

УДК 616.34-008.1-053.2-056.5

Т.О. Крючко¹, О.А. Пода¹, І.М. Несіна¹, І.О. Коленко¹, І.Г. Черевко²

Стан кишкової мікробіоти як один із патогенетичних факторів розвитку метаболічних порушень і терапевтична мішень у дітей з ожирінням (огляд літератури, власні дослідження)

¹Полтавський державний медичний університет, Україна

²Комунальне підприємство «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2022; 5(125):10-17. DOI:10.15574/SP.2022.125.10

For citation: Kryuchko T, Poda O, Nesina I, Kolenko I, Cherevko I. (2022). The state of the intestinal microbiota as one of the pathogenetic factors in the development of metabolic disorders and a therapeutic target in children with obesity (literature review, own research). Modern Pediatrics. Ukraine. 2022; 5(125):10-17. DOI:10.15574/SP.2022.125.10

Значний рівень поширеності ожиріння серед дітей та підлітків на сучасному етапі становить важливу медико-соціальну проблему в педіатричній практиці. Наявність ожиріння в дітей є вагомим фактором ризику розвитку метаболічних порушень в організмі. Патогенетичні механізми розвитку метаболічних порушень в осіб з ожирінням залишаються до кінця не вивченими, але як один із ключових факторів їх формування розглядається наявність в організмі хронічного запального процесу. На сьогодні багатьма науковцями вивчається стан мікробіоти кишечника як одного з вірогідних тригерів хронічного запалення та розвитку метаболічних змін у людей з ожирінням.

Мета – узагальнити дані літератури та результати власних досліджень щодо вивчення ефективності терапевтичного впливу пробіотичних культур на основні метаболічні показники у дітей з ожирінням.

Результати та висновки. На сучасному етапі продовжуються дослідження щодо вивчення ролі кишкової мікробіоти як в якості маркера метаболічних змін в організмі людей з ожирінням, так і в якості вірогідної терапевтичної мішені. За даними систематичних оглядів, в організмі осіб з ожирінням значно підвищений рівень прозапальних цитокінів і відзначаються виражені дисбіотичні порушення. Додавання до терапії пробіотичних культур, за даними різних дослідників, дає змогу поліпшити основні метаболічні показники та знизити рівень маркерів запалення в людей з ожирінням. У результаті власного дослідження виявлено поліпшення показників вуглеводного та ліпідного обміну, структурно-функціонального стану печінки та загального стану дітей з ожирінням, які застосовували синбіотичний комплекс у лікуванні.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кишкова мікробіота, ожиріння, метаболічний синдром, коморбідність, діти.

The state of the intestinal microbiota as one of the pathogenetic factors in the development of metabolic disorders and a therapeutic target in children with obesity (literature review, own research)

T. Kryuchko¹, O. Poda¹, I. Nesina¹, I. Kolenko¹, I. Cherevko²

¹Poltava State Medical University, Ukraine

²Municipal enterprise «Children's City Clinical Hospital of the Poltava City Council», Ukraine

The high prevalence of obesity among children and adolescents at the current stage is an important medical and social problem in pediatric practice. The presence of obesity in children is a significant risk factor for the development of metabolic disorders in the body. Pathogenetic mechanisms of the development of metabolic disorders in obese people remain to be fully understood, but the presence of a chronic inflammatory process in the body is considered to be one of the key factors in their formation. For today, many scientists are studying the state of the intestinal microbiota as one of the likely triggers of chronic inflammation and the development of metabolic changes in obese people.

Purpose – to summarize the literature data and the results of our own research on the effectiveness of the therapeutic effect of probiotic cultures on the main metabolic indicators in children with obesity.

Results and conclusions. At the current stage, scientific researches on the study the role of intestinal microbiota both as a marker of metabolic changes in the body of obese people and as a potential therapeutic target are continuing. According to systematic reviews, the level of pro-inflammatory cytokines in the body of obese people is significantly increased and pronounced dysbiotic disturbances are noted. Addition of probiotic cultures to therapy has been reported by various researchers to improve basic metabolic parameters and reduce inflammatory markers in obese people. As a result of our own research, improvements in carbohydrate and lipid metabolism indicators, the structural and functional state of the liver, and the general condition of obese children who took a synbiotic drug in complex treatment were revealed.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: intestinal microbiota, obesity, metabolic syndrome, comorbidity, children.

Вступ

Протягом останніх десятиліть населення світу зазнало значних змін у стані здоров'я, харчової поведінки та способу життя. Ці зміни полягають у збільшенні вживання висококалорійної їжі та солодких напоїв, а також у вагомому зниженні рівня фізичної активності. Як наслідок — постійне зростання рівня поширеності надмірної маси тіла та ожиріння, яке на сьогодні вже досягло масштабу неінфекційної пандемії. На сучасному етапі дитяче ожиріння є серйозною проблемою в США, яка загрожує здоров'ю дітей та підлітків. За даними Національного центру статистики охорони здоров'я (NCHS) щодо вивчення проблеми ожиріння серед пацієнтів віком від 2 до 19 років протягом 2017–2020 рр., поширеність дитячого ожиріння сягає 19,7% — близько 14,7 млн дітей та підлітків [33]. Проблема зростання кількості осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням є актуальною для країн Європи. Результати дослідження, опубліковані рядом авторів у 2020 р., показують негативну тенденцію до зростання кількості осіб з ожирінням серед 18 європейських країн світу, причому пікове зростання цього захворювання прогнозується на період 2030–2052 рр. [16].

