 ISSN 2221-2582

УДК 616-056.52-053.5+616.341-008.87+579.234+612.821

СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

© Андрей Васильевич Налетов, Виктория Викторовна Пушкарук

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. 83003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

Контактная информация:
Андрей Васильевич Налетов — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии № 2.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru ORCID: 0000-0002-4733-3262

Поступила: 20.10.2021 **Одобрена: 23.12.2021** **Принята к печати: 07.02.2022**

Резюме: *Цель работы* — оценить распространенность синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки и характер системной эндоксинемии в зависимости от степени конституционально-экзогенного ожирения у детей школьного возраста. *Материалы и методы.* На базе ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» обследовано 98 детей школьного возраста с конституционально-экзогенным ожирением. У всех пациентов была определена распространенность синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки и характер системной эндотоксинемии. *Результаты исследования.* Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки был обнаружен у 72,4 ± 4,5% детей с ожирением, что было статистически значимо ($p < 0,001$) чаще относительно детей группы контроля — 13,3 ± 6,2%. Среди пациентов с I степенью ожирения синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки был выявлен у 60,0 ± 7,7% детей, среди пациентов с ожирением II степени — у 77,5 ± 7,6%, а среди пациентов с ожирением III степени — у 91,7 ± 5,6%. У большинства пациентов с ожирением была выявлена повышенная концентрация липополисахарида в сыворотке крови — 67 (68,4 ± 4,7)%, что было статистически значимо ($p < 0,001$) больше относительно детей группы контроля и указывало на развитие эндотоксиновой агрессии у данных пациентов. *Выводы.* Для пациентов с конституционально-экзогенным ожирением характерно наличие микробиотического кишечного дисбаланса, который характеризуется формированием синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки и развитием эндотоксиновой агрессии.

Ключевые слова: *конституционально-экзогенное ожирение; синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки; липополисахарид; эндотоксиновая агрессия; дети.*

THE STATE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN OBESE CHILDREN

© Andrew V. Nalyotov, Viktoriya V. Pushkaruk

Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 83003, Donetsk, Ilyich Ave., 16

Contact information:
Andrew V. Nalyotov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics N 2.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru ORCID: 0000-0002-4733-3262

Received: 20.10.2021 **Revised: 23.12.2021** **Accepted: 07.02.2022**

Summary: *The aim.* To assess the prevalence of the syndrome small intestinal bacterial overgrowth syndrome and the level of systemic endoxinemia, depending on the degree of constitutionally exogenous obesity in children. *Materials and methods.* 98 school-age children with obesity were examined on the basis of the Donetsk City Children's Clinical Hospital No. 1. The prevalence of the small intestinal bacterial overgrowth syndrome and the level of systemic endoxinemia was determined in all patients. *Results of the study.* Small intestinal bacterial overgrowth syndrome was detected in 72.4 ± 4.5% of children with obesity, which was statistically significant ($p < 0.001$) more often than in the control group — 13.3 ± 6.2%. Among patients with obesity I grade, small intestinal bacterial overgrowth syndrome was detected in 60.0 ± 7.7%, among patients with obesity II grade — in 77.5 ± 7.6%, and among patients with obesity III grade — in 91.7 ± 5.6%. In the majority of obese patients, an increased concentration of lipopolysaccharide in the blood serum was detected — 67 (68.4 ± 4.7)%, which was statistically significant ($p < 0.001$) more relative to the control group and indicated the development of endotoxin aggression in these patients. *Conclusions.* Patients with constitutionally exogenous obesity are characterized by the presence of microbiotic intestinal imbalance, which is characterized by the formation of the small intestinal bacterial overgrowth syndrome and the development of endotoxin aggression.

Key words: *constitutionally exogenous obesity; small intestinal bacterial overgrowth syndrome; lipopolysaccharide; endotoxin aggression; children.*

Ожирение считается одним из основных алиментарно-зависимых заболеваний и «болезнью цивилизации» из-за современных условий жизни, включающих широкую доступность продуктов с высоким содержанием жиров и углеводов, а также снижения уровня физической активности [1].

