

В. І. Величко

РОЗВИТОК ПОРУШЕННЯ МІСЦЕВОГО НЕСПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА І ОЖИРІННЯМ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Мікробіота кишечника відіграє важливу роль у формуванні здоров'я та розвитку хвороби людини, особливо дитини, що росте і формується. Кишкова мікробіота — це «мікробний орган», який знаходиться всередині кишечника. Дані наукових досліджень за останні роки дозволяють припустити, що модуляції кишкової мікробіоти впливають на обмін речовин і нагромадження енергії в організмі людини [1; 2]. Вона може мати більш важливе значення у підтримці здоров'я людини, ніж вважалось раніше. Останнім часом дослідники надають нові докази того, що причини збільшення поширеності ожиріння не можуть критися виключно у змінах у гені людини, залежати від певних харчових звичок або зниження фізичної активності в повсякденному житті [3; 4]. Механізм ожиріння, який виникає внаслідок дисбіотичних зрушень, запропоновано розглядати як результат особливого мікробного сигналу, що пригнічує фактор FIAF (fasting-induced adipose factor) організму людини і призводить до збільшення синтезу та нагромадження жирової маси.

Отже, сьогодні запропонована схема, у якій асоціації деяких видів мікрофлори можуть сприяти подальшому ожирінню, утворюючи нові комплекси з тригліцеридів, одержувані внаслідок бродіння продуктів рослинного походження в кишечнику [2]. Наприклад, дове-

дено, що після застосування в процесі лікування антибіотиків, які впливають на хелікобактер пілорі, у пацієнтів виявлено значне збільшення індексу маси тіла (ІМТ) і жирової маси, а також чимале зниження показників циркулюючих рівнів греліну і збільшення рівня лептину [5–7].

Експериментальні дослідження також показують, що зміни в кишковій мікрофлорі призводять до нагромадження енергії та, як наслідок, — до ожиріння. Крім того, зміни кишкової мікрофлори у дітей з високим ризиком розвитку алергії теж становлять чималий ризик набуття маси тіла.

Діти, колонізовані золотистим стафілококом протягом перших місяців життя, зазнають його тривалого впливу на організм. Чимало цих штамів виробляють токсини, які можуть стати суперантигенами, що мають прозапальний потенціал [8]. Недавнє дослідження показало сильний специфічний зв'язок між ранньою кишковою колонізацією золотистого стафілокока і збільшенням циркулюючих розчинних CD14 — маркерів системного запалення [9–11].

Таким чином, припускається, що золотистий стафілокок може бути тригером низькосортних запалень, що, у свою чергу, сприяють розвитку ожиріння.

Вивчення та розуміння цих механізмів дії може стати підґрунтям нового напрямку в боротьбі з ожирінням. Скомпоновані разом активний спосіб життя та якісні витрати енергії з модифікацією мікрофлори

кишечнику у дітей можуть започаткувати нову стратегію профілактики та лікування ожиріння.

Мета дослідження — визначити наявність порушень місцевої неспецифічної реактивності ротової порожнини за результатами дослідження активності лізоциму й уреазини як опосередкованих факторів дисбіотичних порушень шлунково-кишкового тракту у дітей з надмірною масою тіла (НМТ) та ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

Було досліджено 60 дітей віком від 6 до 11 років (хлопчиків — 28, дівчаток — 32). Усі діти були розділені на три групи: 1-ша — контроль (15 дітей) — з нормальною масою тіла, ІМТ = $(15,97 \pm 0,96)$ кг/м²; 2-га (20 дітей) — з НМТ, ІМТ = $(18,98 \pm 1,18)$ кг/м²; 3-тя (25 дітей) — з ожирінням, ІМТ = $(25,12 \pm 2,73)$ кг/м².

Фізичний розвиток дітей 2-ї та 3-ї груп за зростом був середнього ступеня у 37 (82,2 %) осіб, прискорення темпів фізичного розвитку спостерігалось у 8 (17,78 %) пацієнтів. У всіх дітей відзначався надмірний розвиток підшкірно-жирової клітковини.

При аналізі клінічних даних було встановлено, що тільки 12 (26,67 %) дітей з НМТ та ожирінням не висловлювали ніяких скарг при обстеженні. Найбільш типові скарги дітей віком 6–11 років 2-ї та 3-ї груп (33 дитини — 73,33 %) представлені в табл. 1.