На сучасному етапі ожиріння вже не розглядається як лише ендокринологічна патологія, без своєчасної корекції воно здатне формувати виражені порушення вуглеводного та ліпідного обміну — метаболічний симптомокомплекс, що визначається як метаболічний синдром (МС) та розвивається зазвичай у дітей з фенотипом «метаболічно нездорового ожиріння» (*metabolically unhealthy obese*). Ключовими ознаками такого фенотипу ожиріння є переважне відкладення надлишкового жиру в абдомінальній ділянці, наявність ознак стеатозу печінки та підшлункової залози, порушення фізіологічної секреції інсуліну та недостатній рівень чутливості до його дії, дисліпідемія, підвищення рівня С-реактивного протеїну та прозапальних цитокінів в організмі дитини. Незважаючи на те, що на цьому етапі існує кілька різних визначень МС, зокрема і в педіатричній практиці, майже всі сучасні визначення включають в якості основних верифікуючих критеріїв наявність абдомінального ожиріння, знижений рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності

(ЛПВЩ), гіпертензію та підвищений рівень тригліцеридів у плазмі крові пацієнтів із діагностованою інсулінорезистентністю як потенційний об'єднуючий патогенний фактор [36]. Слід зазначити, що актуальність проблеми МС пов'язана не лише з його стрімким поширенням в усьому світі як у дорослих, так і серед дітей, але й з тим, що наявність цього симптомокомплексу може бути вірогідним прогностичним маркером розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинних захворювань та інших патологій у пацієнтів із діагностованим ожирінням [3,12,35].

Патофізіологічні механізми формування в організмі дитини метаболічного симптомокомплексу на сьогодні залишаються до кінця невідомими та недостатньо вивченими. За останнє десятиліття розроблення високопродуктивних медичних технологій дало змогу дослідникам визначати склад і функціональні властивості мікробіоти кишечника та її взаємозв'язок з розвитком різноманітних патологій в організмі людини [39]. На сьогодні відомо та науково доведено, що мікробіота відіграє важливу роль при функціональних захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ожирінні, ЦД, порушеннях ліпідного обміну в організмі. Усе частіше останніми роками з'являються наукові роботи, які показують потенційний зв'язок між змінами в складі кишкової мікробіоти та розвитком ожиріння [37].

Мета дослідження — узагальнити літературні дані та результати власного дослідження щодо вивчення ефективності впливу пробіотичних культур на основні показники метаболічного профілю у дітей з діагностованим ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

Для узагальнення літературних даних щодо взаємозв'язку між станом хронічного запалення та наявністю метаболічних порушень в організмі, а також впливу кишкового мікробіому на основні метаболічні параметри в осіб з ожирінням проведено якісний систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень із використанням електронних баз даних «PubMed», «UpToDate», «Web of Science» і «MedLine». Власне дослідження виконано на базі ендокринологічного відділення КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» м. Полтава. Усього під

спостереженням перебувало 40 дітей віком від 10 до 17 років (18 дівчаток і 22 хлопчики), які становили основну групу та мали діагностоване екзогенно-конституційне ожиріння відповідно до міжнародних рекомендацій та чинного протоколу діагностики та лікування ендокринних захворювань у дітей. Контрольну групу, сформовану з метою вихідного порівняння основних метаболічних показників, становили 10 дітей з нормальною масою тіла відповідного віку та статі. Критеріями вилучення з дослідження були: вік до 10 років (через труднощі з верифікацією МС у цієї категорії пацієнтів); вторинне ожиріння, пов'язане з ендокринопатіями та генетичними синдромами; новоутворення і тяжкий соматичний стан; відмова пацієнтів або їхніх батьків від участі в дослідженні. Дослідження проведено згідно зі стандартами біоетики відповідно до принципів Гельсінської декларації, на його проведення отримано інформовану згоду пацієнтів. Усім дітям проведено комплексне обстеження, що передбачало збір анамнестичних даних, антропометрію та загальноклінічні аналізи. З метою виявлення порушень вуглеводного обміну як одного з основних критеріїв МС усім пацієнтам визначено концентрацію глюкози крові та імунореактивного інсуліну (ІРІ) натщесерце з розрахунком індексу НОМА, що є показником інсулінорезистентності в організмі за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \text{інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Стан ліпідного обміну оцінено за основними показниками ліпідотранспортної системи сироватки крові. Дослідження включало традиційне визначення концентрації загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ЛПВЩ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та розрахунку індексу атерогенності (ІА). З метою отримання інформації щодо структурно-функціонального стану печінки всім пацієнтам здійснено ультразвукове дослідження (УЗД) печінки та визначення біохімічних показників печінкового профілю. Опитування та огляд хворих проведено з оцінкою основних клінічних синдромів. Кожну клінічну ознаку оцінено в балах за такою шкалою: 1 — наявність симптому; 0 — його відсутність. Надлишкова маса тіла / ожиріння розраховано за відсотком надлишкової маси від потрібної з використанням перцентильних таблиць відповідно до віку і статі.