Детское ожирение представляется одной из серьезных проблем современного здравоохранения [2]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет резко возросла с всего лишь 4% в 1975 году до более 18% в 2016 году. Тревожным фактом является и трекинг детского ожирения во взрослую жизнь. До 30–50% детей, страдающих ожирением, сохраняют симптомы данного заболевания в юношеском возрасте и в последующих возрастных периодах. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 1,9 млрд взрослых в мире имеют избыточную массу тела, из них 650 млн страдают ожирением, которое считается метаболическим фундаментом большинства хронических неинфекционных заболеваний [3].

Как известно, ожирение является результатом нарушения баланса потребления энергии и ее расхода в организме человека, что происходит на фоне его низкой физической активности. Механизмы развития данного дисбаланса продолжают изучаться. Основные причины ожирения хорошо всем известны: неправильное питание, малоподвижный образ жизни и наследственная предрасположенность. Однако в последние годы все большую роль в развитии ожирения отводят микробиотическому кишечному дисбалансу [4].

В настоящее время микробиота человека рассматривается в качестве «экстракорпорального органа», который участвует в поддержании гомеостаза нашего организма, обладает высокой метаболической и иммунологической активностью и определяет состояние здоровья всего макроорганизма. Микробиота кишечника человека состоит из 10^{13}–10^{14} микроорганизмов, коллективный геном которых (микробиом) содержит по крайней мере в 100 раз больше генов, чем наш собственный геном. Микробиота кишечника играет ключевую роль в поддержании здоровья человека благодаря своим защитным, трофическим и метаболическим действиям. Нормальная численность и состав микробиоты, а также ее функциональная активность в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. Установлено, что качественные и количественные изменения микробиоты препятствуют нормальному функционированию кишечника, выступая в качестве причины нарушений его моторики, чувствительности и нейроиммунных взаимоотношений, включая нарушение экспрессии рецепторов слизистой оболочки и изменения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5, 6].

Одним из разновидностей кишечного микробного дисбаланса является синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки (СИБРТК). Терминальный отдел подвздошной кишки представляет собой пограничную зону между нормальной толстокишечной флорой и микроорганизмами, обитающими в более проксимальных отделах тонкой кишки. Под СИБРТК понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки преимущественно фекальной микрофлорой в концентрации 10^5 КОЕ/мл и более, сопровождающееся развитием абдоминального болевого синдрома, хронической диареи и мальабсорбции, в первую очередь жиров и витамина B_{12}. СИБРТК приводит к образованию ряда токсических субстанций: аммиак, пептидогликаны и D-лактат, которые способствуют повреждению щеточной каймы энтероцитов, увеличению проницаемости кишечного эпителия, активации иммунной системы кишечника. Данные процессы приводят к развитию неспецифического воспаления низкой степени интенсивности слизистой оболочки кишки, нарушению ее проницаемости и мальабсорбции [7, 8].

Причинно-следственная связь изменений кишечной микробиоты и ожирения остается полностью не решенной. Исследования последних лет показали, что сдвиги в составе кишечной микробиоты могут играть важную роль в патогенезе ожирения и метаболического синдрома.

Возможными молекулярными и клеточными биологическими механизмами развития ожирения в условиях дисбиоза кишечника могут быть характер питания, особенности энергозатрат макроорганизма и изменение процесса отложения жиров. Анализируются также сигнальные пути регуляции проходимости пищеварительного тракта, бактериальной транслокации и варианты их нарушения в условиях ожирения, приводящие к развитию системного воспаления (эндотоксемии). Диссоциация биохимических взаимодействий между человеком и его микрофлорой способствует дисрегуляции метаболического гомеостаза суперорганизма «человек–эндоэкосистема» и развитию метаболических нарушений, в том числе ожирения. Данная гипотеза подтверждается результатами исследований, в которых установлено, что у лиц нормального телосложения и индивидов с ожирением имеются различия по составу, функциональным генам и метаболической активности кишечной микрофлоры [9].

В ряде исследований было показано, что при ожирении у пациентов наблюдается увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes. Данное соотношение в фекальных массах здоровых взрослых

составляет 10/1, а у больных ожирением — 100/1. Таким образом, ожирение ассоциировано с увеличением числа Firmicutes и снижением фекальных Bacteroidetes [9–11]. Известно, что соблюдение низкокалорийной диеты может привести к восстановлению баланса Firmicutes/Bacteroidetes, что приводит к снижению веса в опытах на животных с ожирением [12]. Этот факт является подтверждением роли кишечного микробиоценоза при ожирении.

