

4. Иванов В.Г., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Таргетная (целевая) терапия рака молочной железы. Миф и реальность // Рус. мед. журн. 2007. №14. С.1118-1122.
5. Cagle P.T., Allen T.C., Dacic S. et al. Revolution in lung cancer. New challenges for the surgical pathologist // Arch. Path. Lab. Med. 2011. V.135. P.110-116.
6. Gutierrez C., Schiff R. HER2. Biology, detection, and clinical implications // Arch. Path. Lab. Med. 2011. V.135. P.55-62.
7. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites // Sem. Diagn. Pathol. 2006. V.23. P.70-83.
8. Modlin I.M., Lay K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors // Cancer. 2003. V.97. P.934-959.
9. Sahin F.I., Yilmaz Z., Yagmurdu M.C. et al. Clinical findings and Her-2/neu gene amplification status of breast carcinoma patients // J. Path. Oncol. Res. 2006. V.12, No.4. P.211-215.
10. Sitho H., Sarlomo-Rikala M., Tynnenen O. et al. KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutation and KIT amplification in human solid tumors // J. Clin. Oncol. 2005. V.23. P.49-57.
11. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology and prognosis factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. 2008. V.26. P.3063-3072.

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Т.А. Бокова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Изучено состояние микробиоценоза кишечника у 20 детей с метаболическим синдромом. Выявлены выраженные дисбиотические нарушения в виде снижения численности и метаболической активности индигенной микрофлоры и повышения активности анаэробных микроорганизмов. Доказана терапевтическая эффективность использования препаратов с пре- и пробиотическими свойствами в комплексной терапии детей с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, микробиоценоз кишечника.

BOWEL MICROBIOTICENOSIS IN CHILDREN WITH METABOLIC SYNDROME

T.A. Bokova

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Bowel microbiocenosis was studied in 20 children with metabolic syndrome. Expressed dysbiotic disturbances were revealed manifesting in decreasing the number and metabolic activity of indigenous microflora and increasing the activity of anaerobic microorganisms. Therapeutic efficiency of preparations with pre- and probiotic properties was proved in complex treatment of children with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, bowel microbiocenosis.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всём мире отмечается увеличение числа детей с ожирением, которое является одним из основных компонентов метаболического синдрома (МС) [5]. Одной из главных причин распространения ожирения служит алиментарный фактор.

Современные дети употребляют много жиров, легкоусвояемых белков и углеводов при недостаточном количестве растительной клетчатки, не только богатой пищевыми волокнами, макро- и микронутриентами, но и оказывающей положительное влияние на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В современной научной литературе под МС подразумевают комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В основе МС лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

Согласно классификации Международной Федерации диабета (IDF, 2007), МС у детей 10-16 лет диагностируется при наличии абдоминального ожирения (окружность талии более 90 перцентили) в сочетании с двумя и более из приведённых 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 менее 5,6 ммоль/л или сахарный диабет 2-го типа [9].

В последние годы установлена четкая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена с гастроэнтерологическими заболеваниями [4, 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 ЖКТ, повреждением паренхимы поджелудочной железы и печени.

Нарушение обмена веществ в организме сопровождается дисбиотическими расстройствами ЖКТ. Известно, что взаимоотношения в системе «макроорганизм – микрофлора» реализуются путем дистанционных и контактных взаимодействий [1, 3, 8]. Основной вклад в их поддержание 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 и многое другое. Отдельные кислоты в процессе микробного пищеварения продуцируются различными родами сахаролитической микрофлоры толстой кишки: бифидо- и лактобактериями, бактероидами, фузобактериями, пептострептококками, клостридиями и др. Кислоты с разветвлённой цепью (изокилоты) образуются при метаболизации микроорганизмами белков.

В последние годы уделяется большое внимание разработке новых терапевтических подходов с учетом современных представлений об этиопатогенезе МС. К сожалению, роль препаратов, влияющих на восста-

новление микробиоценоза кишечника в коррекции гормонально-метаболических нарушений у детей остаётся неизученной.