Враховуючи мету дослідження, усі діти, які страждають на ожиріння, після завершення обстеження на тлі протокольного лікування екзогенно-конституційного ожиріння та дотримання дієтичних рекомендацій отримували синбіотичний комплекс «Сантіжен®» (Ananta Medicare, дієтична добавка, не є лікарським засобом), що містить штами мікроорганізмів *Lactobacillus sporogenes* (50×10^6 CFU), *Streptococcus faecalis* (30×10^6 CFU), *Clostridium butyricum* (2×10^6 CFU), *Bacillus mesentericus* (1×10^6 CFU), що володіють широким спектром пре- та пробіотичних властивостей, забезпечують антагоністичну активність щодо патогенних та умовно-патогенних бактерій і здатні до активізації специфічного та неспецифічного імунітету. Важливою характеристикою обраного синбіотичного комплексу є наявність у його складі штаму *Clostridium butyricum*, здатного до продукції масляної кислоти (бутирату) — однієї з основних коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), які, за літературними даними, володіють вираженими протизапальними функціями та здатні впливати на проникність кишкової стінки. До складу цього синбіотичного комплексу входять також штами *Bacillus mesentericus* та *Lactobacillus sporogenes*, терапевтичні ефекти яких полягають у здатності відновлювати екологічний баланс кишкової мікрофлори, стимулювати імунітет і нормалізувати процеси травлення. Включені до складу синбіотичного комплексу «Сантіжен®» грампозитивні комменсальні бактерії *Streptococcus faecalis* володіють вираженими імуномодулюючими властивостями, підвищують хемотаксичні, фагоцитарні та літичні властивості макрофагів. Курс застосування синбіотичного комплексу «Сантіжен®», відповідно до дизайну дослідження, тривав 4 тижні, кратність прийому комплексу — по 1–2 саше двічі на добу (залежно від віку дитини).

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням статистики пакетів «SPSS 17.0», «Excel for Windows» та «STATISTICA». Первинну обробку отриманих результатів виконано за допомогою методів варіаційної статистики. Для порівняння статистичних сукупностей обстежуваних груп дітей використано двосторонній критерій Стьюдента за умови нормального розподілу, а при розподілі, відмінному від нормального, — непараметричний критерій Манна—

Уітні. Для встановлення наявності статистично значущої різниці між частотою зустрічальності ознаки використано точний тест Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

На думку деяких авторів, тригером прогресування коморбідної патології системи травлення за МС є запалення, тісно пов'язане як із розвитком стеатогепатиту, стеатопанкреатиту, холедохолетіазу, кишкової ендотоксемії, супутніх захворювань та їх ускладнень, так і головним чином ожиріння — облігатного для МС стану. Останніми роками з'являється все більше наукових робіт, які показують, що в кровообігу людей з МС значно підвищується рівень прозапальних цитокінів, що мають негативний вплив на метаболізм периферичних тканин [21,32]. Протягом останніх десятиліть також встановлено, що хронічне, так зване «метаболічне» запалення, наявне в організмі за надлишкової маси тіла та ожиріння, безпосередньо призводить до розвитку інсулінорезистентності та прогресування ЦД 2-го типу. Цікавими є також результати дослідження, що показують вищу схильність до респіраторних вірусних інфекцій, а також розвитку тяжкої астми в осіб з інсулінорезистентністю порівняно з людьми, чутливими до дії інсуліну, причому в одній з робіт безпосередньо вивчався взаємозв'язок між тяжкістю захворювання та станом мікробіоти кишечника [23]. На сучасному етапі увагу вчених привертає розроблення та вивчення фармакологічних методів лікування, що спрямовані на зниження запалення при метаболічних захворюваннях та позитивно впливають на толерантність до глюкози як у тварин, так і в людей. До таких стратегій лікування належить, зокрема, блокування рецептора інтерлейкіна (IL) 1 [18], антагонізм IL 1 β та TNF [5,7], а також інгібування прозапального шляху NF- κ B [9]. Слід зазначити, що, за літературними даними, кілька років тому запропоновано концепцію постійної активації ядерного фактора κ B як одного з ключових ланок у формуванні патологічного кола «інсулінорезистентність — запалення — атеросклероз» [30].

