния. В представленном обзоре мы сосредоточились на исследованиях, проведенных в течение последних лет, и представляем его для ознакомления врачам терапевтам и гастроэнтерологам. Поиск литературы проводился в системах PubMed и Google Scholar по ключевым словам: язвенный колит, ожирение, микробиота толстой кишки, лептин, адипонектин.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, ожирение, микробиота толстой кишки, лептин, адипонектин

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) has been in the researchers' focus of attention for at least two decades and is one of the most studied human pathologies. On the one hand, advances in scientific knowledge about the pathophysiology of IBD have contributed to the development of new drugs. But on the other hand, the etiology of these diseases remains unknown. And we have the right to call IBD "the mystery of modern gastroenterology". Obviously, the increase in the number of patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) occurs simultaneously with the change in lifestyle and basic approaches to nutrition in modern society, the so-called "Western lifestyle". IBD became more common around the same time that the obesity pandemic began. At first glance, the relationship between IBD and obesity can be questioned. However, with a detailed analysis of predisposing factors and the prevalence of these diseases, many common features can be found. Obesity is becoming more common among patients with IBD and plays an important role both in development and in progress of UC and CD. It has been argued that adipocytes, release of pro-inflammatory cytokines, imbalance of leptin and adiponectin, decrease in mucin synthesis, induction of intestinal permeability, bacterial translocation are involved in the pathogenesis of IBD. Changes in the composition of the intestinal microbiota are probably an important pathogenetic link between obesity and IBD. We present this review to physicians and gastroenterologists for information purposes, focusing on studies conducted over the past years. Literature was searched in PubMed and Google Scholar using the following Keywords: ulcerative colitis, obesity, colonic microbiota, leptin, adiponectin.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, obesity, colonic microbiota, leptin, adiponectin

Введение

Количество людей с избыточным весом и ожирением увеличивается в экономически развитых и в развивающихся странах, и на сегодняшний день является глобальной пандемией [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 1975 года по 2016 год на нашей планете число людей, страдающих ожирением, выросло более чем в три раза. Пандемия ожирения связана с изменениями в структуре питания, ростом потребления высококалорийных продуктов, широким использованием полуфабрикатов и снижением физической активности в связи с малоподвижным характером многих видов трудовой деятельности, изменениями в способах передвижения и урбанизацией. Самые высокие показатели распространенности ожирения отмечаются в США и составляет 30%, а в России, по данным выборочных исследований, ожирение предположительно имеют 25% трудоспособного населения [2]. Существует бимодальное соотношение между уровнем доходов и распространенностью ожирения. Изначально более высокие доходы связаны с ростом ожирения, а затем с ростом доходов распространенность ожирения снижается [3]. Некоторые люди более восприимчивы к ожирению, чем другие и это указывает на наследственный компонент. Помимо генетических и средовых факторов, стиля жизни, диеты и физической активности существуют и гендерные различия в распределении ожирения, но мы не будем останавливаться на этом аспекте в данном обзоре.

В настоящее время накоплено достаточно информации, позволяющей утверждать, что ожирение ассоциировано с многочисленным заболеванием. Избыточное накопление жира в висцеральной области коррелирует с инсулинорезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, артериальной гипертензией, протромботическими и воспалительными заболеваниями [4–7].

Причины ВЗК до сих пор четко не определены. Основной теорией патогенеза считается нарушение иммунорегуляции и активация иммунного ответа по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц под воздействием определенных факторов внешней среды. К концу XX века показатели заболеваемости ВЗК в экономически развитых странах Северной Америки и Европы значительно возросли, но в настоящее время вышли в фазу плато, однако в развивающихся странах количество больных продолжает увеличиваться [8]. По мнению ученых, рост распространенности ВЗК в мире [9] связан с изменением образа жизни в современном обществе и основных подходов к питанию [10, 11], улучшением общих гигиенических условий современного общества [12]. Эпидемиологические исследования демонстрируют повышенный риск развития ВЗК в популяциях, потребляющих западную диету, и более низкий риск их развития в регионах, где преобладает диета с высоким содержанием клетчатки и низким содержанием животных жиров, молочных и обработанных пищевых продуктов [13]. Высокие показатели заболеваемости ВЗК коррелируют с уровнем образования и социальным статусом. Чем выше плотность заселения, тем больше больных ЯК и БК: действительно, больных ВЗК больше в городах, чем в селах [14].

Традиционно считалось, что одной из характерных особенностей ЯК и БК является низкий ИМТ [15]. Как правило, это связывали с ограничениями в еде и плохой переносимостью ряда компонентов пищи больными ВЗК, синдромом мальабсорбции, характерными особенностями клинической картины заболевания и приемом медикаментов. Однако недавние исследования показали растущую распространенность избыточной массы тела и ожирения как у взрослых, так и у детей больных ЯК [16].



Рисунок 1.

Патогенетические механизмы ЯК и ожирения. Гипертрофия адипоцитов у тучных людей приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и активации воспаления в толстой кишке, дисбалансу лептина и адипонектина, снижению синтеза муцина и индукции кишечной проницаемости, снижению содержания белков плотных контактов и бактериальной транслокации [27].