При избыточном росте условно-патогенной или патогенной флоры, особенно грамотрицательных бактерий, значительно возрастает концентрация бактериальных эндотоксинов в просвете кишечника. Любые качественные и количественные изменения кишечного микробиоценоза сопровождаются увеличением проницаемости кишечной стенки, бактериальной транслокацией в портальный кровоток и повышением уровня эндотоксинемии.

Эндотоксин грамотрицательных бактерий — липосахариды (ЛПС), относящиеся к высокотоксичным компонентам клеточной стенки микроорганизмов, являются одним из самых известных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов всех грамотрицательных бактерий и самым активным из кишечных токсинов [13]. Известно, что в крови здоровых людей всегда присутствует небольшое количество кишечного ЛПС. зменение концентрации кишечного эндотоскина в общем кровотоке является физиологическим механизмом регуляции активности адаптационных систем (в том числе иммунитета) В физиологической концентрации от 0,1 до 1,0 EU/мл в сыворотке крови ЛПС бактерий играют роль своеобразных «экзогормонов», которые выполняют адаптационную функцию, поддерживают в тонусе защитные механизмы врожденного иммунитета, обеспечивают физиологический уровень активности иммунной, свертывающей и центральной нервной систем [13, 14].

Данные процессы участвуют в поддержании хронического системного воспаления организма, которое может способствовать развитию ожирения и связанных с ним хронических болезней обмена веществ и органов пищеварения [10, 15].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить распространенности СИБРТК и характер системной эндотоксинемии в зависимости от степени конституционально-экзогенного ожирения у детей школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» и ООО «Медицинский центр Гастро-лайн» г. Донецка обследовано 98 детей школьного возраста (7–17 лет) с конституционально-экзогенным ожирением.

Диагноз выставлялся согласно Клиническим рекомендациям «Ожирение у детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021). Для диагностики ожирения у детей был проведен расчет индекса массы тела (ИМТ): ИМТ = масса (кг) / рост ($м^2$). Для оценки соответствия ИМТ нормальным значениям для конкретного возраста и пола определялось стандартное отклонение (SDS) данного показателя от индивидуальных показателей нормы. Для расчета SDS ИМТ использовалась программа ВОЗ AnthroPlus для персональных компьютеров (http://who.int/childgrowth/software/en/). У всех пациентов, включенных в исследование, ИМТ был равен или был более +2,0 SDS ИМТ.

Обследованные пациенты с ожирением были разделены на подгруппы в соответствии с тяжестью заболевания. Распределение детей по степени ожирения проводили по показателю ИМТ. В подгруппу I вошли 40 пациентов с ожирением I степени (SDS ИМТ 2,0–2,5), в подгруппу II — 34 ребенка с ожирением II степени (SDS ИМТ 2,6–3,0), в подгруппу III — 24 пациента с ожирением III степени (SDS ИМТ 3,1–3,9). Группу контроля составили 30 детей с нормальной массой тела (ИМТ = ± 1,0 SDS ИМТ).

Всем детям была проведена диагностика СИБРТК при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой и использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «ЛактофаН2» (ООО «АМА», Россия).

Концентрацию ЛПС в сыворотке крови устанавливали с помощью адаптированного к клинике ЛАЛ-теста E-toxate (Sigma Chem. Co., США), основанного на способности эндотоксина вызывать коагуляцию белковых фракций лизата гемолимфы краба Limulus polyphemus, в EU/мл.

При статистическом анализе использовали методы точечной оценки параметров генеральной совокупности (выборочные характеристики). Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты проявления признака (%) и его стандартная ошибка (m %). Сравнение средних качественных данных было выполнено с использованием парного сравнения доли (хи-квадрат с учетом поправки Йейтса).

Сравнения групп количественных данных осуществляли с использованием однофакторного анализа и методов множественных сравнений: метод Шеффе (в случае нормального закона распределения); метод множественных сравнений Данна (в случае отличия закона распределения от нормального).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволил установить, что ожирение у детей протекает у большинства пациентов на фоне развития избыточной микробной контаминации тонкой кишки фекальной микрофлорой.

Так, СИБРТК был обнаружен у 71 (72,4 ± 4,5%) ребенка с конституционально-экзогенным ожирением, что было статистически значимо ($p < 0,001$) больше относительно детей с нормальным ИМТ — 4 (13,3 ± 6,2%) ребенка группы контроля.