На сьогодні з'являється все більше наукових робіт, які наглядно доводять взаємозв'язок між ожирінням і підвищеним виробленням прозапальних медіаторів, а також їх вплив на метаболічні процеси в організмі. Так, ще в 1993 р. опубліковано дослідження, що вия-

вило суттєве підвищення експресії TNF-альфа в жировій тканині та його пряму роль у розвитку інсулінорезистентності, пов'язаної з ожирінням [15], а в 2007 р. в журналі «Diabetologia» опубліковано іншу роботу, що також підтверджувала зв'язок між зниженою чутливістю до інсуліну та підвищенням рівня TNF-альфа в плазмі крові [26]. Відомо, що макрофаги жирової тканини є основним джерелом добре вивченого прозапального цитокіну IL-6, проведені в різні роки дослідження на тваринах, показали, що хронічно підвищені рівні IL-6 знижують чутливість печінки до дії інсуліну *in vitro*, провокуючи тим самим розвиток інсулінорезистентності та опосередковано знижуючи чутливість до інсуліну також у м'язовій тканині [25,38].

Як відомо, запалення є біологічною реакцією імунної системи організму у відповідь на вплив різноманітних патогенів, пошкоджених тканин або дії токсичних сполук. Як один із потенційних тригерних факторів розвитку запальної реакції на сучасному етапі розглядаються ліпополісахариди (LPS) бактеріальної стінки грамнегативних бактерій, чисельність яких, як встановлено в ході досліджень, вірогідно збільшується в кровообігу людей з ЦД 2-го типу [11]. На сьогодні існує гіпотеза, яка обґрунтовує надмірне потрапляння LPS до системного кровотоку внаслідок патологічних змін проникності кишкової стінки [10], однією з причин якої, безперечно, є зміни в мікробіотичному складі кишечника. Проведені протягом останніх десятиріч дослідження також виявили взаємозв'язок між підвищеною концентрацією бактеріальних ліпополісахаридів та деякими аспектами метаболічного синдрому в людській популяції, зокрема, з розвитком дисліпідемії та інсулінорезистентності на тлі ожиріння та хронічного запалення в організмі [19].

Кишковий мікробіом сьогодні розглядається як основний метаболічний внутрішній орган, що складається з понад тисячі мікроорганізмів та містить другий геном (названий метагеномом), у сотні разів більший за сам людський геном. Саме тому мікробіота кишечника має величезне значення для здоров'я людини, відіграючи ключову роль у процесах травлення, виробленні метаболітів, здатних впливати на людську життєдіяльність, та чинить безпосередній вплив на стан імунної системи людського організму. Отже,

імуномодулюючі властивості кишкової мікробіоти становлять особливий інтерес, враховуючи її вплив на регуляцію процесів хронічного запалення в організмі, яке, за результатами наукових досліджень, відмічається в осіб з ожирінням і ЦД 2-го типу [20,34]. Слід зазначити, що, за літературними даними, питання взаємозв'язку між виникненням стану хронічного запалення та наявністю метаболічних порушень при ожирінні та ЦД 2-го типу досліджуються науковцями вже понад 25 років, тоді як наукові спостереження за виявленням причинного взаємозв'язку між станом кишкової мікробіоти та наявними метаболічними порушеннями в організмі людини є відносно новим науковим напрямом, який на сьогодні лише розвивається та потребує подальших досліджень.

Модуляція кишкової мікробіоти на сучасному етапі вважається новим потенційним інструментом для поліпшення метаболічних процесів, пов'язаних з ожирінням і ЦД 2-го типу. Останніми роками з'являється все більше досліджень щодо вивчення взаємозв'язку між станом мікробіоти та метаболічними порушеннями в організмі, при цьому основна увага приділяється зміні кількісного та якісного складу в структурі мікробіому людини. Так, за результатами досліджень встановлено збільшення чисельності бактерій роду *Firmicutes* (зокрема, такі сімейства, як *Staphylococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* та *Clostridiaceae*) і відповідно зменшення *Bacteroidetes* (*Bacteroidaceae*, *Porphyromonadaceae* та *Rikenellaceae*), що спостерігалось як в експериментах на тваринах, так і при дослідженнях у людській популяції [37] в осіб з ожирінням. Нещодавнє дослідження показало, що люди з високим вмістом *Prevotella* більш сприйнятливі до втрати ваги порівняно з людьми з превалюванням кількості *Bacteroides* незалежно від характеру дієти [14]. Однією з останніх гіпотез, що пов'язує стан кишкового мікробіому з розвитком метаболічних порушень та хронічного запального процесу, є продукція кишкових метаболітів, які потрапляють до системного кровотоку та чинять різноманітний вплив на організм господаря. Ці метаболіти пов'язані зі специфічною кишковою мікробіотою. До найвідоміших на сьогодні кишкових метаболітів належать КЛЖК — ацетат, бутират

і пропіонат, які утворюються кишковою мікробіотою внаслідок ферментування неперетравлюваних харчових компонентів, таких як складні вуглеводи (клітковина) [4]. Крім того, як показано в деяких клінічних дослідженнях, саме споживання достатньої кількості клітковини сприяє розширенню класу мікроорганізмів, здатних виробляти КЛЖК, а також підвищує толерантність до глюкози в пацієнтів із ЦД 2-го типу [40]. Деякі дослідження, що проводилися в популяції дорослих людей з надмірною масою тіла та ожирінням, показали, що додавання інуліну (клітковини з високим вмістом ферментованої клітковини) до харчового раціону не лише поліпшує чутливість до дії ендогенного інсуліну, але й сприяє зниженню ІЛ-8 [6], що свідчить про сприятливий вплив дієти, збагаченої клітковиною, на параметри запалення.