Ожирение и воспаление

Исследования последних лет во многом изменили наши представления об ожирении. Существует три типа жировой ткани: белая (white adipose tissue, WAT), бурая (brown adipose tissue, BAT) и бежевая (beige/brite или brown in white). Последние две обладают термогенной функцией [17, 18]. WAT преимущественно запасает энергию в виде триглицеридов, в то время как BAT рассеивает энергию в виде тепла в ходе термогенеза. WAT расположена по всему телу и подразделяется на 2 вида – висцеральная и подкожная, они имеют разные метаболические и иммунологические профили [19].

В настоящее время жировая ткань рассматривается не просто как инертное хранилище, а как гормонально активный орган, синтезирующий ряд биологически активных веществ, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, IFN- γ , ФНО- α , лептин, апелин, адипонектин, химерин и резистин [20]. Ожирение ассоциируется с хроническим воспалительным процессом через активацию провоспалительных сигнальных путей, повышение синтеза острофазных показателей, таких как С-реактивный белок

(СРБ), и повышение продукции провоспалительных цитокинов [21]. У лиц, страдающих ожирением, происходит активация провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B в адипоцитах (рис 1).

Доказано, что ожирение негативно влияет не только на возникновение, но и на течение заболеваний аутоиммунной и воспалительной природы [22]. Улучшение гигиенических условий и измененная модель питания за прошедшее столетие значительно снизили заболеваемость инфекционными заболеваниями, по крайней мере, в наиболее развитых странах. Однако параллельно с улучшением нутритивного статуса возник рост аутоиммунной патологии. Предполагается, что образ жизни в развитых странах с уменьшенным воздействием экологических патогенов имеет отношение к увеличению распространенности аутоиммунных расстройств. И, наоборот, в развивающихся обществах действие микроорганизмов и других факторов окружающей среды способствует развитию Т-регуляторных реакций, которые защищают от аутоиммунных заболеваний [23].

Ожирение – фактор риска развития ВЗК

Несмотря на распространенность ожирения у больных ВЗК, механизм взаимодействия, посредством которого ожирение влияет на течение ВЗК, остается неизученным [24, 25]. Инфильтрация жировой ткани макрофагами, характерная для ожирения, приводит к увеличению продукции медиаторов воспаления [26, 27] (рис. 1).

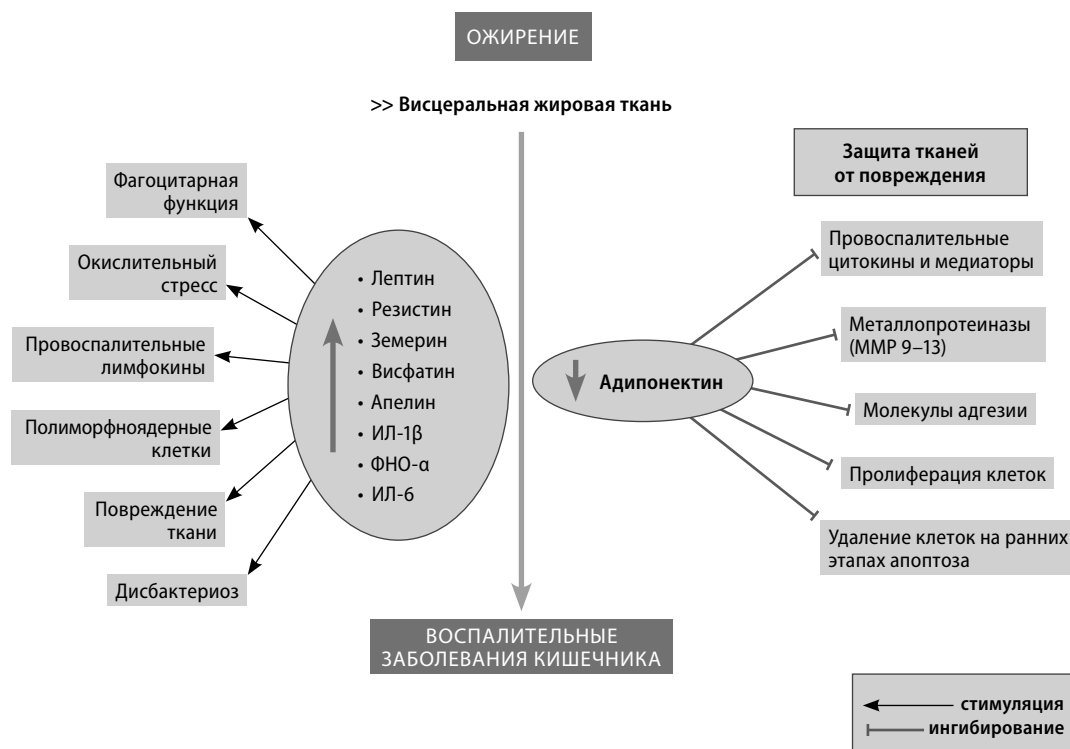
В исследование [28] распространенности ожирения у больных ВЗК в Шотландии включено 489 больных ЯК и БК, из них у 18% отмечалось ожирение, а у 38% – избыточный вес. Авторы пришли

к выводу, что распространенность избыточной массы тела и ожирения у больных ВЗК высокая, у больных ЯК с избыточным весом и ожирением был значимо больший уровень хирургических вмешательств, а у пациентов с болезнью Крона отмечалась обратная корреляция.

