



# Нарушения спектра короткоцепочечных жирных кислот у детей с ожирением и их коррекция с помощью нормофлорина-Д

**Т.А. Бокова, Н.И. Урсова, М.Д. Ардатская**

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Учебно-научный центр МЦ УДП РФ, Москва

## Spectrum infringements of short-chain fatty acids in children with obesity and its treatment using Normoflorine-D

**Т.А. Бокова, Н.И. Урсова, М.Д. Ардатская**

МОНИКИ after Vladimirskiy, Scientific Administrative Center of President of the Russian Federation, Moscow

В статье рассматривается роль короткоцепочечных жирных кислот в нормальном функционировании ЖКТ. Изучена эффективность комбинированного препарата Нормофлорин-Д как средства нормализации углеводного и липидного обмена у детей с ожирением.

**Ключевые слова:** дети, ожирение, короткоцепочечные жирные кислоты

The article describes the role of short-chain fatty acids in normal functioning of gastrointestinal tract. The efficiency of combined drug Normoflorine-D as means of normalization of carbohydrate and lipid metabolism in children with obesity is proved.

**Key words:** children, obesity, short-chain fatty acids

Vestn Pediatr Farmacol Nutrits 2008; 2: 21–23

Изменения образа жизни и питания современного человека являются факторами развития новой проблемы – ожирения, признанного ВОЗ неинфекционной эпидемией 21 века. Социальная значимость этой патологии обусловлена ростом заболеваемости, хроническим течением и высокой частотой осложнений.

В настоящее время в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% детского населения страдает ожирением. По некоторым данным, в Российской Федерации ожирение выявлено у 5,5% детей, проживающих в сельской местности и у 8,5% – в городской [1].

В последние годы установлена четкая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена с гастроэнтерологическими заболеваниями [2–6]. Дисфункция гипоталамуса, и, в частности, вегетативной нервной системы, способствует нарушению перистальтики и тонуса гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, гиперпродукции гастрина и соляной кислоты. Избыточная активация липидной триады и катехоламинового звена, а также гиперсекреция глюкагона, кортизола и паратгормона приводят к прогрессированию этих нарушений.

Бокова Татьяна Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Адрес для корреспонденции:  
Москва, ул. Щепкина, 61/2  
Тел. +7(495)681-25-98  
e-mail: nikdem2005@mail.ru

что проявляется снижением резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника, повреждением паренхимы поджелудочной железы и печени.

Генерализованная активация синтеза нуклеиновых кислот и белка индуцирует нарушение процессов обновления, прежде всего в тканях с высокой интенсивностью процессов пролиферации дифференциации и апоптоза, к которым относится эпителий желудочно-кишечного тракта.

Нарушение обмена веществ в организме может поддерживаться недостаточной гомеостатической функцией индигенной микрофлоры в результате формирования дисбиоза кишечника. Установлено, что между микрофлорой и макроорганизмом происходит обмен низкомолекулярными метаболитами, к которым относятся короткоцепочечные жирные кислоты и их соли. Они выполняют в организме важные функции: предупреждают опухолевую трансформацию колоноцитов, участвуют в поставке субстратов липо- и глюконеогенеза, влияют на уровень некоторых гормонов гипофиза, регулируют детоксикационную функцию печени, участвуют в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, регулируют моторику гладкой мускулатуры, являются основными источниками энергообеспечения эпителия, стимулируют его пролиферацию и пр. [2, 5, 7].

Короткоцепочечные жирные кислоты образуются в толстой кишке сахаролитической микрофлорой (бактериоидами, бифидо-, фузобактериями, пептострептококками, клостридиями и др.) в процессе

микробного пищеварения. Неразветвленные короткоцепочечные жирные кислоты – уксусная (С2), пропионовая (С3), масляная (С4), валериановая (С5) – образуются при анаэробном брожении углеводов, основным субстратом для которого являются пищевые волокна и слизь. Образование развитвленных кислот, изомасляной (iC4) и изовалериановой (iC5), способствует метаболизация белков, в частности валина и лейцина. Эффекты короткоцепочечных жирных кислот концентрационно зависимы. Их гиперпродукция так же, как и их недостаток может отрицательно влиять на макроорганизм.

Для изучения метаболитов микрофлоры в различных биологических субстратах в настоящее время разработан метод газожидкостной хроматографии. Метод отличается высокой точностью и чувствительностью, низкой себестоимостью и быстрой получения результатов (30–40 мин), и, что особенно важно в педиатрии, неинвазивностью.

**Материалы и методы:** проведено исследование метаболитного спектра кала у 40 детей в возрасте от 8 до 16 лет с различной формой и степенью ожирения. Всем больным проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования по стандартным методикам, определение уровня короткоцепочечных жирных кислот – методом газожидкостной хроматографии.