Цель исследования – изучить состояние микробиоценоза кишечника у детей с МС и оценить эффективность использования в комплексной терапии препаратов с пре- и пробиотическим спектром действия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 детей с МС в возрасте от 11 до 16 лет. Всем детям проводили комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования по стандартным методикам. Состояние микробиоценоза кишечника оценивали по результатам исследования качественного и количественного состава КЖК¹ в кале методом газожидкостной хроматографии, а абсорбированные метаболиты исследовали в сыворотке крови. Определяли профили КЖК с числом углеродных атомов C2-C4, вносящих основной вклад в общий пул кислот.

Эффективность терапии оценивали у 13 детей (7 мальчиков и 6 девочек) с МС, которые помимо индивидуальной гипокалорийной диеты, лечебной физкультуры и гепатотропной терапии (хофитол) получали нормофлорин-Д по одной столовой ложке 3 раза в день в течение месяца.

«Нормофлорин-Д» – это жидкий синбиотический комплекс, представляющий собой рациональную комбинацию пробиотических штаммов (*B. bifidum*, *B. longum*, *L. casei*), пребиотика лактита с низким гликемическим индексом, КЖК, незаменимых аминокислот и витаминно-минерального комплекса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что 16 детей имели наследственную отягощенность по ожирению, сахарному диабету 2-го типа и артериальной гипертензии. У каждого третьего ребенка родственники страдали заболеваниями органов пищеварения. У 13 детей отмечалось повышение артериального давления. Особенности липидного спектра крови характеризовались повышением уровня общего холестерина (у семи детей), липопротеидов низкой плотности (у троих) и триглицеридов (у шести), а также снижением уровня липопротеидов высокой плотности (у пяти). Изменения углеводного обмена проявлялись в виде повышения уровня глюкозы натощак (в трех наблюдениях) и нарушения толерантности к глюкозе (в двух). Все дети имели инсулинорезистент-

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. ИсоСп – суммарные изокилоты.

ность в виде повышения индекса HOMA-IR, шестеро из них – компенсаторную гиперинсулинемию.

У всех больных диагностированы реактивные изменения поджелудочной железы, у 13 – неалкогольная жировая болезнь печени, у 10 – нарушение функции билиарного тракта. Заболевания верхнего отдела ЖКТ (гастриты, гастродуодениты, рефлюкс-эзофагиты и пр.) регистрировались у восьми детей. Практически каждый третий ребёнок предъявлял жалобы на запоры, каждый пятый – на неустойчивый характер стула. В семи случаях обнаруживался нейтральный жир, в пяти – 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 КЖК. Установлено, что у детей с МС доля уксусной кислоты снижена на фоне повышения долей пропионовой и масляной кислот (табл. 1).

Известно, что уксусная кислота является одним из основных продуктов жизнедеятельности индигенной микрофлоры, и её уменьшение может указывать на снижение метаболической активности бифидо- и лактобактерий. Повышение уровня пропионовой кислоты может объясняться активизацией строгих анаэробов (бактероидов, фузобактерий, эубактерий, клостридий и т.д.). Об этом свидетельствует и значение анаэробного индекса (АИ)², смещенного в область резко отрицательных значений, при которых активизируются анаэробные штаммы. Именно анаэробные микроорганизмы указанных родов принимают участие в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, осуществляя 7-альфадегидроксилирование желчных кислот, и участвуют в холестеринном обмене.

Таблица 1

Показатели уровня короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей

Показатель	Значение	Норма
Сумма (C2-C6), мг/г	2,95±1,40*	10,51±2,50
C2, ед	0,463±0,09*	0,634±0,004
C3, ед	0,255±0,006*	0,189±0,001
C4, ед	0,282±0,09*	0,176±0,004
ИзоСп, ед	0,085±0,013*	0,059±0,009
АИ	-1,159±0,016*	-0,576±0,012

*p<0,05 по сравнению с нормой.

² Анаэробный индекс – это отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (С пропионовая + С масляная)/С уксусная (И. Гунзалус, Р. Стайнер, 1963).

