

Статья поступила в редакцию 4.10.2023 г.

Налетов А.В., Пушкарук В.В.

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького,
г. Донецк, Россия

МИКРОБИОТИЧЕСКИЙ КИШЕЧНЫЙ ДИСБАЛАНС У ДЕТЕЙ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Цель работы – оценить частоту синдрома избыточного бактериального роста и характер системной эндотоксемии у детей с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материалы и методы. На базе ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» обследовано 98 детей школьного возраста с конституционально-экзогенным ожирением. Группу 1 составили 60 детей с неалкогольной жировой болезнью печени. В группу 2 вошло 38 детей с ожирением без проявлений поражения печени. У всех пациентов была определена распространенность синдрома избыточного бактериального роста и характер системной эндотоксемии. Группу контроля составили 30 детей с нормальной массой тела.

Результаты. Синдром избыточного бактериального роста был обнаружен у $72,4 \pm 4,5$ % детей с ожирением, что было статистически значимо ($p < 0,001$) чаще относительно детей группы контроля – $13,3 \pm 6,2$ %. В группе 1 синдром избыточного бактериального роста выявлен у $55,3 \pm 8,1$ % детей, а в группе 2 – у $83,3 \pm 4,8$ % пациентов ($p < 0,01$).

В группе контроля у $93,3 \pm 4,6$ % детей установлен физиологический уровень эндотоксемии ($< 1,0$ EU/мл), среднее значение липополисахаридов в сыворотке крови составило $0,6 \pm 0,1$ EU/мл. Среди пациентов с ожирением у большинства была выявлена повышенная концентрация липополисахаридов в сыворотке крови – $68,4 \pm 4,7$ % детей. В группе 2 повышение липополисахаридов в сыворотке крови было установлено у $36,8 \pm 7,8$ % детей, а в группе 1 – у $88,0 \pm 4,2$ % детей ($p < 0,001$). В группе 1 среднее значение показателя составило $1,7 \pm 0,1$ EU/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше относительно пациентов группы 2 – $1,0 \pm 0,1$ EU/мл.

Выводы. Для пациентов с конституционально-экзогенным ожирением характерным является наличие синдрома избыточного бактериального роста. При этом у детей с неалкогольной жировой болезнью печени микробиотический дисбаланс в тонкой кишке регистрируется достоверно чаще относительно пациентов с ожирением без признаков поражения печени. Синдром избыточного бактериального роста у детей с ожирением протекает на фоне развития системной эндотоксемии.

Ключевые слова: конституционально-экзогенное ожирение; неалкогольная жировая болезнь печени; синдром избыточного бактериального роста; дети; липополисахариды бактерий; системная эндотоксемия

Nalyotov A.V., Pushkaruk V.V.

M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

MICROBIOTIC INTESTINAL IMBALANCE IN CHILDREN WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The aim – to evaluate the frequency of small intestinal bacterial overgrowth and the level of systemic endotoxemia in children with non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. 98 children with constitutionally exogenous obesity were examined in Donetsk City Children's Clinical Hospital N 1. Group 1 consisted of 60 children with non-alcoholic fatty liver disease. Group 2 included 38 obese children without signs of liver damage. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth and the systemic endotoxemia were determined in all patients. The control group consisted of 30 children with normal body weight.

Results. Small intestinal bacterial overgrowth was detected in 72.4 ± 4.5 % of obese children, which was statistically significant ($p < 0,001$) more often than in children of the control group – 13.3 ± 6.2 %. In group 1, small intestinal bacterial overgrowth was detected in 55.3 ± 8.1 %, and in group 2 – in 83.3 ± 4.8 % ($p < 0.01$).

In the control group, 93.3 ± 4.6 % of children had a physiological level of endotoxemia ($< 1,0$ EU/мл), the average value of lipopolysaccharides in the group was 0.6 ± 0.1 EU/ml. Among obese patients, the majority had an increased concentration of lipopolysaccharides in the blood serum – 68.4 ± 4.7 %. In group 2, an increase in lipopolysaccharides in blood serum was found in 36.8 ± 7.8 % of children, and in group 1 – in 88.0 ± 4.2 % ($p < 0.001$). In group 1, the average value of lipopolysaccharides was 1.7 ± 0.1 EU/ml, in group 2 – 1.0 ± 0.1 EU/ml ($p < 0.001$).

Conclusions. For patients with constitutionally exogenous obesity, the small intestinal bacterial overgrowth is characteristic. At the same time, in children with non-alcoholic fatty liver disease, microbiotic imbalance in the small intestine is recorded significantly more often than in obese patients without signs of liver damage. The small intestinal bacterial overgrowth in obese children occurs against the background of the development of systemic endotoxemia.

