

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Бокова Т. А., Ардатская М. Д.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

Бокова Татьяна Алексеевна

E-mail: bta2304@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена изучению функционального состояния и микробиоценоза кишечника у детей с метаболическим синдромом на основании изучения качественного и количественного состава короткоцепочечных жирных кислот кала и сыворотки крови. Результаты исследования показали, что у детей с МС с высокой частотой регистрируются функциональные нарушения кишечника, характеризующиеся изменением характера стула и результатов копрологического и биохимического исследований. Выявленные дисбиотические нарушения сопровождаются снижением численности и метаболической активности индигенной микрофлоры, изменением активности анаэробных микроорганизмов, что проявляется характерными изменениями качественного и количественного состава КЖК в кале и сыворотки крови.

Ключевые слова: дети; метаболический синдром; микробиоценоз кишечника.

SUMMARY

The article is devoted to the study of the functional state and microbiocenosis of intestines in children with a metabolic syndrome based on the study of the qualitative and quantitative composition of short-chain fatty acids in feces and blood serum. The results of the study showed that children with MS have a high rate of registered functional disorders of the intestine, characterized by the change of the nature of the chair and the results of scatological and biochemical tests. Disbiotic violations, accompanied by a reduction in the number and the metabolic activity of the indigenous microflora, change in the activity of anaerobic microorganisms were identified, which manifests itself as characteristic changes of qualitative and quantitative composition of the SHQ in the feces and blood serum.

Keywords: children, metabolic syndrome, microbiocenosis of intestines.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. Увеличение количества детей с избыточной массой тела происходит одновременно с процессами децелерации, дефицитом макро- и микронутриентов, ростом патологии органов пищеварения, дыхания и костно-мышечной системы. Одними из главных причин распространения ожирения в детской популяции являются снижение физической активности, неадекватная учебная нагрузка, использование компьютерных технологий в различных сферах деятельности. Важнейшее значение имеет алиментарный фактор. Современные дети употребляют много жиров, легкоусвояемых

белков и углеводов при недостаточном количестве растительной клетчатки, богатой макро- и микроэлементами и пищевыми волокнами.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в шести федеральных округах нашей страны, около 12% подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют избыточный вес, из них 2,3% — ожирение, при этом у каждого третьего подростка с ожирением выявляются признаки метаболического синдрома (МС) [3].

Как известно, с увеличением частоты ожирения связан рост заболеваемости ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, желчнокаменной болезнью,

злокачественными новообразованиями. Больные ожирением III–IV степени живут в среднем на 15 лет меньше. При этом формирование МС начинается задолго до клинической манифестации заболевания и долгое время протекает бессимптомно.

Метаболический синдром — комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежат инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ).

Согласно классификации Международной федерации диабета (IDF, 2007), МС у подростков 10–16 лет диагностируется при наличии абдоминального ожирения (окружность талии более 90 перцентилей) в сочетании с двумя и более из приведенных ниже критериев:

- уровень триглицеридов не ниже 1,7 ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности менее 1,03 ммоль/л;
- артериальное давление не ниже 130/85 мм рт. ст.;
- уровень глюкозы венозной плазмы натощак не ниже 5,6 ммоль/л или выявленный сахарный диабет 2-го типа [8].

В последние годы установлена четкая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена с гастроэнтерологическими заболеваниями [4, 5, 6, 7]. Дисфункция гипоталамуса, и в частности вегетативной нервной системы, способствует нарушению перистальтики и тонуса гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, гиперпродукции гастрина и соляной кислоты. Гиперсекреция катехоламинов, глюкагона, кортизола приводит к прогрессированию этих нарушений, что проявляется снижением резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника, повреждением паренхимы поджелудочной железы и печени.

Кроме того, нарушение обмена веществ в организме сопровождается и/или поддерживается недостаточной гомеостатической функцией индигенной микрофлоры в результате формирования дисбиотических нарушений в ЖКТ.