При этом выявлено, что в случае увеличения степени ожирения доля пациентов с СИБРТК также увеличивалась. Так, во всех подгруппах детей с ожирением распространенность микробиотического дисбаланса тонкой кишки была также статистически значимо ($p < 0,001$) выше относительно детей группы контроля.

Среди пациентов с I степенью ожирения СИБРТК при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 24 (60,0 ± 7,7%) детей. В свою очередь, в группе детей с ожирением II степени микробиотический дисбаланс тонкой кишки был обнаружен у 25 (77,5 ± 7,6%) пациентов. Среди детей подгруппы III СИБРТК был выявлен у 22 (91,7 ± 5,6%) пациентов, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно подгруппы I.

При изучении характера системной эндотоксинемии у обследованных нами детей было установлено, что в группе контроля в большинстве случаев был выявлен физиологический уровень эндотоксинемии — 28 (93,3 < 4,6%) детей. Среднее значение ЛПС в группе составило 0,6 ± 0,1 EU/мл. Повышение уровня ЛПС в сыворотке крови выше нормативных значений установлено лишь у 2 (6,7 < 4,6%) детей группы контроля.

Среди пациентов с ожирением у большинства была выявлена повышенная концентрация ЛПС в сыворотке крови — 67 (68,4 ± 4,7%) детей, что было статистически значимо ($p<0,001$) больше относительно детей с нормальным ИМТ и указывало на развитие эндотоксиновой агрессии у данных пациентов.

При этом среди всех подгрупп пациентов с ожирением уровень ЛПС был статистически значимо ($p<0,01$) больше относительно детей группы контроля. Так, в подгруппе I уровень ЛПС был повышен у 25 (62,5 ± 7,7%) пациентов, а средний его уровень составил 1,3 ± 0,1 EU/мл. Среди детей со II степенью ожирения эндотоксиновая агрессия установлена у 24 (70,6 ± 7,8%) пациентов, а средний уровень ЛПС в группе составил 1,5 ± 0,1 EU/мл. В подгруппе III повышение ЛПС выявлено у 18 (75,0 ± 8,8%) пациентов, а средний уровень данного показателя составил 1,7 ± 0,1 EU/мл.

ВЫВОДЫ

Таким образом, для пациентов с конституционально-экзогенным ожирением характерно наличие микробиотического кишечного дисбаланса, одним из проявлений которого является СИБРТК. Кишечный микробный дисбаланс приводит к повышению концентрации ЛПС в сыворотке крови детей с ожирением и развитию эндотоксиновой агрессии. Данные изменения в микробиоте кишечника могут участвовать не только в патогенезе ожирения, но и лежать в основе развития сопутствующей патологии ЖКТ и гастроэнтерологических симптомов у данных больных. Можно предположить, что проведение мероприятий по коррекции нарушений кишечной микробиоты будет способствовать нормализации системной эндотоксинемии и может стать средством борьбы с ожирением и его последствиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камалова А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2016; 61: 6: 43–8.
2. Погодина А.В., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у детей. Педиатр. 2021; 12 (1): 59–69.
3. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ от 9 июня 2021 г. [электронный ресурс]: URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
4. Лоранская И.Д., Степанова Е.В., Купаева В.А. Микрофлора желудочно-кишечного тракта и ожирение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 139 (3): 79–83.
5. Davenport E.R., Sanders J.G., Song S.J. et al. The human microbiome in evolution. BMC Biol. 2017; 15(1): 127.
6. Новикова В.П., Полунина А.В. Состав кишечной микробиоты при COVID инфекции (научный обзор). Профилактическая и клиническая медицина. 2020; 4(77): 81–6.
7. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции. Медицинский совет. 2016; 14: 88–95.
8. Налетов А.В., Карпенко Д.А., Гуз Н.П. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с функциональными абдоминальными болевыми расстройствами. Университетская клиника. 2020; 1 (34): 34–7.
9. Новикова В.П., Гурова М.М. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. СПб.: СпецЛит; 2016.
10. Marteau P. The gut microbiota in 20 questions. John Libbey Eurotext. 2014.
11. Karlsson F., Tremaroli V., Nielsen J., Bakhed F. Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases. Diabetes. 2013; 62(10): 3341–9.
12. Zhang M., Yang X.-J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. World. of Gastroenterology. 2016; 22(40): 8905–9.
13. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет — воспаления — старения, как звенья одной цепи. Патогенез. 2020; 18 (1): 82–94.
14. Аниховская И.А., Голышев И.С., Теблоев К.И., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксиновой агрессии в пато-