Так, в одному з досліджень щодо вивчення стану мікробіоти при ЦД 2-го типу показано, що знижена кількість протизапальних бактерій, зокрема таких як *F. prausnitzii*, пов'язана з порушенням продукції КЛЖК мікробіоти кишечника [27]. Відомо, що саме КЛЖК, які є результатом мікробної деградації харчових волокон, чинять сприятливий вплив на метаболізм господаря. Дослідниками сформульовано припущення, що одним із патогенетичних механізмів розвитку ЦД 2-го типу може бути як знижене виробництво, так і зменшення поглинання КЛЖК, зокрема бутирату, який має високу протизапальну активність [31]. Однак вагомої доказової бази даної концепції на сьогодні немає. Водночас проведене нещодавно інше дослідження також виявило причинно-наслідковий зв'язок між збільшеним продукуванням бутирату та підвищеною чутливістю до інсуліну в осіб із метаболічними порушеннями у вигляді інсулінорезистентності [29].

На сучасному етапі проводяться численні дослідження, присвячені вивченню окремих штамів пробіотичних культур, що володіють вираженими імуномодулюючими та метаболічними властивостями. На сьогодні існують дані, які доводять, що бактерії *Lactobacillus*, *Streptococcus* і *Bifidobacterium* здатні чинити протективний вплив на розвиток метаболічних захворювань у людській популяції [13]. З 1963 р. з'являється безліч наукових публікацій щодо широкого використання в азійській популяції (Японія, Корея та Китай) грам-

позитивних анаеробних бацил *Clostridium butyricum* у пацієнтів із захворюваннями імунної системи. Існують також дослідження, які показують, що пробіотики штаму *Clostridium butyricum* – бактерії, що продукують бутират, зменшували накопичення ліпідних крапель у гепатоцитах при жировій дегенерації печінки, знижують інсулінорезистентність та рівень ліпідів та ендотоксинів у печінкових клітинах [2]. За результатами досліджень доведено, що штам культур *Clostridium butyricum*, які активно синтезують бутират, чинить виражений терапевтичний вплив на початкові прояви ожиріння, викликаного дієтою з високим вмістом жирів, і має терапевтичний вплив на стан інсулінорезистентності в експериментальних моделях тварин [22].

Подібні дослідження проводилися в різні роки також у дитячій популяції і показали позитивні результати. Так, у клінічному дослідженні, у якому брали участь діти та підлітки з ожирінням на тлі застосування симбіотичного комплексу, що складався з кількох штамів пробіотиків, у пацієнтів відмічалася достовірне зниження індексу маси тіла (ІМТ) порівняно з контрольною групою, крім того, спостерігалися ознаки зменшення запалення (зниження рівнів ІЛ-6 і TNF α), поліпшення чутливості тканин до інсуліну та кардіопротекторний ефект шляхом корекції ліпідного профілю крові [17,28]. Група японських вчених провела відкрите проспективне дослідження з вивчення впливу напоїв, що містять штам *Lactobacillus casei Shirota* (LcS) на стан здоров'я дітей з ожирінням. Через 6 місяців застосування молочних продуктів, що містили цей пробіотичний штам, відмічалася достовірне зниження маси тіла та підвищення антиатерогенної фракції ліпопротеїдів у дітей з ожирінням порівняно з групою пацієнтів, де проводилися лише дієтичні інтервенції та дозовані фізичні навантаження [24]. А за результатами потрійного сліпого клінічного дослідження, опублікованими групою авторів у 2017 р., застосування мультипробіотичного штаму в комплексній терапії ожиріння в дітей дало змогу не тільки достовірно знизити ІМТ, але й поліпшити ліпідний спектр крові та структурно-функціональний стан печінки [8]. Важливо, що практично у всіх випадках кращі результати відмічалися на тлі застосування мультипробіотичних штамів культур.

Проведене нами власне дослідження складалося з кількох етапів. Першим етапом став ретельний збір скарг у дітей з ожирінням та порівняння цих скарг до та після курсу лікування. Адже відомо, що ожиріння зазвичай сприймається, як пацієнтами, так і їхніми батьками, більше як естетична, а не медична проблема, крім того, це захворювання не має специфічних клінічних проявів. Наступним важливим етапом нашої роботи був аналіз лабораторних показників, що свідчать про порушення вуглеводного та ліпідного обміну як основних критеріїв сформованого МС. І завершальним окремим етапом нашого дослідження стало вивчення структурно-функціонального стану печінки в дітей з ожирінням, адже саме печінка є одним із внутрішніх органів, які передусім реагують на метаболічні порушення в організмі, а також безпосередньо залучені до формування метаболічного симптомокомплексу.