Key words: constitutionally exogenous obesity; non-alcoholic fatty liver disease; small intestinal bacterial overgrowth; children; bacterial lipopolysaccharides; systemic endotoxemia

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2023-4-64-68



UWJBRI

Налетов А.В., Пушкарук В.В. МИКРОБИОТИЧЕСКИЙ КИШЕЧНЫЙ ДИСБАЛАНС У ДЕТЕЙ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. №4(95). С. 64-68.



Согласно клиническим исследованиям, с 1980 г. по 2013 г. в мире число детей с избыточной массой тела и ожирением увеличилось на 47,1 % [1]. Тревожным фактом является и трекинг детского ожирения во взрослую жизнь. Рост количества детей с избыточной массой тела и ожирением, значительное омоложение ассоциированных с ними метаболических нарушений и патологических состояний, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), артериальную гипертензию, сахарный диабет, метаболический синдром, инфаркт миокарда, онкологические заболевания, ортопедические и психологические проблемы определяют данную патологию как социально значимую для формирования здоровья населения в нашем государстве [2-4]. По результатам проведенного многоцентрового исследования, в Российской Федерации избыточный вес имеют около 20 % детского населения, еще 5 % детей страдают ожирением [5]. В сельской местности ожирение встречается у более 5,5 % детей, а среди городских детей – у 8,5 % [4].

Как известно, ожирение является результатом нарушения баланса потребления и расхода энергии в организме, что происходит на фоне его низкой физической активности. Сведения о механизмах развития данного дисбаланса продолжают постоянно расширяться. Основные причины ожирения хорошо всем известны: неправильное питание, малоподвижный образ жизни и наследственная предрасположенность. В последние годы все большую роль в развитии данной патологии отводят микробиотическому кишечному дисбалансу [6]. Однако причинно-следственная связь между изменениями кишечной микробиоты и формированием ожирения остается полностью нерешенной.

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 пищеварительного тракта может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма [7].

Одним из разновидностей кишечного микробного дисбаланса является синдром избыточного бактериального роста (СИБР), в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся развитием абдоминального болевого синдрома, хронической диареи и мальабсорбции. СИБР приводит к образованию ряда токсических субстанций: аммиак, пептидогликаны и D-лактат, которые способствуют повреждению щеточной каймы энтероцитов, увеличению проницаемости кишечного эпителия, активации кишечной иммунной системы. Данные процессы приводят к развитию в слизистой оболочке кишечника неспецифического воспаления низкой степени интенсивности, нарушению ее проницаемости [8].

Диссоциация биохимических взаимодействий между человеком и его микробиотой способствует дисрегуляции метаболического гомеостаза «человек–

эндоэкоцистема» и развитию метаболических нарушений, в том числе ожирения. Возможным механизмом развития ожирения в условиях дисбиоза кишечника может быть бактериальная транслокация, приводящая к развитию системного воспаления («эндотоксемии»). При избыточном росте условно патогенной или патогенной флоры, особенно грамотрицательных бактерий, значительно возрастает концентрация бактериальных эндотоксинов – липополисахаридов (ЛПС), в просвете кишечника. Любые качественные и количественные изменения кишечного микробиоценоза сопровождаются увеличением проницаемости кишечной стенки, бактериальной транслокацией в порталный кровоток и повышением уровня системной эндотоксемии. Данные процессы участвуют в поддержании хронического системного воспаления, которое может способствовать развитию ожирения и связанных с ним хронических болезней обмена веществ. Системное воспаление может приводить к повреждению поджелудочной железы и увеличению инсулинорезистентности, повышению уровня холестерина и нарушениям липидного обмена [9]. Установлено, что у лиц нормального телосложения и индивидов с ожирением имеются различия по составу, функциональным генам и метаболической активности кишечной микрофлоры [9].

Известно, что в сыворотке крови здоровых людей ЛПС присутствуют в физиологических концентрациях – от 0,1 до 1,0 ЕУ/мл, играя роль своеобразных «экзогормонов», которые выполняют адаптационную функцию, поддерживают в тонусе защитные механизмы врожденного иммунитета, обеспечивают физиологический уровень активности иммунной, свертывающей, центральной нервной систем [10].

Анализ результатов современных исследований по изучению взаимосвязи СИБР с ожирением и НАЖБП установил значимую роль микробиотического тонкокишечного дисбаланса в развитии и прогрессировании метаболической патологии. Однако данные исследования являются единичными и включают в основном взрослый контингент пациентов [11-14].

Цель работы – оценить частоту СИБР и характер системной эндотоксемии у детей с НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» и ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка» обследованы 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):

$$\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

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. Всего обследованы 40 пациентов с ожирением I степени (SDS ИМТ 2,0-2,5), 34 ребенка с ожирением II степени (SDS ИМТ 2,6-3,0) и 24 пациента с ожирением III степени (SDS ИМТ 3,1-3,9). Группу контроля составили 30 детей с нормальной массой тела (ИМТ = $\pm 1,0$ SDS ИМТ).