При огляді шкірних покривів патологічних змін зареєстро-



Таблиця 1
**Основні скарги дітей
 з надмірною масою тіла
 й ожирінням віком 6–11 років**

Скарга	Кількість дітей, абс. (%)
Головний біль	35 (71,11)
Невгамовний голод	27 (60,00)
Прогресуюче набування маси	29 (64,44)
Дратівливість	28 (62,22)
Біль у животі	34 (75,56)
Слабкість, швидка стомлюваність, задишка при фізичному навантаженні	23 (51,11)
Підвищене потовиділення	19 (42,22)
Підвищення АТ	3 (6,67)
Напади голоду вночі	12 (26,67)
Спрага	8 (17,76)
Субфебрильна температура	2 (4,45)
Носові кровотечі	4 (8,89)
Болі у ногах	3 (6,67)

вано не було. Хибна гінекомастія виявлена у 7 (15,56 %) дітей. Даних про органічну патологію, порушення функції дихальної системи у вигляді задишки, апное в обстежуваних дітей не було. При дослідженні серцево-судинної системи у 21 (46,67 %) дитини з вираженим ожирінням була зафіксована приглушеність тонів, у 14 (31,11 %) дітей вислуховувався систолічний шум функціонального характеру в точці Боткіна. Артеріальний тиск (АТ) у 39 (86,67 %) пацієнтів цих груп був у межах 25–75-го центиля, у 3 (6,67 %) — відзначалася тенденція до гіпотонії, у 3 (6,67 %) — до гіпертонії. Середні показники систолічного тиску сягали (105,7±9,7) мм рт. ст., діастолічного — (66,0±4,9) мм рт. ст., відмінності з контролем були статистично недостовірними ($p>0,5$). У 28 (62,22 %) дітей виявлено симптомокомплекс, характерний для вегетосудинної дистонії: погана переноси-

мість ортостатичного навантаження, задушливих приміщень, суб'єктивне відчуття перебоїв у роботі серця, тенденція до гіпотонії або гіпертонії, гіпергідроз долонь, значна лабільність пульсу й АТ.

У 33 (73,33 %) дітей з НМТ та ожирінням відмічалися порушення з боку шлунково-кишкового тракту. У 4 (8,89 %) дітей діагностовано хронічний гастродуоденіт, у 3 (6,67 %) — хронічний холецистит, 21 (46,7 %) дитина страждала на дискінезію жовчовивідних шляхів. Функціональні запори діагностовано у 15 (33,33 %) дітей з НМТ та ожирінням.

Оцінено режим харчування дітей на момент обстеження: порушення виявлено у 42 (93,33 %) дітей, із них у раціоні 23 (51,1 %) пацієнтів був відсутній сніданок, 15 (33,3 %) дітей уживали їжу тільки двічі протягом дня, 21 (46,7 %) — мали часті перекуси (більше 5 разів на день). Тільки 3 (6,7 %) дітей з усіх опитаних харчувалися регулярно, однак у їхньому раціоні переважала калорійна жирна їжа. Аналіз щоденника харчування показав, що об'єм порції в усіх дітей з ожирінням перевищував фізіологічні вікові норми. У 14 (31,1 %) осіб добовий калораж перевищував норму майже вдвічі, у всіх дітей з ожирінням у раціоні переважала їжа з великим вмістом жирів, білка, легкозасвоєваних вуглеводів, а вміст клітковини був украй низьким. Більшість дітей з ожирінням (69,7 %) часто вживали продукти швидкого харчування, що містять легкозасвоєвані вуглеводи, жири та смакові добавки. Усі діти, незалежно від віку, включили до списку «улюблених» широко рекламовані продукти, що містять рафіновані вуглеводи та жир. Тільки 16 (35,56 %) дітей із задоволенням включають до раціону овочі та фрукти.

Зміни місцевої неспецифічної реактивності ротової порожнини як опосередковані факто-

ри дисбіотичних порушень шлунково-кишкового тракту у дітей з НМТ та ожирінням визначали ферментативним методом Левицького [12] за співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму в нестимульований слині. Уреаза — це фермент, який розщеплює сечовину на аміак і вуглекислий газ, в організмі людини виробляється багатьма бактеріями, однак соматичні клітини його не продукують. Тому уреазы є маркером мікробного обсіменіння. Лізоцим — антимікробний фермент, який лізує бактеріальну мембрану, бере участь у реакціях неспецифічного імунітету, а його активність у біологічних середовищах може бути індикатором порушень цих реакцій [13].