Оцінюючи клінічну симптоматику захворювання, слід зазначити, що скарги всіх дітей були практично однаковими, не мали специфічності й були пов'язані більше зі змінами, викликаними супутньою патологією ШКТ і серцево-судинної системи. Найчастіше діти з ожирінням висловлювали скарги на головний біль (36% дівчат і майже 60% хлопчиків), на тлі якого досить часто реєструвалося підвищення артеріального тиску, а 12 (30%) дітей підліткового віку (переважно хлопчики) перебували під наглядом у дитячого кардіолога з діагнозом «Артеріальна гіпертензія» та отримували відповідну протокольну терапію. Практично кожна друга дитина з ожирінням мала скарги на підвищену втомлюваність, слабкість, пітливість і розлади пам'яті та уваги, що створювало певні труднощі під час шкільного навчання, а більш ніж половина обстежуваних дітей мали скарги на підвищення апетиту, яке досить складно було контролювати. Не менш рідкісною була клінічна симптоматика з боку органів ШКТ в обстежуваних дітей. У пацієнтів основної групи найчастіше відмічалися скарги, які є проявом диспепсичного синдрому, зокрема, нудота, відчуття тяжкості та переповнення після вживання їжі, печія, відрижка повітрям та неприємний запах із ротової порожнини, що є найчастішими проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби як однієї з коморбідних патологій у дітей з ожирінням. Слід зазначити, що переважна

Таблиця 1

Динаміка основних клінічних симптомів у дітей з ожирінням в процесі лікування

Симптоми	До лікування	Після лікування	χ^2 , df=1	p
	абс. (%)	абс. (%)		
<i>Астено-вегетативний синдром</i>				
Втомлюваність	28 (70)	16 (40)	6,11	0,013
Слабкість	22 (55)	8 (20)	9,01	0,003
Порушення пам'яті та уваги	16 (40)	11 (28)	0,89	0,344
<i>Больовий синдром</i>				
Головний біль	28 (70)	16 (40)	6,11	0,013
Абдомінальний біль	23 (58)	8 (20)	10,32	0,001
<i>Диспептичний синдром</i>				
Підвищення апетиту	34 (85)	16 (40)	8,23	0,004
Нудота	16 (40)	7 (18)	2,92	0,088
Метеоризм	32 (80)	12 (30)	11,32	0,001
Схильність до закрепів	24 (60)	9 (23)	10,11	0,001
Відчуття тяжкості та переповнення після вживання їжі	18 (45)	7 (18)	5,82	0,016

більшість дітей основної групи мала скарги на постійний метеоризм (80% пацієнтів), який часто супроводжувався гострим переймоподібним абдомінальним болем, і часті закрепи (60% дітей), що можна було пояснити як погрішностями в харчуванні, так і синдромом хронічної мезентеріальної ішемії, який також властивий дітям із вираженим ожирінням, особливо за вісцеральним типом і, безперечно, може бути проявом наявного кишкового дисбіозу.

Після закінчення лікування відмічалася виражена регресія клінічної симптоматики (табл. 1). Одним із найважливіших показників позитивної динаміки було поліпшення самопочуття дітей, що відобразалося в достовірному зниженні таких скарг, як виражена слабкість та втомлюваність ($p < 0,05$). Скарги на головний біль і підвищення артеріального тиску все ще відмічалися у 16 (40%) обстежуваних дітей, проте на початку терапії турбували більше половини дітей з діагностованим ожирінням. Але найбільш виражені позитивні зміни в пацієнтів основної групи виявлялися з боку ШКТ. Зокрема, відмічалася тенденція до зниження в дітей такого суб'єктивного відчуття, як нудота, що турбувала їх переважно після вживання їжі, та достовірне зниження частоти таких проявів, як відчуття тяжкості та переповнення в епігастрії, а також абдомінальний біль ($p < 0,01$). Серед інших диспептичних проявів, які достовірно зменшилися на тлі лікування з додаванням синбіотичного комплексу, самі пацієнти окремо відзначили метеоризм і схильність до закрепів, які під час першого опитування турбували велику частку пацієнтів з ожирінням — 80%

і 60% дітей відповідно. Необхідно зазначити, що тенденцію до нормалізації частоти випорожнень, а відповідно, зниження абдомінального болю та метеоризму, які є частими проявами закрепів у дитячому віці, відзначили більшість пацієнтів з ожирінням, при цьому вони не отримували в терапії жодних послаблюючих препаратів.

Під час дослідження ліпідотранспортної системи крові в обстежуваних дітей спостерігалася досить висока частота порушень практично всіх основних показників ліпідного обміну в дітей з ожирінням. Середні показники загального холестерину хоч і були в межах норми, але достовірно відрізнялися від аналогічних показників у дітей з нормальною масою тіла (табл. 2). Слід зазначити, що практично 20,5% пацієнтів основної групи мали показники рівня ЗХС, які перевищували гранично допустиму вікову норму ($\geq 5,2$ ммоль/л). Також пацієнти основної групи мали високий середній показник рівнів ТГ (оптимальний рівень — до 1,3 ммоль/л) і гранично високий середній рівень ЛПНЩ ($2,9 \pm 0,11$ ммоль/л) при одночасному відносному зниженні основної антиатерогенної фракції ЛПВЩ, що відобразало проатерогенну спрямованість ліпідного спектра крові в дітей з діагностованим ожирінням. Слід окремо зазначити, що практично всі показники ліпідного спектра крові в пацієнтів основної групи мали достовірні негативні відмінності порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Порівняння основних показників ліпідного профілю крові в дітей з ожирінням до та після лікування виявило позитивну динаміку в корекції дисліпідемії. Зокрема, відмічалася тенденція до зниження або ж достовір-