Известно, что взаимоотношения в системе «микроорганизм — микрофлора» реализуются путем дистанционных и контактных взаимодействий. Основной вклад в поддержание этих взаимоотношений вносит обмен низкомолекулярными метаболитами, к которым относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) и их соли. Они выполняют в организме ряд важных функций, в числе которых энергообеспечение различных тканей, в первую очередь эпителиальных, участие в поставке субстратов липо- и глюконеогенеза, влияние на уровень некоторых гормонов гипофиза, регуляция детоксикационной функции печени, участие в энтерогепатической циркуляции желчных кислот и пр. [1, 6]. Отдельные кислоты продуцируются различными родами сахаролитической

микрофлоры толстой кишки (бифидо-, лактобактериями, бактероидами, фузобактериями, пептострептококками, клостридиями и др.) в процессе микробного пищеварения. Кислоты с разветвленной цепью (изокислоты), образуются при метаболизации белков микроорганизмами.

Цель исследования: — изучить функциональное состояние и особенности микробиоценоза кишечника у детей с МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 40 детей с МС (IDF, 2007) в возрасте от 11 до 16 лет. Всем детям проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования по стандартным методикам. Состояние микробиоценоза кишечника оценивалось по результатам исследования качественного и количественного состава КЖК¹ в кале методом газожидкостной хроматографии (М. Д. Ардатская, лаборатория Учебно-научного центра МЦ УДП РФ), а адсорбированные метаболиты исследовали в сыворотке крови [1]. Определялись профили КЖК с числом углеродных атомов C₂–C₄ (то есть относительное содержание отдельной кислоты в пуле C₂–C₄ кислот: $pCn = Cn / \sum (C_2 + C_3 + C_4)$), вносящих основной вклад в общий пул кислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что абсолютное большинство детей (27–67,5%) имели наследственную отягощенность по ожирению, сахарному диабету 2-го типа и артериальной гипертензии. У 13 (32,5%) родственники страдали заболеваниями печени и желчного пузыря, поджелудочной железы, органов желудочно-кишечного тракта.

У большинства детей (26–65,0%) отмечалось повышение артериального давления. Они предъявляли жалобы на головную боль, утомляемость, эмоциональную лабильность.

Особенности липидного спектра крови в наблюдаемой группе характеризовались повышением уровня общего холестерина (14–35,0%), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (6–15,0%) и триглицеридов (12–30,0%), снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (10–25,0%).

Изменения углеводного обмена проявлялись в виде повышения уровня глюкозы натощак (6–15,0%), нарушения толерантности к глюкозе (4–10,0%). Все дети имели ИР в виде повышения

¹ К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C₂–C₆) с изомерами относят уксусную (C₂), пропионовую (C₃), изомасляную (изоC₄), масляную (C₄), изовалериановую (изоC₅), валериановую (C₅), изокапроновую (изоC₆) и капроновую (C₆) кислоты.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ КЖК В КАЛЕ У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ		
Показатель	Значение	Норма
Сумма (C2–C6) мг/г	$2,95 \pm 1,40^*$	$10,51 \pm 2,50$
C2 (ед)	$0,463 \pm 0,09^*$	$0,634 \pm 0,004$
C3 (ед)	$0,255 \pm 0,006^*$	$0,189 \pm 0,001$
C4 (ед)	$0,282 \pm 0,09^*$	$0,176 \pm 0,004$
ИзоСп (ед)	$0,085 \pm 0,013^*$	$0,059 \pm 0,009$
АИ (ед)	$-1,159 \pm 0,016^*$	$-0,576 \pm 0,012$

Примечание: $M \pm t$, $*p < 0,05$ — по сравнению с нормой.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ КЖК СЫВОРОТКИ КРОВИ У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ		
Показатель	Значение	Норма
Сумма (C2–C6) мг/г	$0,134 \pm 0,016^*$	$0,195 \pm 0,011$
C2 (ед)	$0,902 \pm 0,004$	$0,902 \pm 0,006$
C3 (ед)	$0,052 \pm 0,003^*$	$0,071 \pm 0,004$
C4 (ед)	$0,046 \pm 0,003^*$	$0,027 \pm 0,002$
ИзоC6+C6 (ед)	$0,045 \pm 0,011^*$	$0,013 \pm 0,005$

Примечание: $M \pm t$, $*p < 0,05$ — по сравнению с нормой.