**Результаты:** у большинства детей (79%) имелась различная патология органов пищеварения. Практически у всех выявлены реактивные изменения поджелудочной железы, у 2/3 детей – жировой гепатоз, у 1/3 – нарушение функции желчного пузыря и желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, функциональные нарушения билиарного тракта, аномалии развития желчного пузыря). У каждого пятого ребенка диагностированы воспалительные и функциональные изменения желудка и 12-перстной кишки. Сочетанное поражение желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта имели 25% детей.

Особенности липидного спектра крови характеризовались повышением уровня общего холестерина (32%), повышением липопротеидов низкой плотности (12%) и триглицеридов (5%), снижением уровня липопротеидов высокой плотности (4%) и повышением коэффициента атерогенности (12%).

Изменения углеводного обмена проявлялись в виде повышения уровня глюкозы (12%) и инсулина (18%) натощак, нарушением толерантности к глюкозе (10%).

Результаты копрологического исследования свидетельствовали о замедленном опорожнении толстой кишки (32%), обнаруживался нейтральный жир (27%) и соли жирных кислот (18%) в большом количестве.

У всех детей выявлены нарушения в спектре короткоцепочечных жирных кислот (таблица).

**Показатели метаболической активности кишечной микрофлоры у детей с ожирением**

	<b>Норма</b>	<b>Группа</b>
Сумма (С2–С6) мг/г	10,51±2,50	9,376±2,2*
С2 (ед)	0,634±0,004	0,59±0,012*
С3 (ед)	0,189±0,001	0,196±0,012
С4 (ед)	0,176±0,004	0,178±0,012
ИзоСП (ед)	0,059±0,0015	0,049±0,012*
ИзоСП\СП (ед)	0,430±0,14	0,25±0,13*
Анаэробный индекс (ед)	-0,576±0,1	-0,719±0,1

Примечание: Mm, \*p<0,05.

Отмечается достоверное снижение общего уровня короткоцепочечных жирных кислот до 9,37±2,2 мг/г. В профиле С2–С4 уменьшено относительное содержание уксусной кислоты (С2) ( $p<0,05$ ) при повышенном содержании пропионовой (С3) и масляной (С4) кислот. Это свидетельствует как о нарушении утилизации данных кислот колоноцитами, так и об изменении численности и активности аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов (снижение метаболической активности основных продуцентов уксусной кислоты – бифидо- и лактобактерий и активизации условно-патогенных штаммов).

Показатель анаэробного индекса, позволяющего судить о степени анаэробиоза, составил в среднем – 0,719±0,1 ед. Известно, что при смещении анаэробного индекса в сторону более отрицательных значений повышается активность факультативных анаэробов (бактероидов, пропионибактерий, клоstrидий, эубактерий, фузобактерий и др.), что отображается и на профиле С2–С4 кислот.

Установлено, что кишечная микрофлора участвует в биотрансформации желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов в различные метаболиты в процессе энтерогепатической циркуляции. Кроме того, она способна непосредственно воздействовать на ферментные системы клеток человека, которые синтезируют эндогенный холестерин. Увеличение количества анаэробных бактерий у детей с ожирением может приводить к повышению дегидроксилирования желчных кислот, усилинию секреции холестерина печенью и более интенсивному его всасыванию за счёт замедления транзита по кишечнику.

Прогрессированию нарушений липидного обмена также способствует снижение уровня бифидобактерий, которые ингибируют активность ГМК-КоА-редуктазы и уменьшают выход холестерина из гепатоцитов.

Выявлено снижение относительного содержания изокислот и соотношения изокислот к кислотам ( $p<0,05$ ). Это может свидетельствовать не только о ферментативной недостаточности ЖКТ, снижении интегральной протеолитической активности микрофлоры, но и о возможном дисбалансе амино-

кислот в организме (в частности о дефиците валина и лейцина).

Полученные результаты исследования дают дополнительную информацию о роли дисбиотических нарушений в развитии ожирения у детей и свидетельствуют о необходимости использования в лечении средств, оказывающих влияние на микробиоценоз кишечника, а также препаратов на основе аминокислотных комплексов. В своей работе мы использовали Нормофлорин-Д.

Нормофлорин-Д – жидкий синбиотический комплекс на основе молочного гидролизата, отличающиеся трехкомпонентным составом:

- несколько пробиотических штаммов, находящихся в симбионтных отношениях: лактобактерии (*L.casei* 10<sup>9</sup> КОЕ/мл) и бифидобактерии (*B.bifidum, B.longum* 10<sup>8</sup> КОЕ/мл). Данные штаммы облигатной микрофлоры усиливают действие друг друга, кроме того при их сочетании повышается способность адгезироваться к кишечному эпителию, что в конечном итоге усиливает барьерные функции кишечного эпителия.