Таблиця 2

Основні показники вуглеводного та ліпідного обмінів в обстежуваних дітей

Показник	Основна група		Група порівняння (контролю)
	до лікування	після лікування	
ЗХ, ммоль/л	4,76±0,10#	4,53±0,087	4,34±0,13
ТГ, ммоль/л	1,6±0,13**	1,13±0,067	0,73±0,02
ЛПНЩ, ммоль/л	2,9±0,11#	2,64±0,09	1,9±0,07
ЛПВЩ, ммоль/л	1,18±0,57**	1,34±0,04	1,47±0,03
КА, Од	3,32±0,22**	2,4±0,13	1,6±0,09
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	4,66±0,15	4,34±0,09	4,25±0,18
ІРІ, мкОд/мл	16,9±1,55**	12,2±0,89	10,05±0,83
НОМА-ІР	3,84±0,41**	2,35±0,19	1,9±0,10

Примітки: * — достовірність різниці відносно показників до та після лікування в дитій основній групі ($p < 0,05$); # — достовірність різниці відносно показників групи порівняння ($p < 0,05$).

не зниження практично всіх проатерогенних показників ліпідного спектра крові (табл. 2), при цьому важливим є достовірне зниження середнього показника ТГ до фізіологічної норми та майже в 1,5 раза нижчий за попереднє значення коефіцієнт атерогенності — 2,4 Од проти 3,32 Од на початку дослідження відповідно ($p < 0,05$).

Моніторинг стану вуглеводного обміну показав, що вміст глюкози натщесерце був на граничній межі норми практично у всіх обстежуваних основної групи (82,5%), проте не мав достовірних відмінностей з групою контролю, тільки 5 пацієнтів мали збільшення рівня глікемії натщесерце вище 5,6 ммоль/л, а у 2 дітей було діагностовано ЦД 2-го типу. Дещо інші результати відмічалися щодо рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ), підвищений вміст якого, так звана гіперінсулінемія (згідно з рекомендаціями Американської кардіологічної асоціації, пограничним вже вважається рівень ІРІ в межах 15–20 мкОд/мл), як один із типових проявів МС, фіксувалися майже у чверті обстежених пацієнтів із діагностованим ожирінням — 9 (22,5%) дітей. Відповідно, майже вдвічі достовірно вищим порівняно з групою контролю в дітей з ожирінням виявився і середній показник індексу НОМА (3,84 Од проти 1,9 Од, $p < 0,05$), що відображає вже сформований стан інсулінорезистентності та є вагомим предиктором розвитку ЦД 2-го типу в цієї категорії пацієнтів у майбутньому. На тлі проведеної комплексної терапії та дієтичних інтервенцій відмічалось достовірне зниження рівнів ІРІ та індексу НОМА в переважній більшості дітей основної групи (табл. 2).

Відомо, що у формуванні метаболічного симптомокомплексу в дітей з ожирінням безпосередню участь бере печінка [1], саме тому наступним важливим етапом нашого

дослідження стало визначення основних показників структурно-функціонального стану печінки. Аналіз показників гепатограми в дітей з ожирінням на початку дослідження показав достовірне підвищення середнього рівня печінкових трансаміназ порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (середній рівень аланінамінотрансферази (АлАт) становив 42,4±3,8 Од/л проти 19,7±2,6 Од/л, а середній рівень аспартатамінотрансферази — 47,9±4,8 Од/л проти 23,1±3,2 Од/л відповідно, $p < 0,05$). Слід зазначити, що підвищення рівня АлАт понад граничну норму (рекомендовані на сьогодні верхні межі нормативних значень становлять 22 Од/л для дівчаток та 26 Од/л для хлопчиків) відмічалось практично в третини обстежених пацієнтів — 14 (35%) дітей та вже потребувало, згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями, негайних терапевтичних інтервенцій з метою попередження розвитку метаболічної патології печінки, асоційованої з ожирінням. При цьому в усіх пацієнтів групи контролю з нормальною масою тіла показники рівня печінкових трансаміназ вкладалися в рекомендовану вікову норму. Усі інші показники біохімічного аналізу крові в обстежуваних пацієнтів обох груп були на межі фізіологічних значень і не мали достовірних відмінностей ($p \geq 0,05$). За даними трансабдомінальної сонографії печінки, практично у 85% пацієнтів основної групи відмічалась неоднорідність структури печінки, при цьому майже в третини (35%) обстежених виявлялися ознаки стеатогепатозу, які описувались у вигляді дифузної дрібновогнищевої неоднорідності печінкової тканини, гіперехогенності паренхіми та нечіткості судинного малюнка. Невиражена гепатомегалія спостерігалась тільки в трьох пацієнтів основної групи. Слід зазначити, що прояви стеатогепатозу чітко корелювали з підвищен-

ням рівня печінкових трансаміназ, особливо АлАт, та відмічалися переважно в пацієнтів із вираженим ожирінням при ІМТ \geq 97 перцентилля. Аналіз динаміки параметрів біохімічного аналізу крові після завершення курсу терапії та спостереження показав тенденцію до зниження показників печінкових трансаміназ, особливо рівня АлАт (з $42,4\pm 3,8$ Од/л до $34,2\pm 2,57$ Од/л) навіть без призначення гепатопротекторів, що може свідчити про досить високу ефективність дієтичних інтервенцій у комплексі з корекцією кишкової мікробіоти за умови дотримання комплаєнсу між лікарем і пацієнтом.