Genser L. с соавт. пришли к выводу, что у лиц с ожирением имеются дефекты мукозального кишечного барьера и, как следствие, его повышенная проницаемость, что проявляется в снижении уровня окклюдина и трицеллюлина,

Рисунок 2.

Адипокины в патогенезе ВЗК. Увеличение висцерального жира приводит к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) и адипокинов (лептина, резистина, хемерина и висфатина). Экспрессия адипонектина, напротив, снижается [27].



липополисахаридов, липополисахаридсвязывающего белка и зонулина [29].

В исследовании, проведенном в США в 2015 году [30], показано, что у 71,9% пациентов с ВЗК ИМТ был более 25 кг/м², из них у 31,5% ИМТ был выше 30 кг/м². Ожирение у этих пациентов наиболее часто ассоциировалось с женским полом, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, худшим качеством жизни (QoL) и повышением уровня СРБ. Связи ожирения с приемом преднизолона, госпитализациями по неотложным показаниям и хирургическими вмешательствами по поводу ВЗК не выявлено. Ожирение значимо чаще отмечалось у больных ЯК, чем с БК.

В исследовании Flores A. в соавт. [31] пришли к выводу, что ожирение является маркером менее тяжелого течения ВЗК. Больные ЯК и БК

с избыточной массой тела и ожирением реже оперируются и госпитализируются по поводу ВЗК в сравнении с пациентами с нормальным/недостаточным весом. Однако Pringle P.L и др. [32] утверждают, что связи между высоким ИМТ и степенью тяжести заболевания у больных ЯК нет.

Целью мета-анализа, проведенного в Китае в 2017 году, была оценка связи ожирения с течением ВЗК [33], исследователи выявили, что ожирение ассоциируется с менее тяжелым течением ЯК и БК, пациенты при сочетании ожирения с ВЗК значительно реже получали гормональную терапию, подвергались хирургическому вмешательству или госпитализировались, чем пациенты без ожирения. Однако, не наблюдалось существенных различий в патологии перианальной области, назначении иммунодепрессантов и анти-ФНО-терапии.

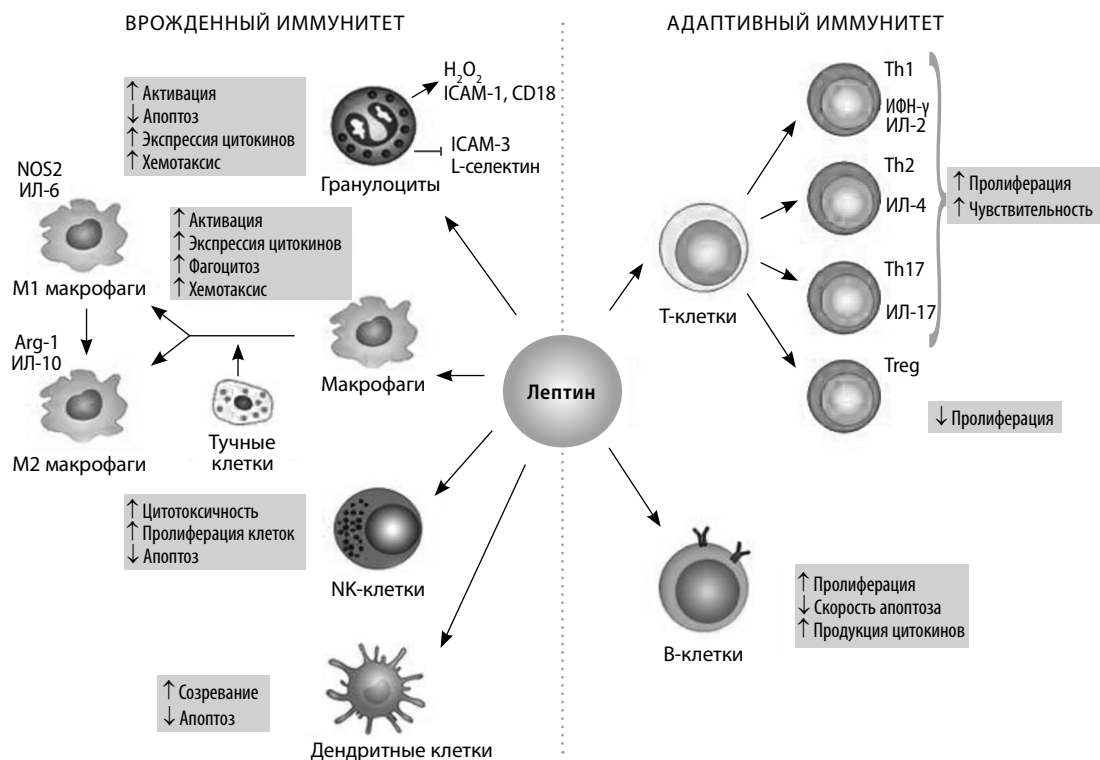
Адипокины, инсулинорезистентность, ожирение и ВЗК

Для выяснения патогенетической связи ожирения с ВЗК большой интерес представляют адипокины: лептин и адипонектин. Результаты исследований противоречивы и до сих пор нет единого мнения о том, какую именно они играют роль в патогенезе ВЗК. В ряде работ доказана взаимосвязь уровня адипокинов с тяжестью воспаления при ЯК и БК [34, 35] (рис. 2).

К числу одного из ключевых адипокинов относится лептин, открытый в 1994 году группой ученых по руководством Джеффри Фридмана. Лептин – это белок, молекулярная масса которого составляет 16 кД, действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе и контролирует массу тела [36]. Первоначально считалось, что лептин синтезируется адипоцитами белой жировой ткани,

однако, впоследствии выяснили, что в меньших количествах он экспрессируется в желудочном эпителии, кишечнике, мозге, скелетных мышцах, молочной железе, плаценте. Секретция лептина носит импульсный характер и изменяется в зависимости от времени суток [29]. Некоторыми учеными лептин был предложен в качестве связующего звена между нутритивным статусом человека и состоянием его иммунной функции [37] (рис. 3).

Доказано, что циркулирующая концентрация лептина пропорциональна жировой массе. А снижение жировой массы тела или недостаточность питания является причиной вторичного иммунодефицита и повышенной восприимчивости к инфекциям [38]. До недавнего времени такая ассоциация не была очевидна. Но, основываясь на

**Рисунок 3.**

Влияние лептина на иммунную систему. Лептин регулирует как врожденные, так и адаптивные реакции путем модуляции иммунных клеток. При врожденном иммунитете лептин повышает цитотоксичность естественных киллеров и способствует активации гранулоцитов, макрофагов и дендритных клеток. В адаптивном иммунном ответе лептин увеличивает пролиферацию наивных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов и снижает пролиферацию регуляторных Т-клеток (Treg). Лептин способствует переходу к провоспалительному Th1 (который секретирует IFN γ), а не к противовоспалительному Th2 (который секретирует IL-4) фенотипу и облегчает реакцию Th17. Наконец, лептин активирует В-лимфоциты к выделению цитокинов и модулирует развитие В-лимфоцитов [37].

результатах проведенных исследований, можно выдвинуть гипотезу, что низкая концентрация сывороточного лептина повышает восприимчивость к инфекционным заболеваниям за счет снижения Т-хелперного (Th) – клеточного прайминга и прямого воздействия на функцию тимуса [39]. Кроме того, было установлено, что врожденный дефицит лептина ассоциируется с повышенной частотой инфекций [40]. Напротив, стимулирующие Th1 эффекты лептина в последнее время были связаны с повышенной восприимчивостью к экспериментально индуцированным аутоиммунным заболеваниям, таким как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, сахарный диабет 1 типа. Учитывая эти находки, предполагается, что лептин – это тот кандидат, который способен хотя бы частично объяснить рост аутоиммунной патологии в последние десятилетия.

У лиц с ожирением лептин действует как провоспалительный адипокин, понимание его роли в патогенезе ВЗК может повлиять на терапевтическую тактику [41]. Однако результаты клинических исследований, изучающих уровень лептина в сыворотке крови при ВЗК, неоднозначны. В некоторых систематических обзорах не продемонстрировано корреляции между уровнем лептина и тяжестью ВЗК [35, 42]. В других исследованиях установлено, что уровень лептина у больных с обострением ЯК выше [43], чем у больных в период ремиссии и значения лептина положительно коррелируют с сывороточными уровнями провоспалительных цитокинов IL-1 β и ФНО- α , но не с тяжестью воспалительного процесса. В третьих исследованиях были представлены противоположные выводы [44]: уровень лептина был значительно ниже у пациентов с ЯК и БК, чем в контрольной группе. Объяснить столь противоположные сведения можно тем, что

в исследованиях участвовало небольшое число пациентов и применялись различные методы контроля и лечения.

Результаты исследования проведенного в США в 2004 году [45] оказались более убедительными: воспаленный эпителий толстой кишки экспрессирует лептин в просвет кишечника. У больных ЯК и БК уровень лептина в промывной жидкости кишечника оказался в 15 раз выше, чем у здоровых людей. При ректальном введении лептина мышам индуцировалось повреждение эпителия с нейтрофильной инфильтрацией, что, собственно, и представляет собой характерные гистологические находки при остром кишечном воспалении. Исследователи предположили, что в ответ на введение лептина активируется ключевая сигнальная система провоспалительных процессов NF- κ B. Это наблюдение свидетельствует о патофизиологической роли внутрипросветного лептина при ВЗК.

Адипонектин – это адипоцитарно-специфический адипокин, который проявляет противовоспалительное действие. Концентрация адипонектина у лиц с ожирением ниже, чем у людей с нормальным весом (рис. 2). Данные об уровне адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ВЗК противоречивы. В одних исследованиях выявлено [44], что концентрация адипонектина в сыворотке крови снижается у больных ЯК и БК как в активную, так и в неактивную фазу заболевания. Напротив, в другом исследовании [46] выявлено, что у пациентов с ВЗК уровень адипонектина в сыворотке крови повышен, а уровень лептина снижен. Однако в исследовании Waluga M. с соавт. не было выявлено достоверных изменений уровня адипонектина у больных ВЗК по сравнению с группой контроля [47]. В исследовании Obeid S. [48] тяжелый колит у мышей индуцировали введением декстран

сульфата натрия. Воспалительный процесс у них сопровождался дефицитом адипонектина, повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6. Важным оказалось то, что при введении адипонектина отмечалось восстановление поврежденной слизистой кишечника, в этой работе представлено подробное морфологическое описание.

Патогенетические аспекты взаимодействия ожирения и ВЗК с точки зрения инсулинорезистентности обусловлены в основном действием гормоноподобных медиаторов лептином, адипонектином и недавно открытыми адипокинами: резистином, васпином и оментин-1 [49,50]. Развитие гипергликемии и инсулинорезистентности индуцируют окислительный стресс, приводящий к повреждению клеток. Адипонектин, вырабатываемый в основном висцеральными жировыми клетками, играет ключевую роль в регуляции инсулинорезистентности, оказывает супрессивное действие на провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-6. В свою очередь, ФНО- α ингибирует активность тирозинкиназы в рецепторе инсулина, что способствует развитию инсулинорезистентности [51].

Резистин секретируется и экспрессируется в макрофагах, обнаружен в ретикулоэндотелиальной системе. Этот адипокин также способствует развитию ожирению, воспалительной реакции и инсулинорезистентности [52]. Уровень резистина в сыворотке крови больных ВЗК обычно повышен, а при терапии инфликсимабом его уровень снижается [53]. Кроме того, доказано, что резистин модулирует развитие сердечно-сосудистой патологии при ожирении и диабете [54].

Микробиота, ожирение и ВЗК

Известно, что кишечный микробиом играет важную роль в модуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Существует точка зрения [61], что весь микробный состав кишечника можно условно разделить на 2 группы: микроорганизмы с противовоспалительной и провоспалительной активностью. Грань между ними нечеткая, традиционно мы считаем «полезными» представителей комменсальной (живущей в тесной связи с организмом, не причиняя при этом вреда) микрофлоры, а «вредными» – увеличение количества условно-патогенных и появление патогенных микроорганизмов (патобионтов). Гены «полезных» резидентных микроорганизмов включены в генофонд хозяина [62], однако, при определенных условиях обычно безвредные бактерии преодолевают защиту хозяина, проникают через анатомические барьеры и становятся патогенными. Безусловно, «западный стиль» питания оказывает существенное влияние на внутривидовое качественное и количественное разнообразие микробиоты кишечника [63]. Изменения состава микробиоты кишечника при ожирении, а также при ВЗК, возможно, являются важным патогенетическим звеном, связывающим эти два состояния [64]: происходит уменьшение разнообразия и богатства бактерий,

Другой адипокин – висфатин, повышается у пациентов с ВЗК [55], наиболее высокая концентрация висфатина обнаруживается в биоптатах толстой кишки пациентов с ВЗК [56]. Корреляция между уровнем висфатина в биоптатах толстой кишки и активностью заболевания у детей, больных ВЗК отмечена в исследовании Moschen A. R. с соавт. [57].

Васпин – недавно открытый адипокин, обладающий инсулинсенсбилизирующим и противовоспалительным действием [58]. Morisaki T с соавт. отмечают, что васпин экспрессируется в адипоцитах брыжеечной ткани у больных ВЗК и его уровень в сыворотке крови у пациентов с ВЗК выше, чем в контрольной группе.

И наконец, оментин-1, также известный как интелектин-1, был обнаружен не только в висцеральной жировой ткани, но и в тонкой и толстой кишке, яичниках и плазме крови [59]. Оментин-1 оказывает противовоспалительное действие и играет важную роль в выработке инсулина.

В эксперименте на мышах Thaiss и соавт. описано, что гипергликемия является одной из основных причин изменения кишечного барьера путем перепрограммирования транскрипции в клетках кишечного эпителия. Эти изменения приводят к изменению проницаемости кишечного барьера, уменьшению концентрации белков плотных контактов. Изменения целостности интестинального барьера приводят к транслокации бактерий и продуктов их метаболизма, а коррекция гипергликемии уменьшала проницаемость барьера. У человека гликированный гемоглобин коррелирует с системными инфекциями, подтверждая аналогичную роль гипергликемии в воздействии на кишечный барьер [60].

а также уменьшение бактерий с противовоспалительной активностью и появление бактерий патобионтов. В таблице 1 приведены сравнения бактериальных таксонов, обнаруженных в ассоциации ожирения и ЯК. В конечном счете, изменения бактериального состава микрофлоры кишечника приводит к изменению его барьерной функции (рис. 1). Патогенетические механизмы влияния западной диеты на возникновение ЯК остаются неизвестными, предполагают о прямом воздействии на состав микробиоты толстой кишки и косвенные эффекты через продукцию микробных метаболитов, изменение локального иммунного ответа и нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки [65, 66].