НАЖБП у детей диагностировали при наличии характерных ультразвуковых изменений (гиперэхогенность и неоднородность паренхимы печени, периферическое ослабление ультразвукового сигнала) при отсутствии других причин стеатоза (вирусные, наследственные, метаболические заболевания печени). Стадия неалкогольного стеатогепатита регистрировалась у детей с НАЖБП при повышении верхней границы нормы (40 Ед/л) уровня АЛТ и/или АСТ.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. Группу 1 составили 60 детей с НАЖБП, в группу 2 вошли 38 детей с ожирением без проявлений поражения печени.

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

Концентрацию ЛПС в сыворотке крови устанавливали с помощью адаптированного к клинике ЛАЛ-теста «E-toxate» («Sigma Chem. Co.»), основанного на способности эндотоксина вызывать коагуляцию белковых фракций лизата гемолимфы краба *Limulus polyphemus*, в ЕУ/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). Связь между изучаемыми параметрами определяли при помощи корреляционного анализа. Для параметрических и непараметрических распределений статистическая разница между величинами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволил установить, что НАЖБП у детей с ожирением протекает в большинстве случаев на фоне развития избыточной микробной контаминации тонкой кишки

фекальной микрофлорой. Так, СИБР был обнаружен у $72,4 \pm 4,5$ % детей с конституционально-экзогенным ожирением, что было статистически значимо ($p < 0,001$) больше относительно детей с нормальным ИМТ — $13,3 \pm 6,2$ % пациентов группы контроля.

Установлено, что у пациентов с ожирением без признаков поражения печени (группа 2) СИБР диагностирован в $55,3 \pm 8,1$ % случаев. У пациентов с НАЖБП (группа 1) микробиотический кишечный дисбаланс был выявлен в $83,3 \pm 4,8$ % случаев, что было статистически значимо ($p < 0,01$) чаще относительно детей группы 2.

При изучении характера системной эндотоксемии у обследованных детей было установлено, что в группе контроля в большинстве случаев был выявлен физиологический уровень эндотоксемии — $93,3 \pm 4,6$ %. Среднее значение ЛПС в группе составило $0,6 \pm 0,1$ ЕУ/мл. Повышение уровня ЛПС в сыворотке крови выше нормативных значений установлено лишь у $6,7 \pm 4,6$ % детей группы контроля.

Среди пациентов с ожирением у большинства была выявлена повышенная концентрация ЛПС в сыворотке крови — у $68,4 \pm 4,7$ % детей, что было статистически значимо ($p < 0,001$) больше относительно детей с нормальным ИМТ.

В группе 2 повышение ЛПС в сыворотке крови было установлено у $36,8 \pm 7,8$ % детей. В свою очередь, среди пациентов с НАЖБП повышение концентрации ЛПС в сыворотке крови было установлено в $88,0 \pm 4,2$ % случаев, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше относительно детей группы 2.

При этом среди обеих групп пациентов с ожирением уровень ЛПС был статистически значимо ($p < 0,01$) выше относительно детей группы контроля. Среди пациентов группы 1 среднее значение ЛПС составило $1,7 \pm 0,1$ ЕУ/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше относительно пациентов группы 2, где данный показатель составил $1,0 \pm 0,1$ ЕУ/мл (табл.).

При этом в группе детей с НАЖБП установлена высокая положительная корреляционная связь между уровнями АЛТ и ЛПС в сыворотке крови ($r = +0,82$; $p < 0,05$). Также среди пациентов группы 1 между показателями АСТ и ЛПС в сыворотке крови установлена умеренная положительная корреляционная связь ($r = +0,54$; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, для пациентов с конституционально-экзогенным ожирением характерным является наличие СИБР. При этом у детей с НАЖБП микробиотический кишечный дисбаланс тонкой кишки регистрируется достоверно чаще относительно пациентов с ожирением без признаков поражения печени. СИБР у детей с ожирением протекает на фоне развития системной эндотоксемии. При этом у детей с НАЖБП отмечается прямая корреляцион-

ная связь с уровнями АЛТ и АСТ с уровнем ЛПС в сыворотке крови. Микробиотический кишечный дисбаланс и системную эндотоксемию следует рассматривать у детей в качестве механизма формирования ожирения и развития его осложнений, таких как НАЖБП. Можно предположить, что проведение мероприятий по коррекции нарушений кишечной микрофлоры будет способствовать уменьшению метаболических нарушений у детей, страдающих ожирением.