генезе острого инфаркта миокарда. Физиология человека. 2014; 40(3): 129–33.
15. Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Калинина Е.Ю. Особенности хронического гастродуоденита у детей с сопутствующим ожирением I–II степени. Врач-аспирант. 2012; 51(2): 257–65.

REFERENCES

1. Kamalova A.A. Sovremennyye podkhody k profilaktike ozhireniya u detey. [Modern approaches to the prevention of obesity in children]. Ros. vestn. perinatol. i pediatr. 2016; 61: 6: 43–8. (in Russian).
2. Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Rychkova L.V. Ozhireniye i funktsional'nyye rasstroystva kishechnika u detey. [Obesity and functional bowel disorders in children]. Pediatr. 2021; 12 (1): 59–69. (in Russian).
3. Ozhireniye i izbytochnyy ves. [Obesity and overweight]. Informatsionnyy byulleten' VOZ ot 9 iyunya 2021 g. [elektronnyy resurs]: URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (in Russian).
4. Loranskaya I.D., Stepanova Ye.V., Kupayeva V.A. Mikroflora zheludochno-kishechnogo trakta i ozhireniye. [Microflora of the gastrointestinal tract and obesity]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 139 (3): 79–83. (in Russian).
5. Davenport E.R., Sanders J.G., Song S.J. et al. The human microbiome in evolution. BMC Biol. 2017; 15(1): 127.
6. Novikova V.P., Polunina A.V. Sostav kishechnoy mikrobioty pri COVID infektsii (nauchnyy obzor). [Gut microbiota composition in COVID infection (scientific review)]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2020; 4(77): 81–6. (in Russian).
7. Ardatskaya M.D. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoy kishke sovremennyye metody diagnostiki i podkhody k lechebnoy korrektsii. [Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine, modern diagnostic methods and approaches to therapeutic correction]. Meditsinskiy sovet. 2016; 14: 88–95. (in Russian)
8. Naletov A.V., Karpenko D.A., Guz N.P. Rasprostranennost' sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta tonkoy kishki u detey s funktsional'nymi abdominal'nymi bolevymi rasstroystvami. [The prevalence of small intestine bacterial overgrowth syndrome in children with functional abdominal pain disorders]. Universitetskaya klinika. 2020; 1 (34): 34–7. (in Russian).
9. Novikova V.P., Gurova M.M. Zheludochno-kishechnyy trakt i ozhireniye u detey. [Gastrointestinal tract and obesity in children]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2016. (in Russian).
10. Marteau P. The gut microbiota in 20 questions. John Libbey Eurotext. 2014.
11. Karlsson F., Tremaroli V., Nielsen J., Bakhed F. Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases. Diabetes. 2013; 62(10): 3341–9.
12. Zhang M., Yang X.-J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. World. of Gastroenterology. 2016; 22(40): 8905–9.
13. Yakovlev M.Yu. Kishechnyy endotoksin: immunitet — vospaleniya — stareniya, kak zven'ya odnoy tsepi. [Intestinal endotoxin: immunity — inflammation — aging, as links of one chain]. Patogenez. 2020; 18 (1): 82–94. (in Russian).
14. Anikhovskaya I.A., Golyshev I.S., Tebloyev K.I., Yakovlev M.Yu. Rol' endotoksinovoy agressii v patogeneze ostrogo infarkta miokarda. [The role of endotoxin aggression in the pathogenesis of acute myocardial infarction]. Fiziologiya cheloveka. 2014; 40(3): 129–33. (in Russian).
15. Aleshina Ye.I., Komissarova M.Yu., Novikova V.P., Kalinina Ye.Yu. Osobennosti khronicheskogo gastroduodenita u detey s soputstvuyushchim ozhireniyem I–II stepeni. [Features of chronic gastroduodenitis in children with concomitant obesity of I–II degree]. Vrach-aspirant. 2012; 51(2): 257–65. (in Russian).