Рациональная комбинация штаммов бифидобактерии позволяет применять нормофлорин-д в разных возрастных группах.

Известно, что *B.longum* наиболее жизнеспособные из бифидобактерий, обладают высокой устойчивостью к действию желудочного сока и желчи.

*L.casei* обладает широким спектром противомикробного действия, уменьшает аллергическую настороженность, способствуя переключению иммунного ответа с Th2 на Th 1.

- пребиотик лактит с низким гликемическим индексом, т.е. низкой скоростью всасывания; который обеспечивает метаболическую активность микрофлоры.

- метаболиты нормальной микрофлоры кишечника (уксусная, молочная, пропионовая, янтарная и масляная кислоты). Известно, что пропионовая кислота является одним из промежуточных субстратов окисления жирных кислот и служит субстратом для образования в печени коэнзимов, обладающих регуляторными функциями в углеводном и липидном обменах.

Метаболитный состав препарата также представлен незаменимыми аминокислотами, витаминно-минеральным комплексом и микроэлементами.

13 детей 9–16 лет с различной формой и степенью ожирения в течение 1 месяца получали Нормофлорин-Д по 1 ст.л. 3 раза в день наряду с индивидуальной гипокалорийной диетотерапией, гепатопротектором (Гепабене).

Полученные данные свидетельствовали о тенденции к нормализации показателей липидного и углеводного обмена на фоне проводимой терапии. Отмечалось снижение уровня общего холестерина (4,3±0,24 до лечения и 3,92±0,38ммоль/л после лечения) и триглицеридов (1,6±0,35 и 1,2±0,16 ммоль/л до и после лечения соответственно).

Уменьшилась инсулинорезистентность (индекс НОМА 2,98±1,19 и 1,7±0,14 до и после лечения соответственно), снизился уровень инсулина (97,4±41,6 и 74,98±36,3 пмоль/л). С-пептида (2,4±0,57 и 2,04±0,53 нг/мл) и глюкозы в крови (5,02±0,32 и 5,0±0,3 ммоль/л до и после лечения соответственно).

На фоне лечения отмечалось повышение численности и активности молочнокислой флоры, снижение метаболической активности факультативной флоры и остаточных аэробных микроорганизмов, тенденция к восстановлению окислительно-восстановительного потенциала внутривесicularной кишечной среды. Выявлялось повышение общего уровня короткоцепочечных жирных кислот (5,1±0,4 и 5,9±1,08 мг/г до и после лечения соответственно), уксусной кислоты (C2) (2,31±0,21 и 2,83±0,45 мг/г до и после лечения соответственно). Анаэробный индекс смешался в сторону нормальных значений (-с -0,95±0,17 ед. до лечения до -0,83±0,13 ед. после лечения). Имелась тенденция к нормализации абсолютного содержания пропионовой (C3) (0,85±0,17 и 1,09±0,23 мг/г до и после лечения соответственно при норме 1,79±0,95 мг/г) и масляной (C4) кислот (1,16±0,21 и 1,3±0,36 мг/мл до и после лечения соответственно при норме 1,75±0,85 мг/г). Повысился показатель соотношения изокислот к короткоцепочечным жирным кислотам (0,3±0,78 и 0,35±0,01 ед. до и после лечения соответственно), что свидетельствовало о восстановлении приэпителиального гликокаликского слоя защиты, в частности, за счет восполнения дефицита субстрата (аминокислот).

Таким образом, включение синбиотического комплекса в терапию детей с ожирением целесообразно и патогенетически обосновано. Это позволяет нормализовать качественный и количественный состав и улучшить метаболическую активность индигенной микрофлоры, снизить активность условно-патогенных микроорганизмов, а также компенсировать возможный дисбаланс аминокислот в организме и способствовать нормализации углеводного и липидного обмена.

## Литература

1. Ожирение. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. – М. Медицинское информационное агентство. 2004. 449 с.
2. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 2003.. 45 с.
3. Новикова В.П., Комиссарова М.Ю. и др. Дислипидемия у детей и подростков с хроническим гастроудоденитом Terra medica nova. 2007.№2, с. 36–39.
4. Успенский Ю.П. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения. Клиническое питание. 2004. №1, с. 23–28.
5. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2.– М. Гранть, 1998.
6. Язвенная болезнь и метаболический синдром. Учебное пособие – С-Петербург. 2006, 30 с.
7. Урсова.Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей. – М.,2006.–240 с.

Поступила 18.02.08