У больных ВЗК, с одной стороны, уменьшается доля микроорганизмов с противовоспалительной активностью, таких как Firmicutes, особенно бутират-продуцирующих бактерий, и Bacteroides, а с другой стороны, увеличивается доля провоспалительных бактерий, к которым относятся тип Proteobacteria. Кроме того, при ВЗК общее количество микроорганизмов возрастает, но их разнообразие, напротив, уменьшается (табл. 1). В острую фазу ВЗК изменяется кишечная проницаемость и комменсальные бактерии и микробные антигены

Бактериальные таксоны	Ожирение	Язвенный колит
Firmicutes (тип)	увеличение	снижение
Bacteroides (тип)	снижение	снижение или увеличение
Proteobacteria (тип)	увеличение	увеличение
Actinobacter (тип)	снижение	увеличение
Faecalibacterium prausnitzii (род + вид)	снижение	снижение
Roseburia (род)	увеличение	снижение
Clostridium (leptum) (род + вид)	снижение или увеличение	снижение
Akkermansia muciniphila (род + вид)	снижение	не изменяется по сравнению со здоровыми
Bifidobacteria	снижение	снижение
Escherichia coli (род + вид)	увеличение	увеличение
Ruminococcus gnavus (род + вид)	увеличение	увеличение
Desulfovibrio (род)	снижение	увеличение

Таблица 1. Сравнительный анализ изменения микробиоты кишечника при ожирении и ЯК [66].

перемещаются из просвета кишки в подслизистую оболочку, вызывая местное и системное воспаление, активацию иммунных клеток, которые, в свою очередь, высвобождают многочисленные провоспалительные цитокины [67]. Диета с высоким содержанием животного белка приводит к избыточному образованию серы, что влияет не только на состав кишечной микробиоты, но и косвенно на снижение образования муцина. При избыточном употреблении красного мяса сульфатредуцирующие бактерии *Desulfovibrio* выделяют сероводород, который хотя и не повреждает ДНК,

но непосредственно влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки [68]. В исследовании Cheng Ye [69] с соавторами продемонстрировано, что ожирение усугубляет воспаление в кишке и повышает её проницаемость в условиях острого панкреатита. По мнению ученых, лептин участвует в регуляции слизистого барьера кишечника. Исследование проводили на мышах, им инъекционно вводили лептин, далее оценивали проницаемость кишечника, ориентируясь на уровни ИЛ-6, ИЛ-1β, клаудина-1 и окклюдина.

Заключение

Заболеваемость и распространенность ВЗК растет параллельно с пандемией ожирения. География распределения ожирения и ВЗК по планете имеют общие черты. В последние годы накоплено много доказательств эпидемиологического взаимодействия предрасполагающих факторов между ожирением и ВЗК [70]. На сегодняшний день, не вызывает сомнений тот факт, что провоспалительные патогенетические механизмы и изменение микробиоценоза кишечника, связанные с ожирением, являются как предвестниками, так и промоторами многих неинфекционных заболеваний. «Вестернизация» питания и образ жизни, по-видимому, основной фактор,

стоящей и за ВЗК. Провоспалительные эффекты адипонектинов вероятно играют важную роль не только в патогенезе ожирения, но и в патогенезе аутоиммунных заболеваний вообще и ВЗК в частности. Перед нами возникает вопрос, может ли ожирение инициировать механизмы, которые приводят к ВЗК? И наконец, возможно ли то, что избыточная масса тела и ожирение может повлиять на характер течения, развитие осложнений и лечение ВЗК? Оценка потенциальной связи между особенностями питания в современном обществе, ожирением и возникновением ВЗК представляет большой интерес и требует проведения дальнейших исследований.

Источник финансирования: Грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075–15–2020–036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Литература | References

1. Ng M., Fleming T., Robinson M., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, 2014, Vol. 384, no. 9945, pp. 766–781.

2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Бутирова С. А. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм, 2006, № .1, С. 6–13.

Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Бутирова С. А. Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity and Metabolism. 2006, No. 1, pp. 6–13.

3. Ford E. S., Mokdad A. H. Epidemiology of obesity in the western hemisphere. J Clin Endocrinol Metab, 2008, Vol. 93(11 Suppl 1), pp.1–8.