Крім того, у сироватці крові дітей визначали вміст молекул середньої маси (МСМ), що є показником ендогенної інтоксикації [14], а також активність ферменту параоксонази (арилестерази), що відбиває експресію генів, які відповідають за антиоксидантний захист [15]. Як субстрат параоксонази був використаний р-нітрофенілацетат (“Merck”, Німеччина), визначення проводили згідно з умовами, викладеними у роботі [16].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 2 наводяться результати визначення активності лізоциму, уреазы і ступеня дисбіотичних порушень шлунково-кишкового тракту. Як видно з представлених даних, при ожирінні достовірно знижується активність лізоциму ($51,0 \pm 6,0$; $p<0,05$) — фактора місцевого неспецифічного імунітету і різко збільшується активність уреазы ($0,660 \pm 0,032$; $p<0,001$), що свідчить про опосередковані порушення співвідношення нормальної мікробіоти шлунково-кишкового тракту в організмі дитини.

Розрахований за методом Левицького ступінь дисбіозу



Таблиця 2

**Активність лізоциму, уреазу у слині
і ступень дисбіозу у дітей з надмірною масою тіла
й ожирінням**

Група	Лізоцим, од./л	Уреаза, мккат/л	Ступень дисбіозу, од.
1. Контрольна, n=15	89±14	0,090±0,009	1,00±0,10
2. Діти з НМТ, n=20	72±18 p>0,3	0,574±0,023 p<0,001	7,97±0,76 p<0,001
3. Діти з ожирінням, n=25	51,0±6,0 p<0,05	0,660±0,032 p<0,001	12,86±1,25 p<0,001

Примітка. У табл. 2, 3: p — показник достовірності відмінностей з 1-ю групою.

різко (майже у 8 разів!) збільшується у дітей з НМТ ($7,97 \pm 0,76$; $p < 0,001$) і ще більш значно (майже в 13 разів!) — у дітей з ожирінням ($12,86 \pm 1,25$; $p < 0,001$).

На рис. 1 показано, що зміна ступеня дисбіотичних порушень мікробного пейзажу шлунково-кишкового тракту, який визначається за рівнем уреазу, знаходиться в оберненій

Уреаза, мккат/л

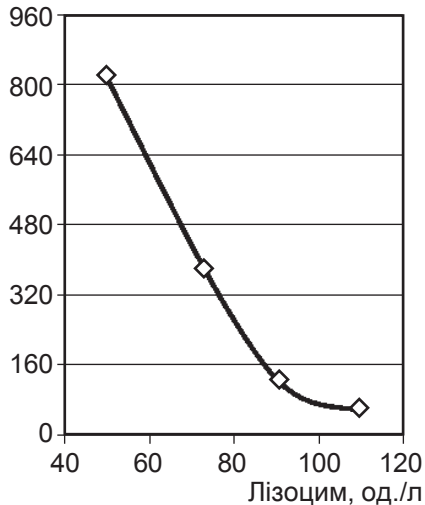


Рис. 1. Залежність активності уреазу від активності лізоциму

залежності від активності лізоциму, тобто від рівня фактора неспецифічного імунітету ($r = 0,78$; $p < 0,01$).

Факт зрушень у мікробіоті шлунково-кишкового тракту у дітей з НМТ та ожирінням потребує детального вивчення з метою призначення коректних диференційованих схем профілактики та терапії цього захворювання.

У табл. 3 подано результати визначення у сироватці крові МСМ і активності параоксонази. Як видно з представлених даних, у дітей при ожирінні спостерігається достовірне збільшення концентрації МСМ ($0,236 \pm 0,005$; $p < 0,05$) і підвищення активності параоксонази ($31,9 \pm 2,4$; $p < 0,05$).

Вищевикладене вказує на активізацію процесів утворення активних форм кисню (АФК), необхідних для здійснення антимікробної дії, і, як відповідна реакція, відбувається збільшення синтезу антиоксидантів для захисту власних клітин макроорганізму від ушкоджуючої дії АФК [17; 18].

Таблиця 3

**Концентрація молекул середньої маси
й активність параоксонази
в сироватці крові обстежених дітей**

Група	МСМ, ум. од.	Параоксоназа, мккат/л
1. Контрольна група, n=15	0,198±0,008	23,9±1,4
2. Діти з НМТ, n=20	0,212±0,014 p>0,3	31,9±2,4 p<0,05
3. Діти з ожирінням, n=25	0,236±0,005 p<0,05	

Отже, проведене нами дослідження виявило у дітей з ожирінням, і навіть у дітей з НМТ, наявність порушень взаємовідношень бактеріальної флори шлунково-кишкового тракту в організмі, що може стати основою для подальших досліджень у цьому напрямі.