Отмечено повышение суммарного содержания изоокислот у детей с МС, которое может быть связано с активацией процессов протеолиза в связи с повышенным временем транзита, приводящим к длительной экспозиции кишечного содержимого с микрофлорой, а также за счет длительного контакта последней еще с одним источником пептидов – пристеночной слизью.

Как известно, наличие патологии ЖКТ, ассоциированной с МС, приводит к глубоким нарушениям кишечного микробиоценоза. Однако сами микроорганизмы, а также их метаболиты могут активно участвовать в поддержании биохимических нарушений макроорганизма.

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.

Таблица 2

Показатели уровня короткоцепочечных жирных кислот сыворотки крови у детей

Показатель	Значение	Норма
Сумма (C2-C6), мг/г	0,134±0,016*	0,195±0,011
C2, ед	0,902±0,004	0,902±0,006
C3, ед	0,052±0,003*	0,071±0,004
C4, ед	0,046±0,003*	0,027±0,002
ИзоC6+C6, ед	0,045±0,011*	0,013±0,005

*p<0,05 по сравнению с нормой.

Изменение относительного содержания КЖК в сыворотке крови у наблюдавшихся детей заключалось в резком снижении доли пропионовой кислоты и повышении уровня масляной кислоты. Кроме того, отмечалось повышение уровня изокапроновой и капроновой кислот 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 – обмена стероидов, к которым относятся холестерин и желчные кислоты. Снижение содержания пропионовой кислоты может объясняться ее усиленной утилизацией для синтеза холестерина гепатоцитами, что соотносилось с биохимическими показателями крови.

КЖК с четным числом углеродных атомов (C_nH_{2n}O₂, где n – четное число) участвуют как в биосинтезе длинноцепочечных жирных кислот, так и в синтезе нейтральных жиров (моно-, ди- и триглицеридов), дифос-

фатидилглицерина и др. Повышение уровня КЖК может быть связано с усилением синтеза триглицеридов.

Проведённое исследование выявило выраженные нарушения метаболитного статуса у детей с МС, которые говорят о снижении численности и уменьшении метаболической активности индигенной микрофлоры, а также об изменении активности анаэробных микроорганизмов, принимающих непосредственное участие в липидном обмене. Полученные данные дают дополнительную информацию о роли дисбиотических нарушений и свидетельствуют о целесообразности использования в лечении детей с МС средств, оказывающих положительное влияние на микробиоценоз ЖКТ.

Для лечения 13 детей с МС использовалась комплексная терапия, включающая гипокалорийную диету, лечебную физкультуру, гепатотропную терапию (хофитол) и синбиотический комплекс «Нормофлорин-Д». На фоне лечения у восьми из них была отмечена стабилизация массы тела. У абсолютного большинства наблюдалась положительная динамика частоты и характера стула: оформленный стул стал регистрироваться у 11 детей, у 10 улучшились показатели копрограммы (реакция кала, количество нейтрального жира, жирных кислот и их солей).

Выявлена тенденция к нормализации показателей липидного и углеводного обмена – снизились уровни общего холестерина ($4,29 \pm 0,21$ и $3,90 \pm 0,32$ ммоль/л до и после лечения соответственно), триглицеридов ($1,63 \pm 0,11$ и $1,31 \pm 0,13$ ммоль/л), глюкозы ($5,10 \pm 0,14$ и $5,0 \pm 0,12$ ммоль/л) в сыворотке крови (см. рисунок).

Значительно уменьшился уровень инсулинорезистентности ($97,4 \pm 24,31$ и $5,0 \pm 0,12$ ед до и после лечения соответственно).