4. Kinlen D., Cody D., O’Shea D. Complications of obesity. QJM, 2018, Vol. 111, no. 7, pp. 437–443.

5. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med*, 2016, Vol. 375, no. 8, pp. 794–798.
6. Ливзан М. А., Кролевец Т. С., Лантева И. В., Черкащенко Н. А. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения. *Доказательная гастроэнтерология*, 2014, no. 4, С. 8–14.
Livzan M. A., Krolevets T. S., Lapteva I. V., Cherkashchenko N. A. Non-alcoholic fatty liver disease in persons with abdominal obesity. *Evidence-based gastroenterology*. 2014. No. 4, pp. 8–14.
7. Ливзан М. А., Ахмедов В. А., Кролевец Т. С. и соавт. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*, 2016, no. 12, С. 62–68.
Livzan M. A., Akhmedov V. A., Krolevets T. S. et al. Informative value of non-invasive markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic archive*. 2016, No. 12, pp. 62–68.
8. Ng S. C., Shi H. Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2018, Vol. 390, pp. 2769–2778.
9. Ng S. C., Zeng Z., Niewiadomski O., et al. Early course of inflammatory bowel disease in a population-based inception cohort study from 8 Countries in Asia and Australia. *Gastroenterology*, 2016, no. 150, pp. 86–95.
10. Ananthakrishnan A. N. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Dig. Dis. Sci*, 2015, no. 60, pp. 290–298.
11. Бикбавова Г. Р., Ливзан М. А., Совалкин В. И. и соавт. Влияние алиментарного фактора на развитие язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2019. – № 2, С. 24–27.
Bikbavova G. R., Livzan M. A., Sovalkin V. I., Turchaninov D. V., Tretyakova T. V., Lopatina O. E., Panova T. Yu. The effect of nutritional factors on the development of ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(2):24–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-24-27>
12. Kiloski N., Bret L., Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol*, 2008, no. 14, pp. 165–173.
13. Racine A., Carbone F., Chan S. S. M., et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, No. 22, pp. 345–354.
14. Ponder A., Long M. D. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*, 2013, no. 5, pp. 237–247.
15. Bernstein C. N., Rawsthorne P., Cheang M., Blanchard J. F. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am. J. Gastroenterol*. 2006, no. 101, pp. 993–1002.
16. Lynn A. M., Harmsen W. S., Aniwan S., et al. Su1855-prevalence of obesity and influence on phenotype within a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*, 2018, No. 154, P. 608.
17. Lanthier N., Leclercq I. A. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*, 2014, no. 28, pp. 545–558.
18. Rosenwald M., Wolfrum C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte*, 2014, no. 3, pp. 4–9.
19. Kredel L. I., Siegmund B. Adipose-tissue and intestinal inflammation – visceral obesity and creeping fat. *Front. Immunol*, 2014, no. 5, 462 P.
20. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*, 2005, no. 111, pp. 1448–1454.
21. Ellulu M. S., Patimah I., Khaza'ai H., et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch. Med. Sci*, 2017, no. 13, pp. 851–863.
22. Snekvik I., Smith C. H., Nilsen T. I. L., et al. Obesity, waist circumference, weight change and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT study. *J. Invest. Dermatol*, 2017, no. 137, pp. 2484–2490.
23. Yazdanbakhsh M., van den Biggelaar A., Maizels R. M. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol*, 2001, no. 22, pp. 372–377.
24. Jensen C. B., Angquist L. H., Mendall M. A., et al. Childhood body mass index and risk of inflammatory bowel disease in adulthood: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol*, 2018, no. 113, pp. 694–701.
25. Melinder C., Hiyoshi A., Hussein O., et al. Physical fitness in adolescence and subsequent inflammatory bowel disease risk. *Clin. Transl. Gastroenterol*, 2015, no. 6, E121.
26. Nam S. Y. Obesity-related digestive diseases and their pathophysiology. *Gut Liver*, 2017, no. 11, pp. 323–334.
27. Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D., et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules*, 2019, no. 9, 780 P.
28. Steed H., Walsh S., Reynolds N. A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland. *Obes. Facts*, 2009, no. 2, pp. 370–372.
29. Genser L., Aguanno D., Soula H. A., et al. Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *J. Pathol*. 2018, no. 246, pp. 217–230.
30. Seminerio J. L., Koutroubakis I. E., Ramos-Rivers C., et al. Impact of obesity on the management and clinical course of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*, 2015, no. 21, pp. 2857–2863.
31. Flores A., Burstein E., CIPHER D. J., Feagins L. A. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Dig. Dis. Sci*, 2015, no. 60, pp. 2436–2445.
32. Pringle P. L., Stewart K. O., Peloquin J. M., et al. Body mass index, genetic susceptibility and risk of complications among individuals with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis*, 2015, no. 21, pp. 2304–2310.
33. Hu Q., Ren J., Li G., et al. The impact of obesity on the clinical course of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit*, 2017, no. 23, pp. 2599–2606.
34. Singh S., Proudfoot J., Xu R., Sandborn W. J. Impact of obesity on short- and intermediate-term outcomes in inflammatory bowel diseases: pooled analysis of placebo arms of Infliximab clinical trials. *Inflamm. Bowel Dis*, 2018, no. 24, pp. 2278–2284.
35. Morshedzadeh N., Rahimlou M., Asadzadeh Aghdaei H., et al. Association between adipokines levels with inflammatory bowel disease (IBD): systematic reviews. *Dig. Dis. Sci*, 2017, no. 62, pp. 3280–3286.
36. Ливзан М. А., Лантева И. В., Кролевец Т. С. Феномен лептинорезистентности у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и различными типами ожирения. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2016. – Т. 36, no. 2. С. 79–85.