Висновки

1. У 33 (73,33 %) обстежених дітей з НМТ та ожирінням спостерігалися порушення з боку шлунково-кишкового тракту. У 28 (62,22 %) дітей виявлено симптомокомплекс, характерний для вегетосудинної дистонії. Порушення режиму харчування було у 42 (93,33 %) дітей.

2. При ожирінні спостерігається достовірне збільшення концентрації МСМ — ($236,000 \pm 0,005$) од. проти ($0,198 \pm 0,008$) од. у дітей контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про наявність ендогенної інтоксикації, можливо, внаслідок млявого запального процесу або порушень взаємовідношень бактеріальної флори шлунково-кишкового тракту в організмі дитини.

3. Підвищена активність параоксонази у дітей з НМТ і ожирінням є ознакою посилення експресії генів, відповідальних за антиоксидантний захист: ($31,9 \pm 2,4$) мккат/л порівняно з ($23,9 \pm 1,4$) мккат/л у дітей з нормальною масою ($p < 0,05$).

4. У дітей з ожирінням достовірно знижується активність лізоциму та різко збільшується активність уреазу, що свідчить про зрушення співвідношення нормальної мікробіоти в організмі ($12,86 \pm 1,25$; $p < 0,001$) внаслідок розвитку порушень місцевого неспецифічного імунітету.

ЛИТЕРАТУРА

1. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight / M. Kalliomaki, M. C. Collado, S. Salminen, E. Isolauri // Am J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 87. — P. 534–538.



2. *Cani P. D.* Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis / P. D. Cani, N. M. Delzenne // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2007, Nov. – Vol. 10 (6). – P. 729–734.
3. *Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss* / S. H. Duncan, G. E. Lobley, G. Holtrop [et al.] // *International Journal of Obesity.* – 2008, Nov. – Vol. 32. – P. 1720–1724.
4. *Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity* / R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, J. I. Gordon // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – P. 1022–1023.
5. *Identifying risk for obesity in early childhood* / P. R. Nader, M. O'Brien, R. Houts [et al.] // *Ped.* – 2006. – Vol. 118. – P. e594–e601.
6. *Проблема ожиріння в Україні* / Н. В. Давиденко, І. П. Смирнова, І. М. Горбась, О. О. Кваша // *Журнал практичного лікаря.* – 2002. – № 1. – С. 81–85.
7. *Hainer V.* Ожиріння — епідемія ХХІ століття: сучасний погляд на проблему / V. Hainer // *Внутрішня медицина.* – 2009. – № 4 (16). – С. 28–33.
8. *Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study* / Carl Vael, Stijn L. Verhulst, Vera Nelen [et al.] // *Gut Pathogens.* – 2011. – Vol. 3. – P. 8.
9. *Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle?* / I. Adlerberth, E. Lindberg, N. Aberg [et al.] // *Pediatr Res.* – 2006. – Vol. 59. – P. 96–101.
10. *Body fat and circulating leukocytes in children* / F. Zaldivar, R. G. McMurray, D. Nemet [et al.] // *Int. J. Obesity.* – 2006. – Vol. 30, N 6. – P. 906–911.
11. *Elevated C-reactive protein in Native Canadian children: An ominous early complication of childhood obesity* / R. Retnakaran, A. J. G. Hankey, P. W. Connelly [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metab.* – 2006. – Vol. 8, N 5. – P. 483–491.
12. *Пат. 16048 Україна Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота* / Левицький А. П., Макарєнко О. А., Селіванська І. О., Деньга О. В., Почтар В. М., Гончарук С. В. – Опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7.
13. *Левицький А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицький // *Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.*
14. *Горячковский А. М.* Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – Одесса : Экология, 2005. – 3-е изд. – 616 с.
15. *Параоксоназа: биологическая активность и клиническое значение* / М. В. Воронин, Т. А. Лисицына, А. Д. Дурнев, Е. Л. Насонов // *Вестник РАМН.* – 2008. – № 9. – С. 45–51.
16. *Aldridge W. N.* Serum esterases. 1. Two types of esterase (A and B) hydrolyzing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination / W. N. Aldridge // *Biochemical J.* – 1953. – Vol. 53. – P. 110–117.
17. *Кобилінська Л. І.* Роль прооксидантно-антиоксидантного балансу в адаптаційних процесах організму / Л. І. Кобилінська, М. Ф. Тимочко // *Експериментальна фізіологія та біохімія.* – 2000. – № 4 (12). – С. 52–58.
18. *Левицький А. П.* Антимікробна функція печені / А. П. Левицький, С. А. Дем'яненко, Ю. В. Цисельський. – Одесса : КП ОГТ, 2011. – 141 с.