Висновки

Підсумовуючи дані огляду літератури, можна стверджувати, що хронічне запалення в осіб з ожирінням може виступати вагомим тригером порушень основних метаболічних процесів і призводити до розвитку таких метаболічно асоційованих патологій, як ЦД 2-го типу, дисліпідемія, атеросклероз, метаболічно асоційована жирова хвороба печінки тощо. З огляду на результати оприлюднених на сьогодні досліджень з'являється все більше доказів того, що кишкова мікробіота відіграє важливу та безпосередню роль у формуванні метаболічних порушень, шляхом модуляції запального процесу, як власним складом, так і своїми метаболітами. Багато сучасних досліджень, присвячених аналізу взаємозв'язків між кишковою мікробіотою та різноманітними інфекційними й неінфекційними захворюваннями, у тому числі ожиріння, визначають стан мікробіому не лише як вірогідного маркера розвитку певної патології, але й розглядають його як терапевтичну мішень.

Ожиріння в дитячому віці є вагомим предиктором розвитку коморбідної патології ШКТ, серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату та інших органів і систем, що значно погіршує якість життя дитини. Результати проведеного нами дослідження також свідчать про досить високу частоту порушень структурно-функціонального стану печінки в дітей з ожирінням, що зумовлює необхідність своєчасної превентивної терапії та постійного моніторингу за її станом. Отже, підхід до терапії ожиріння та асоційованих з ним метаболічних порушень у педіатричній практиці має бути комплексним, з урахуванням корекції проявів супутньої патології. За результатами власного дослідження, призначення в комплексній терапії ожиріння синбіотичного комплексу для поліпшення стану кишкової мікрофлори не лише усуває диспепсичні прояви з боку ШКТ, які є досить частими в цієї категорії пацієнтів, але й здатне додатково позитивно впливати на основні показники метаболічного профілю в організмі дитини, тим самим профілактуючи розвиток і подальше прогресування асоційованих з ожирінням патологій.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення взаємозв'язку між станом кишкового мікробіому та розвитком метаболічно асоційованих захворювань у дітей на сучасному етапі є відносно новим, досить суперечливим, проте дуже перспективним науковим напрямом, але потребує низки подальших досліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів:

Крючко Тетяна Олександрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-64-91. <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>.

Пода Ольга Анатоліївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-64-91; <https://orcid.org/0000-0002-2314-8628>.

Несіна Інна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-64-91; <https://orcid.org/0000-0003-1514-2434>.

Коленко Ірина Олексіївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Полтавського ДМУ. Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-64-91; <https://orcid.org/0000-0003-2124-4509>.

Черевко Ірина Григорівна — к.мед.н., зав. відділенням ендокринних та орфанних захворювань КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради». Адреса: м. Полтава, вул. О. Бідного, 2; тел.: (0532) 60-64-91.

Стаття надійшла до редакції 02.07.2022 р., прийнята до друку 03.09.2022 р.

САНТІЖЕН®

САШЕ

НАДІЙНИЙ ПОМІЧНИК ПРИ ДИСБАКТЕРІОЗІ



Комплекс
S. faecalis,
C. butyricum,
B. mesentericus
розроблено
в Японії³



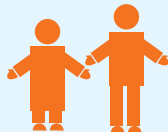
- ЕФЕКТИВНИЙ:** ПІДТРИМУЄ ЗДОРОВИЙ БАЛАНС МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА¹
- ШВИДКИЙ:** ПОЧИНАЄ ПРАЦЮВАТИ ВЖЕ ЧЕРЕЗ 4 ГОДИНИ ПІСЛЯ ПЕРШОГО ПРИЙОМУ²
- ТРИВАЛИЙ:** ДІЯ ТРИВАЄ ЩЕ 7 ДНІВ ПІСЛЯ ОСТАНЬОГО ПРИЙОМУ КОМПЛЕКСУ²



Дітям
від 3-х до 6 років



1 саше
на день



Дітям
від 6 до 12 років



2 саше
на день



Дітям від 12 років
та дорослим



3-4 саше
на день

Література: 1. Інструкція для застосування Сантіжен саше; 2. Савустьяненко А.В. Применение пробиотика Lactobacillus sporogenes (Bacillus coagulans) в клинической практике вра врача// Новости медицины и фармации. - №8(362). - 2011.; 3. TOA PHARMACEUTICAL CO., LTD – BIO-THREE