- Livzan M. A., Lapteva I. V., Krolevets T. S. The phenomenon of leptin resistance in individuals with gastroesophageal reflux disease and various types of obesity. *Siberian scientific medical journal*. 2016, vol. 36, No. 2, pp. 79–85.
37. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V., et al. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Front. Physiol*, 2018, no. 9, 640 P.
 38. Lord G. M., Matarese G., Howard J. K., et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998, no. 394, pp. 897–901.
 39. Howard J. K., Lord G. M., Matarese G., et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob mice. *J Clin Invest*, 1999, no. 104, pp. 1051–1059.
 40. Ozata M., Ozdemir I. C., Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, no. 84, pp. 3686–3695.
 41. Singh U. P., Singh N. P., Guan H., et al. The emerging role of leptin antagonist as potential therapeutic option for inflammatory bowel disease. *Int. Rev. Immunol*, 2014, no. 33, pp. 23–33.
 42. Valentini L., Wirth, E. K., Schweizer U., et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition*, 2009, no. 25, pp. 172–181.
 43. Tuzun A., Uygun A., Yesilova Z., et al. Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 2004, no. 19, pp. 429–432.
 44. Kahraman R., Calhan T., Sahin A., et al. Are adipocytokines inflammatory or metabolic mediators in patients with inflammatory bowel disease? *Ther. Clin. Risk Manag*, 2017, no. 13, pp. 1295–1301.
 45. Sitaraman S., Liu X., Charrier L., et al. Colonic leptin: source of a novel proinflammatory cytokine involved in IBD. *FASEB J*, 2004, no. 18, pp. 696–698.
 46. Karmiris K., Koutroubakis I. E., Xidakis C., et al. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*, 2006, no. 12, P. 100–105.
 47. Waluga M., Hartleb M., Boryczka G., et al. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol*, 2014, no. 20, P. 6912–6917.
 48. Obeid S., Wankell M., Charrez B., et al. Adiponectin confers protection from acute colitis and restricts a B cell immune response. *J Biol Chem*, 2017, no. 292, P. 6569–6582.
 49. Watanabe T., Watanabe-Kominato K., Takahashi Y., et al. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr. Physiol.* – 2017, no. 7, P. 765–781.
 50. Akbarzadeh S., Nabipour I., Jafari S. M., et al. Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract*, 2012, no. 95, P. 132–138.
 51. Hotamisligil G. S., Peraldi P., Budavari A., et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 1996, no. 271, P. 665–668.
 52. Al-Suhami E. A., Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur. J. Med. Res.* – 2013. -Vol. 18. – P. 12.
 53. Karmiris K., Koutroubakis I. E., Xidakis C., et al. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*, 2007, no. 19, P. 789–794.
 54. Jamaluddin M. S., Weakley S. M., Yao Q., et al. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*, 2012, no. 165, P. 622–632.
 55. Terzoudis S., Malliaraki N., Damilakis J., et al. Chemerin, visfatin, and vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*, 2016, no. 28, P. 814–819.
 56. Starr A. E., Deeke S. A., Ning Z., et al. Proteomic analysis of ascending colon biopsies from a paediatric inflammatory bowel disease inception cohort identifies protein biomarkers that differentiate Crohn's disease from UC. *Gut*, 2017, no. 66, P. 1573–1583.
 57. Moschen A. R., Kaser A., Enrich B., et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol*, 2007, no. 178, P. 1748–1758.
 58. Morisaki T., Takeshima F., Fukuda H., et al. High serum vaspin concentrations in patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci*, 2014, no. 59, P. 315–321.
 59. Ohashi K., Shibata R., Murohara T., Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol. Metab*, 2014. – № 25, P. 348–355.
 60. Thaïs C. A., Levy M., Grosheva I., et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*, 2018, no. 359 (6382), P. 1376–1383.
 61. Kriss M., Hazleton K. Z., Nusbacher N. M., et al. Low diversity gut micro- biota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol*, 2018, no. 44, P. 34–40.
 62. Blaser M. J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat. Rev. Microbiol*, 2009, no. 7 (12), P. 887–894.
 63. Gentile C. L., Weir T. L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*, 2018, no. 362, P. 776–780.
 64. Petersen C., Round J. L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*, 2014, no. 16, P. 1024–1033.
 65. Khalili H., Chan S. S. M., Lochhead P., et al. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 2018, no. 15, P. 525–535.
 66. Szilagyi A. Relationship(s) between obesity and inflammatory bowel diseases: possible intertwined pathogenic mechanisms. *Clin J Gastroenterol*, 2020, no. 13, P. 139–152.
 67. De Souza H. S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol*, 2016. № 13, P. 13–27.
 68. Anantharaman K., Hausmann B., Jungbluth S. P., et al. Expanded diversity of microbial groups that shape the dissimilatory sulfur cycle. *ISME J*, 2018, no. 12, P. 1715–1728.
 69. Ye, C., Wang, R., Wang, M. et al. Leptin alleviates intestinal mucosal barrier injury and inflammation in obese mice with acute pancreatitis. *Int J Obes*, 2018, no. 42, P. 1471–1479.
 70. Mendall M., Harpoe M. C., Kumar D., et al. Relation of body mass index to risk of developing inflammatory bowel disease amongst women in the Danish National Birth Cohort. *PLoS ONE*, 2018, no. 13. – E0190600.