индекса НОМА-IR, треть из них (12–30,0%) — компенсаторную ГИ.

Периодические боли в животе различной локализации в анамнезе имелись у трети (12–30,0%) обследованных детей, практически половина из них (18–45,0%) жаловались на отрыжку после еды, каждый четвертый (10–25,0%) — на изжогу, у каждого второго ребенка (25–50,0%) отмечался метеоризм. Треть детей (12–30,0%) предъявляли жалобы на запоры, у каждого пятого (10–25,0%) отмечался неустойчивый характер стула, у 1 ребенка (2–5,0%) отмечался энкопрез.

Патология верхнего отдела пищеварительного тракта выявлена у большинства детей с МС. У 32 (80,0%) детей регистрировались морфофункциональные изменения желудка и 12-перстной кишки. Наиболее часто при эндоскопическом исследовании выявлялись гастродуодениты (16–40,0%); среди моторно-эвакуаторных нарушений преобладали недостаточность кардии (12–30,0%) и дуодено-гастральный рефлюкс (10–25,0%). У абсолютного большинства диагностированы реактивные изменения поджелудочной железы (38–95,0%), у 2/3 детей (26–65,0%) имелись признаки неалкогольной жировой болезни печени, у половины (20–50,0%) — нарушения функции билиарного тракта. Синдром раздраженного кишечника регистрировался у 8 (20%) детей.

По результатам копрологического исследования у 12 (30%) детей кал имел плотную консистенцию, у 6 (15%) отмечался «овечий» кал. В 30% случаев обнаруживался нейтральный жир,

в 15% — жирные кислоты, а в 20% — соли жирных кислот в большом количестве.

В результате исследования был проанализирован профиль КЖК, который не зависит ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа клеток (эпителиоцитов) всасывающей поверхности, ни от характера моторных расстройств.

Выявлены характерные изменения относительного содержания отдельных кислот, что свидетельствует об изменении в родовом составе микрофлоры, продуцирующей различные короткоцепочечные кислоты (табл. 1).

Установлено, что у детей с МС имеет место снижение доли уксусной кислоты (C2) на фоне повышения долей пропионовой (C3) и масляной (C4) кислот. Известно, что уксусная кислота является одним из основных продуктов жизнедеятельности индигенной микрофлоры и ее уменьшение может указывать на снижение метаболической активности бифидо- и лактобактерий.

Выявленное повышение уровня пропионовой (C3) и масляной (C4) кислот может объясняться активизацией строгих анаэробов (бактероидов, фузобактерий, эубактерий, клостридий и т.д.). Об этом свидетельствует и значение анаэробного индекса (АИ)²,

2 АИ — это отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (Спропионовая + Смасляная) / Суксусная (И. Гунзалус, Р. Стайнер, 1963).

смещенного в область резко отрицательных значений, при котором активизируются анаэробные штаммы. Следует отметить, что анаэробные микроорганизмы вышеуказанных родов не только принимают участие в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, осуществляя 7-альфадегидроксилирование желчных кислот, но также участвуют в холестериневом обмене.

Отмечено повышение суммарного содержания изокилот у детей с МС, которое может быть связано с активацией процессов протеолиза за счет повышенного времени транзита, приводящего к длительной экспозиции кишечного содержимого с микрофлорой, а также длительного контакта последней еще с одним источником пептидов — пристеночной слизи.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК в сыворотке крови представлены в табл. 2, из которой видно, что у всех обследованных детей определялось снижение их суммарного количества.

Как известно, наличие патологии ЖКТ, ассоциированной с МС, приводит к глубоким нарушениям кишечного микробиоценоза. Однако сами микроорганизмы и/или посредством продуцируемых ими метаболитов, могут активно участвовать в поддержании биохимических нарушений макроорганизма.

Короткоцепочечные жирные кислоты с четным числом углеродных атомов являются предшественниками свободных жирных кислот, активирующих синтез триацилглицеридов, холестерина и других липидов, а КЖК с нечетным числом атомов углерода вовлекаются в процесс β -окисления жирных кислот [2]. Снижение абсолютной концентрации КЖК и изменение их качественного состава, заключающееся в увеличении уровня кислот с четным числом атомов углерода, может быть обусловлено усиленной утилизацией КЖК для синтеза липидов.

Изменение относительного содержания КЖК в сыворотке крови у наблюдаемых детей заключалось в резком снижении доли пропионовой кислоты (С3) и повышении уровня масляной кислоты (С4). Кроме того, отмечалось повышение уровня изокапроновой (изоС6) с капроновой кислот (С6) в сыворотке крови больных с МС.

Как известно, пропионовая кислота — это один из промежуточных субстратов окисления жирных кислот и субстрат для образования в печени пропионил-КоА и/или метилмалонил-КоА, обладающих регуляторными функциями в углеводном и липидном обмене [2]. Таким образом, изменение содержания данной кислоты в сыворотке крови отображает нарушение липидного обмена, а именно нарушение обмена стерина, к которым относятся холестерин и желчные кислоты. Снижение содержания пропионовой кислоты у обследованных детей может объясняться ее усиленной утилизацией для синтеза холестерина гепатоцитами (что соотносилось с биохимическими показателями крови).

Как было указано выше, КЖК с четным числом углеродных атомов ($C_nH_{2n}O_2$, где n — четное число) участвуют как в биосинтезе длинноцепочечных жирных кислот, так и в синтезе нейтральных жиров (моно-, ди- и триглицеридов), дифосфатидилглицерина и др. Их повышение может быть связано с усилением синтеза триглицеридов у детей с МС.

ВЫВОДЫ

Таким образом, у детей с МС с высокой частотой регистрируются функциональные нарушения кишечника, характеризующиеся как изменением характера стула, так и его биохимическими составляющими.

Дети с МС имеют выраженные дисбиотические нарушения в виде снижения численности и метаболической активности индигенной микрофлоры, изменения активности анаэробных микроорганизмов, что проявляется характерными изменениями качественного и количественного состава КЖК в кале и сыворотки крови.

Полученные данные дают дополнительную информацию о роли дисбиотических нарушений в развитии гормонально-метаболических нарушений у детей и свидетельствуют о целесообразности использования в лечении детей с МС средств, оказывающих положительное влияние на микробиоценоз ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М. Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 45 с.
2. Бышевский А. Ш., Терсенов О. А. Биохимия для врача // Екатеринбург, издательство «Уральский рабочий». — 1994. — с. 383.
3. Доскина Е. В. Метаболический синдром — это очень серьезно / Е. В. Доскина // Диабет. Образ жизни. — 2007. — № 3. — С. 57–58.
4. Новикова В. П. Дислипидемии у детей и подростков с хроническим гастродуоденитом / В. П. Новикова, М. Ю. Комисарова и др. // Terra medica nova. — 2007. — № 2. — С. 36–39.
5. Успенский Ю. П. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения / Ю. П. Успенский // Клин. питание. — 2004. — № 1. — С. 23–28.
6. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2. / Б. А. Шендеров. — М.: Грантъ, 1998.
7. Язвенная болезнь и метаболический синдром: Учебное пособие. — СПб., 2006. — 30 с.
8. Zimmet P. The metabolic syndrome in children and adolescents / P. Zimmet et al. // Lancet. — 2007. — Vol. 369. — P. 2059–2961.