Отмечалось изменение показателей КЖК кала в сторону формирования нормального профиля С2-С4 кислот, свидетельствующее о повышении активности облигатных и снижении активности анаэробных

микроорганизмов. Значение анаэробного индекса, отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, также сместилось в сторону нормальных значений (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей уровня короткоцепочечных жирных кислот на фоне лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Сумма (С2-С6), мг/г	$5,10 \pm 1,43$	$5,91 \pm 1,08^*$
С2, ед	$0,52 \pm 0,06$	$0,58 \pm 0,04^*$
С3, ед	$0,21 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,04^*$
С4, ед	$0,28 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,03^*$
ИзоСп, ед	$0,10 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,01^*$
АИ	$-0,95 \pm 0,17$	$-0,83 \pm 0,13^*$

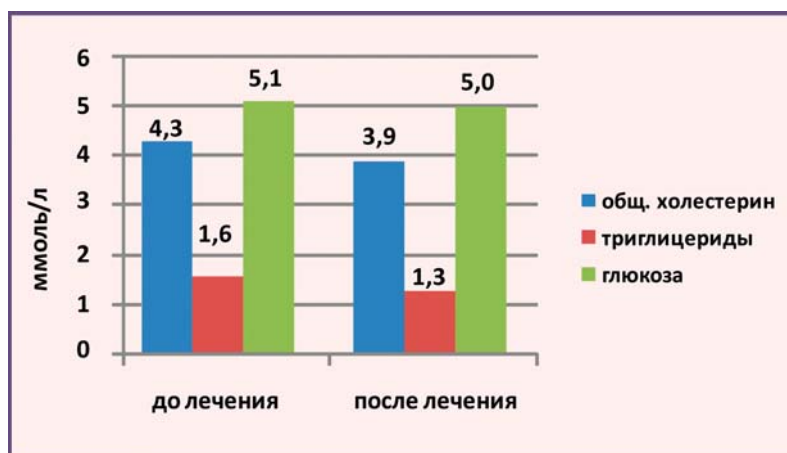
* $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

ВЫВОДЫ

1. У детей с МС снижается численность индигенной микрофлоры, уменьшается ее метаболическая активность. Изменяется активность анаэробных микроорганизмов, принимающих участие в обмене холестерина, что проявлялось нарушением качественного и количественного состава КЖК в кале.

2. На фоне комплексной терапии, включающей коррекцию микробиоценоза кишечника, отмечено достоверное изменение изучаемых параметров КЖК, что свидетельствовало о тенденции к восстановлению кишечного микробиоценоза.

3. Использование препаратов с пре- и пробиотическими свойствами в комплексной терапии детей с МС целесообразно и патогенетически обосновано. Препаратом выбора может являться «Нормофлорин-Д»,



Динамика показателей липидного и углеводного обмена на фоне лечения

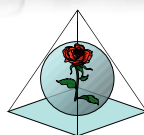
а также близкий к нему по составу продукт функционального питания «Гармония жизни», содержащий аналогичные штаммы бифидо- и лактобактерий, легкоусваиваемые сывороточные белки, аминокислоты, витамины и микроэлементы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М., 2003.
2. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. С.383.
3. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий / пер. с англ. М.: Мир, 1982.
4. Гриневич В.Б., Мехтиев С.Н., Ратников В.А. и др. Язвенная болезнь и метаболический синдром: Учебное пособие. СПб., 2006. 30 с.
5. Доскина Е.В. Метаболический синдром – это очень серьёзно // Диабет. Образ жизни. 2007. №3. С.57-58.
6. Новикова В.П. и др. Дислипидемии у детей и подростков с хроническим гастродуоденитом // Terra medica nova. 2007. №2. С.36-39.
7. Успенский Ю.П. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения // Клинич. питание. 2004. №1. С.23-28.
8. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т.2. М.: Грантъ, 1998.
9. Zimmet P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet, 2007. V.369. P. 2059-2061.

Применяется в комплексной терапии:

- ➔ Хронических заболеваний ЖКТ (панкреатит, гепатит, холецистит и др.)
- ➔ Острых кишечных инфекций
- ➔ Метаболического синдрома и ожирения
- ➔ Аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний
- ➔ При антибиотик-ассоциированной диарее
- Подавляет активность патогенной микрофлоры
- Повышает иммунитет



ООО "Бифиликс"

тел. (495) 508-67-59
www.normoflorin.ru



Уникальный синбиотический комплекс
НОРМОФЛОРИН-Д