Таблица
Показатели системной эндотоксемии у детей
с ожирением
Table

Indicators of systemic endotoxemia in obese children			
Группа	$\bar{X} \pm m$, ЕУ/мл	Me, ЕУ/мл	Min – Max, ЕУ/мл
Группа 1	1,7±0,1	1,8	0,8–2,3
Группа 2	1,0±0,1	0,8	0,6–1,7

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, 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; 384(9945): 766-781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Pogodina AV, Romanica AI, Rychkova LV. Obesity and functional disorders of the intestine in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021; 12(1): 59-69. Russian (Погодина А.В., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у детей //Педиатр. 2021. Т. 12, № 1. С. 59-69.) DOI: 10.17816/PED12159-69
- Minjajlova NN, Rovda Jul, Chernykh NS. Chronic eating disorders in young children – obesity (paratrophy): pathogenetic mechanisms, risk factors, prevention and correction of overweight nutrition (lecture). *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021; 2(85): 52-63. Russian (Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Черных Н.С. Хронические расстройства питания у детей раннего возраста – ожирение (паратрофия): патогенетические механизмы, факторы риска, профилактика и коррекция питания при избыточной массе (лекция) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. № 2(85). С. 52-63.)
- Zhdanova NA, Eroshenko KP, Alekseeva AL, Bolgova I.V., Elgina SI, Mozes VG, Rudaeva EV. Obesity in children and adolescents (aspects of diagnosis and treatment in outpatient settings). *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021; №3(86): 95-98. Russian (Жданова Н.А., Ерошенко К.П., Алексеева А.Л., Бокгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В. Ожирение у детей и подростков (аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. № 3(86). С. 95-98.)
- Tutel'jan VL, Baturin AK, Kon' IJa, Martinchik AN, Uglickih AK, Korosteleva MM, et al. Prevalence of obesity and overweight among the children's population of the Russian Federation: a multicenter study. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2014; 93(5): 28-31. Russian (Тутельян В.Л., Батурич А.К., Конь И.Я., Мартинчик А.Н., Углицких А.К., Коростелева М.М., и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование //Педиатрия им. А.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 5. С. 28-31.)
- Loranskaya ID, Stepanova EV, Kupaeva VA. Gut microbiota and obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 3: 79-83. Russian (Лоранская И.Д., Степанова Е. В., Купаева В. А. Микрофлора желудочно-кишечного тракта и ожирение //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 3. 79-83.)
- Naletov AV, Masjuta DI, Chalaja LF. Pathogenetic basis of irritable bowel syndrome in patients who have undergone COVID-19. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021; 4(87): 12-16. Russian (Налетов А.В., Масюта Д.И., Чалая Л.Ф. Патогенетические основы синдрома раздраженного кишечника у пациентов, перенесших COVID-19 //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. № 4(87). 12-16.)
- Naletov AV, Masjuta DI. Syndrome of excessive bacterial growth of the small intestine in children with chronic gastroduodenal pathology associated with *H. pylori*. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; 12: 13-16. Russian (Налетов А.В., Масюта Д.И. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H. pylori* //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 12. С. 13-16.)
- Novikova VP, Gurova MM. Gastrointestinal tract and obesity in children. *SPb.: SpecLit*. 2016. 302 p. Russian (Новикова В.П., Гурова М.М. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. СПб.: СпецЛит. 2016. 302 с.)
- Jakovlev MJu. Intestinal endotoxin: immunity – inflammation – aging, as links of the same chain. *Pathogenesis*. 2020; 18(1): 82-94. Russian (Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет – воспаление – старение, как звенья одной цепи //Патогенез. 2020. Т. 18, № 1. С. 82-94.)
- Yao Q, Yu Z, Meng Q, Chen J, Liu Y, Song W, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in obesity and its related diseases. *Biochem Pharmacol*. 2023; 212: 115546. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115546
- Roland BC, Lee D, Miller LS, Vegesna A, Yolken R, Severance E, et al. Obesity increases the risk of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30(3). DOI: 10.1111/nmo.13199

13. Esposito S, Biscarini A, Federici B, Cofini M, Argentiero A, Neglia C, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth (sibo) and inflammation in obese children. *Front Pediatr.* 2020; 8: 369. DOI: 10.3389/fped.2020.00369
14. Shi H, Mao L, Wang L, Quan X, Xu X, Cheng Y, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 33(Suppl 1): e535-e539. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002157

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

НАЛЕТОВ Андрей Васильевич

283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России

Тел: 8 (856) 344-40-01 E-mail: nalyotov-a@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

НАЛЕТОВ Андрей Васильевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии № 2, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru

NALETOV Andrey Vasilievich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pediatrics N 2, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru

ПУШКАРУК Виктория Викторовна, ассистент кафедры внутренних болезней № 4, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия.

PUSHKARUK Victoria Viktorovna, assistant of the department of internal medicine N 4, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia.