

ОЖИРЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА КИШЕЧНИКА У ПОДРОСТКОВ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© Л.В. Рычкова, А.В. Погодина*, А.И. Романица, М.В. Савелькаева

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Обоснование. Исследования, посвященные связи ожирения и функциональных расстройств кишечника, выполненные в разных возрастных группах, предоставляют противоречивые результаты. Остается неясным, в каком возрасте и под влиянием каких факторов происходит переход от свойственной детям с ожирением склонности к запорам к диарее, характеризующей взрослых пациентов с этим заболеванием.

Цель. Установить факторы, связанные с консистенцией стула как суррогатным маркером транзита по толстой кишке у подростков с ожирением.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое обсервационное поперечное исследование. Выборка формировалась сплошным методом из числа подростков 11–17 лет с ожирением. Социально-демографические характеристики, особенности образа жизни и питания оценивали с помощью анкетирования. Симптомы со стороны кишечника — с помощью анкетирования и опроса. Консистенцию кала оценивали при помощи Бристольской шкалы форм стула. Определяли содержание в сыворотке крови аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, холестерина, глюкозы, гликированного гемоглобина, лептина, инсулина. О наличии инсулинорезистентности судили по величине индекса HOMA-IR.

Результаты. В исследование были включены 110 подростков с ожирением. Из них 69,1% имели патологическую консистенцию кала, с превалированием форм, характеризующих замедленный транзит по толстой кишке (49,1%). О преобладании неоформленного стула сообщили 5,5% пациентов. Сочетание разных форм стула (неустойчивый стул) описали 14,5% подростков.

Твердый стул был свойственен подросткам из неполных семей и подросткам, редко употребляющим молочные продукты. Наличие неоформленного стула ассоциировалось с инсулинорезистентностью.

Заключение. Большинство подростков с ожирением, не предъявляющих активных абдоминальных жалоб, имеют признаки нарушения транзита по толстой кишке, что требует направленного диагностического поиска со стороны врача. При запорах оправданной является коррекция диеты. Необходимо проведение исследований, направленных на глубокое изучение кишечной микробиоты как возможного связующего звена между ожирением и диареей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; функциональные расстройства кишечника; запор; инсулинорезистентность; дети; подростки; кишечный транзит.

OBESITY AND FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS IN ADOLESCENTS: A PILOT STUDY

© Lyubov V. Rychkova, Anna V. Pogodina*, Anastasya I. Romanitsa, Marina V. Savelkaeva

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

BACKGROUND: Studies of the relationship between obesity and functional bowel disorders, carried out in different age groups, provide conflicting results. It remains unclear what factors are responsible for the transition from a tendency to constipation in children to a tendency to diarrhea in adults with obesity.

AIM: To establish factors related to stool consistency as a surrogate marker of colon transit in adolescents with obesity.

MATERIALS AND METHODS: A single-center observational cross-sectional study was carried out. We consecutively recruited adolescents, aged 11–17 years with obesity. Socio-demographic characteristics, lifestyle and nutritional characteristics were assessed using questionnaires. Bowel symptoms were assessed using questionnaires and interviews. Stool consistency was assessed using the Bristol Stool Form Scale. Serum concentrations of ALT, AST, bilirubin, cholesterol, glucose, HbA1c, leptin, and insulin were determined. The HOMA-IR index was used to determine insulin resistance.

RESULTS: One hundred and ten adolescents with obesity were enrolled in the study. Of these, 69.1% had a pathological consistency of feces, with the prevalence of forms characterizing delayed gut transit (49.1%). The predominance of loose stools was reported by 5.5% of patients. The combination of different forms of stool (unstable stool) was described by 14.5% of adolescents. Hard stools were common among adolescents from single-parent families and adolescents who rarely consume dairy products. The presence of loose stools has been associated with insulin resistance.

CONCLUSION: Most obese adolescents who do not have abdominal complaints have colon transit disorders. Medical professionals should actively ask these patients about stool frequency and properties. With constipation, dietary correction is justified. Research is needed to investigate in-depth gut microbiota as a possible link between obesity and diarrhea.

KEYWORDS: obesity; functional bowel disorders; constipation; insulin resistance; children; adolescents; gut transit.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение — это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированную с ним сопутствующую патологию [1]. Ожирение нарушает деятельность практически всех органов и систем человеческого организма, становясь по мере прогрессирования источником дополнительных материальных затрат не только для индивидуума, но и для общества в целом. В силу того, что ожирение является алиментарно-зависимым заболеванием, его связь с гастроинтестинальными нарушениями представляется очевидной. О коморбидности ожирения с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагит, болезни желчного пузыря, неалкогольная жировая болезнь печени, давно и хорошо известно [1, 2]. Вместе с тем ассоциации ожирения с функциональными расстройствами кишечника (ФРК) привлекли внимание исследователей лишь в последние десятилетия и в настоящее время активно изучаются. Анализ доступной литературы представляет весомые доказательства связи между ожирением и диареей во взрослой популяции [3, 4]. Она может объясняться особенностями питания, пищевого поведения, изменениями в метаболизме желчных кислот, измененной кишечной микробиотой. Подчеркивая сложность патофизиологии хронической диареи, связанной с ожирением, некоторые авторы предлагают рассматривать ее как новую нозологию, обозначаемую как «метаболическая диарея» и требующую мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению больных [5].

Интересно, что большинство педиатрических исследований предоставляет противоположные результаты, свидетельствуя о связи ожирения с запорами [6]. Это несоответствие может объясняться физиологическими возрастными изменениями кишечного транзита, обусловленными профилем нейропептидов кишечника, количеством и объемом интерстициальных клеток Кахала, особенностями микробиологического пейзажа. На каком этапе и в силу каких причин происходит смена направления ассоциации между ожирением и паттерном функционирования толстой кишки, остается неясным, но результаты исследования когорты по году рождения в Новой Зеландии (n=980) свидетельствуют о том, что связь между индексом массы тела (ИМТ) и диареей существует уже в 26-летнем возрасте [4].

Все вышесказанное обосновывает важность проведения педиатрических исследований, раскрывающих связь между ожирением и ФРК. Такие исследования, с одной стороны, будут способствовать определению факторов, важных для понимания ранних истоков метаболической диареи и формирования подходов к ее профилактике. Также они позволят установить факторы, связанные с запорами у детей с ожирением, поскольку существующие исследования не позволяют дать однозначного ответа на этот вопрос.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить факторы, связанные с консистенцией стула как суррогатным маркером транзита по толстой кишке у подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Настоящее исследование было проведено на базе клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск.

Время исследования. Включение участников в исследование проводилось в период с декабря 2016 г. по июль 2018 г.

Исследуемые популяции

Критерии включения: возраст 11–17 лет 11 мес 28 дней; SDS ИМТ \geq 2,0; наличие информированного согласия подростка старше 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие острых и обострение хронических заболеваний; симптоматические, ятрогенные, моногенные и синдромальные формы ожирения; наличие тяжелых соматических заболеваний; наличие подтвержденных органических заболеваний со стороны нижних отделов пищеварительного тракта (язвенный колит, болезнь Крона, другие специфические формы колитов), паразитарные инвазии, ферментопатии; поражение других органов и систем, протекающих с симптомами диспепсии; антибактериальная терапия и/или лечение про- и пребиотиками в течение последних 6 мес; перенесенная в течение последних 6 мес острая кишечная инфекция.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка для участия в исследовании формировалась сплошным методом из числа подростков, направленных в клинику для обследования и удовлетворяющих критериям включения. Последовательность формирования выборки показана на рис. 1.

Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное поперечное исследование.

Методы

Антропометрические измерения проводили в утренние часы, в помещении с комфортным режимом температуры и влажности, у подростков, одетых в легкую одежду, без обуви. Рост и массу тела измеряли с помощью ростомера и электронных весов соответственно. Рассчитывали ИМТ, значения которого оценивали с использованием калькулятора AnthroPlus (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>). Ожирение было диагностировано при ИМТ \geq 2 стандартных отклонений (SDS) от медианных значений для референсной популяции подростков соответствующего возраста и пола.

Кровь для лабораторных исследований забирали утром натощак. Определение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе Shenzhen (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР). Концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности

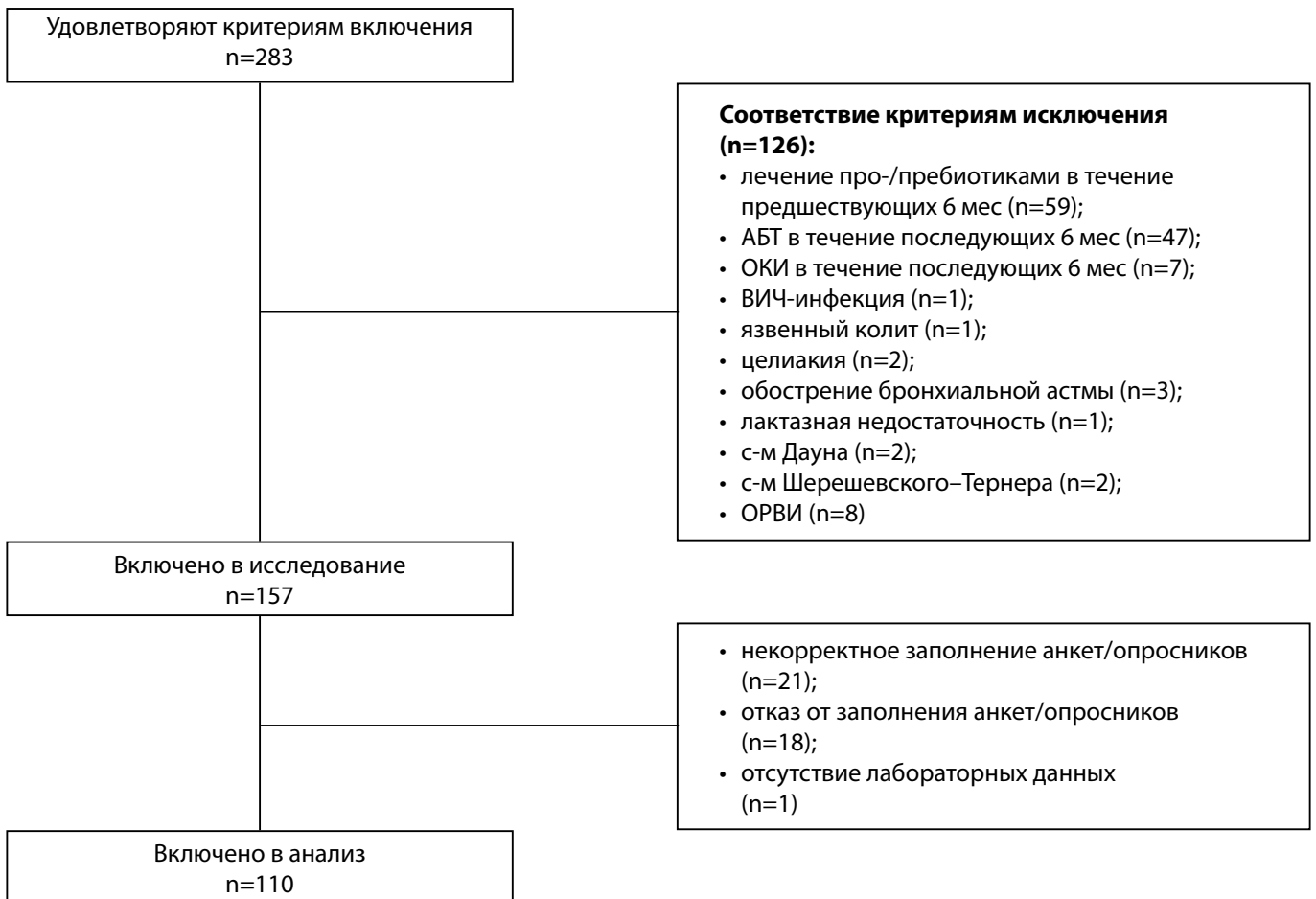


Рисунок 1. Процесс формирования выборки для исследования

АБТ — антибактериальная терапия; ОКИ — острая кишечная инфекция; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Figure 1. Patients sampling flowchart

получены расчетным путем по формуле Фридвальда. Уровень глюкозы в крови определяли на биохимическом анализаторе Mindray BS-480 (КНР) с использованием наборов этой же фирмы. Определение концентрации инсулина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора Insulin AccuBind (Monobind Inc. Lake Forest, США) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioTek, США). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) вычисляли индекс HOMA-IR (Homeostasis model assessment of Insulin Resistance):

$$\text{HOMA-IR} = \text{Инс} (\mu\text{U}/\text{мл}) \times \text{Глю} (\text{ммоль}/\text{л}) / 22,5.$$

Наличие ИР констатировалось при уровне индекса HOMA-IR >3,7 у подростков с незавершенным пубертатом и >2,7 у подростков в до- или постпубертате [7].

Социально-демографические характеристики подростков, особенности образа жизни и питания оценивали с помощью анкетирования. Клинические симптомы со стороны кишечника первоначально оценивали при помощи анкеты, разработанной на основе Римских критериев IV. В анкету входили вопросы, ассоциированные со следующими клиническими признаками: наличие/отсутствие абдоминальных болей в нижних отделах, связанных с актом дефекации, количество дефекаций в неделю и/или в день, натуживание при акте дефекации, длительность дефекации, наличие патологических примесей в кале. После заполнения анкет педиатром проводилось уточнение жалоб при личной беседе. Для верификации диагноза подростки были консультированы гастроэнтерологом.

Консистенцию кала оценивали при помощи Бристольской шкалы формы стула (БШФС) (Bristol Stool Form Scale), представляющей собой вертикально расположенные изображения различных типов стула, каждый из которых сопровождается письменным описанием. БШФС классифицирует форму стула на 7 категорий, начиная от твердого (типы 1 и 2) до неоформленного и жидкого стула (типы 6 и 7) с промежуточной категорией, рассматриваемой как нормальный стул (типы 3, 4 и 5). Всем исследуемым было предложено оценить тип стула, наиболее характерный для них в течение последних 6 мес.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета IBM SPSS Statistics, v.26 (США). Различия между группами подростков по количественным признакам оценивали с использованием критерия Манна–Уитни при сравнении 2 групп и критерия Краскела–Уоллиса при сравнении 4 групп. При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса. Значения p были скорректированы на множественность сравнений. Для оценки связи между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Протокол №9 от 28.11.2018 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 110 подростков, соответствующих критериям включения и не имевших критериев исключения. Консистенция кала расценена как нормальная (3, 4 или 5 типы) только у 34 (30,9%) подростков. Формы стула 1 и 2, соответствующие замедленной, затрудненной или систематически недостаточной дефекации (запору), описали 54 (49,1%) подростков. Из них о преобладании стула типа 1 сообщили 7 (6,4%) подростков, типа 2 — 47 (42,7%). Форма стула 6 преобладала у 6 (5,5%) человек. Шестнадцать (14,5%) подростков отмечали сочетания разных форм стула — комбинации типов 1 или 2 с 6 или 7 — неустойчивый стул. Изолированно форма стула 7 (водянистая диарея) в группе подростков с ожирением не встречалась.

Для дальнейшего анализа было сформировано четыре группы подростков с типами стула, соответствующими замедленной (N=54), нормальной (N=34), ускоренной (N=6) эвакуации кишечного содержимого, и неустойчивым стулом (N=16). Спектр клинических симптомов со стороны кишечника у подростков, разделенных на группы в соответствии с преобладающей формой стула, представлен в таблице 1.

Можно заметить, что подростков с типами стула 1, 2 в сравнении с подростками с нормальной консистенцией

кала в значительной степени характеризовали редкие (<3 раз в неделю) и длительные дефекации, сопровождающиеся чувством неполного опорожнения кишечника и болями в животе, что соответствует клинической картине запора. Все подростки с типом стула 6 имели более 3 дефекаций в течение дня, 5 из них периодически отмечали связанные с дефекацией боли в животе и чувство неполного опорожнения кишечника. Спектр симптомов у подростков с неустойчивым стулом, по-видимому, занимает промежуточное положение между вышеописанными подгруппами. В сравнении с подростками, имеющими нормальную консистенцию кала, подростки с неустойчивым стулом значительно реже имели нормальную частоту дефекаций и чаще жаловались на связанные с дефекациями боли в животе.

Социально-демографические характеристики, факторы образа жизни и питания подростков разных групп в основном были сопоставимыми. Тем не менее мы обнаружили, что подростки с нормальной консистенцией кала значительно чаще имеют двух родных родителей, тогда как наличие твердого стула было ассоциировано с проживанием подростка в неполной семье. Также следует отметить, что подростки с запорами в нашем исследовании реже употребляли молочные продукты, чем подростки, имеющие нормальную консистенцию кала (табл. 2).

Таблица 1. Спектр клинических симптомов со стороны кишечника у подростков с ожирением

	Типы 1, 2 (1) N=54	Типы 3–5 (2) N=34	Тип 6 (3) N=6	Неустойчивый (4) N=16	Уровень значимости, p
Частота дефекаций					0,0001
>3 раз в день	8	12	6	7	p<0,05 при сравнении групп 1–3 и 2–3
<3 раз в нед	42	6	0	8	
5–7 раз в неделю	4	16	0	1	p<0,05 при сравнении групп 1–2 и 2–4
Натуживание при дефекации					0,0001
при каждом акте	4	0	0	0	p<0,05 при сравнении групп 1–3; 2–3; 3–4
иногда	42	23	0	14	
никогда	8	11	6	2	
Длительные дефекации					0,08
при каждом акте	14	1	0	3	
иногда	40	32	6	13	
никогда	0	1	0	0	
Ощущение неполного опорожнения кишечника					0,005
при каждом акте	3	0	0	1	p<0,05 при сравнении групп 1–2
иногда	51	27	6	15	
никогда	0	7	0	0	
Боли в животе, связанные с дефекацией					0,0001
при каждом акте	1	0	0	1	p<0,05 при сравнении групп 1–2 и 2–4
иногда	37	12	5	14	
никогда	16	22	1	1	

Таблица 2. Социально-демографические характеристики и особенности питания подростков с ожирением и разными формами стула

	Типы 1, 2 (1) N=54	Типы 3–5 (2) N=34	Тип 6 (3) N=6	Неустойчивый (4) N=16	Уровень значимости, p
Мальчики	23	11	3	9	0,423
Девочки	31	23	3	7	
Возраст	15 (14; 16)	14 (12; 16)	13 (12; 13)	14,5 (13; 16)	0,108
Жители города	45	29	5	14	0,979
села	9	5	1	2	
Начало ожирения:					
≤6 лет	19	11	2	8	0,811
7–10 лет	26	14	3	5	
старше 11 лет	9	9	1	3	
Единственный ребенок	15	7	3	1	0,128
Многодетная семья	14	9	0	7	0,212
Два родных родителя	20	23	3	5	0,022
Второй неродной родитель	15	9	3	7	
Неполная семья	19	2	0	4	0,007
Медианазгрузка:					
<3 ч	11	2	0	5	0,218
3–5 ч	16	16	3	5	
>5 ч	25	15	3	6	
Приемов пищи в день:					
3–5	45	26	5	11	0,089
1–2	9	3	1	4	
>5	0	5	0	1	
Не завтракает	10	3	2	5	0,190
Овощи:					
ежедневно	32	21	4	9	0,967
иногда	21	13	2	7	
никогда	1	0	0	0	
Фрукты:					
ежедневно	29	18	5	9	0,440
2–3 раза в неделю	19	11	0	7	
1 раз в неделю и реже	6	5	1	0	
Лиственные овощи:					
ежедневно	30	18	3	13	0,089
иногда	21	13	1	3	
никогда	3	3	2	0	
Молочные продукты:					
ежедневно	22	24	4	9	0,046
1–2 раза в неделю	32	8	2	6	
не употребляет	0	2	0	1	
					p ₁₋₂ = 0,007

Таблица 3. Антропометрические и лабораторные характеристики подростков с ожирением и разными формами стула, Me (25; 75)

	Тип 1,2 (1) N=54	Тип 3–5 (2) N=34	Тип 6 (3) N=6	Неустойчивый (4) N=16	Уровень значимости, p
Рост, см	168,8 (164; 173,5)	164 (158; 173,7)	163,7 (157; 169)	165,8 (162; 172,3)	0,192
Вес, кг	91,5 (83,6; 103,1)	88,3 (76; 98,9)	86,4 (85,8; 97,1)	88,5 (77,5; 99)	0,664
ИМТ	31,3 (29,4; 34,6)	31,7 (29,8; 34,7)	32,2 (27,9; 39,4)	30,9 (28,4; 35,1)	0,955
SDS ИМТ	2,56 (2,33; 2,89)	2,75 (2,41; 3,09)	3,06 (2,49; 3,45)	2,51 (2,18; 2,99)	0,248
Окружность талии, см	101 (91; 106)	96 (91; 105)	90 (87; 98)	97 (90; 100,5)	0,445
Окружность талии/рост	0,58 (0,56; 0,62)	0,59 (0,55; 0,62)	0,57 (0,55; 0,62)	0,57 (0,55; 0,61)	0,876
Стадия Таннера:					
1	1	0	0	0	0,409
2–4	22	19	5	6	
5	31	15	1	10	
АлТ, Ед/л	19,5 (14,2; 26)	18,7 (14; 33,1)	19,2 (15,9; 26,9)	18,3 (16,6; 25,5)	0,884
АсТ, Ед/л	20,5 (17,1; 27,1)	21,3 (18,6; 28,5)	21 (17,1; 26,1)	23,3 (19,9; 26,8)	0,601
Билирубин, мкмоль/л	12,7 (9,4; 14,4)	10 (8,3; 13,9)	8,4 (7,5; 9)	11,1 (7,5; 12,9)	0,072
$p_{1-3}=0,017; p_{2-3}=0,049$					
ОХС, ммоль/л	4,75 (4,38; 4,99)	4,64 (4,35; 5,14)	5,22 (4,92; 5,98)	4,75 (4,46; 5,13)	0,406
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,98; 1,23)	1,2 (0,96; 1,4)	1,09 (1; 1,27)	0,99 (0,9; 1,21)	0,436
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,02 (2,7; 3,54)	3,07 (2,83; 3,5)	3,49 (3,19; 3,94)	3,28 (2,64; 3,45)	0,635
ТГ, ммоль/л	0,96 (0,75; 1,19)	1,1 (0,8; 1,3)	1,6 (0,88; 1,69)	0,89 (0,79; 1,2)	0,259
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,4 (4,2; 4,8)	4,5 (4,3; 4,7)	4,5 (4,3; 4,8)	4,7 (4,2; 4,8)	0,809
Глюкоза п/нагрузки, ммоль/л	5,93 (5,59; 6,87)	6,14 (5,64; 6,98)	5,97 (5,96; 6,42)	5,18 (4,98; 6,55)	0,197
HbA _{1c} , %	4,2 (4; 4,4)	4,2 (4; 4,3)	4,4 (4,3; 4,5)	4,1 (4; 4,3)	0,249
Лептин, нг/мл	64,3 (48,4; 81,2)	67,3 (38,3; 81,6)	61,5 (41,2; 73,5)	50 (40,5; 85,3)	0,845
Инсулин, мкЕД/мл	13,9 (10,6; 20,6)	17 (13,7; 22,6)	22,9 (16,8; 24,9)	11,9 (8,3; 16,6)	0,009
$p_{2-1}=0,036; p_{2-4}=0,012; p_{1-3}=0,035; p_{3-4}=0,016$					
Индекс НОМА-IR	2,73 (2,09; 3,96)	3,4 (2,76; 4,94)	4,56 (4,13; 4,83)	2,49 (1,7; 3,36)	0,010
$p_{2-1}=0,037; p_{2-4}=0,014; p_{1-3}=0,032; p_{3-4}=0,010$					
Инсулинорезистентность, n	21	19	5	5	0,066
$p < 0,05$ при сравнении групп 1–3 и 4–3					

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АлТ — аланинаминотрансфераза; АсТ — аспаратаминотрансфераза; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Антропометрические характеристики подростков с разной консистенцией кала не имели значимых различий (табл. 3). Сывороточные концентрации билирубина у подростков с формами стула 1, 2 значительно превышали таковые у подростков с неоформленным стулом. Уровень инсулина, так же как расчетный показатель НОМА-IR, в группах подростков с нормальным и неоформленным стулом были существенно выше таковых в группах подростков с твердым и неустойчивым стулом. Доля подростков с ИР среди подростков с формой стула б была выше, чем в группах пациентов с твердым и неустойчивым стулом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что большинство (69,1%) подростков с ожирением имеют патологическую консистенцию кала с превалированием форм, характеризующих замедленный транзит по толстой кишке. О связи ожирения с запорами свидетельствуют и другие педиатрические исследования, проведенные как среди пациентов (с ожирением или ФРК) [8–11], так и в общей популяции [12]. Обследование 20 подростков с ожирением в возрасте 13–17 лет с использованием периферической электрогастроэнтеромиографии свидетельствовало о снижении моторной активности толстой кишки как натощак, так и после стимуляции пищей, что согласуется с нашими результатами [8]. Вместе с тем в другом исследовании было показано, что среди подростков 12–15 лет пациенты с ожирением значительно чаще имели неоформленный стул и большую частоту дефекаций (до 12–13 раз в неделю), чем подростки с избыточной массой тела [13]. А исследования взрослых, в том числе молодых взрослых, убедительно свидетельствуют о связи ожирения с диареей [4].

Показанная нами связь неоформленного стула с сывороточными концентрациями инсулина и ИР у подростков с ожирением может пролить свет на причину этих противоречий и обозначить истоки формирования метаболической диареи, ассоциированной с ожирением во взрослой когорте. Наиболее вероятным фактором, который может быть ответственным за как за развитие ИР, так и за нарушение моторики толстой кишки, является кишечная микробиота [14].

Результаты многих исследований подтверждают это предположение [15–17]. Дисбиоз кишечника связан с нарушением целостности плотных контактов кишечного эпителия, приводящим к повышению его проницаемости для ряда веществ, которые могут инициировать воспалительный каскад и влиять на передачу сигналов инсулина [17]. Показано, что трансплантация фекальной микробиоты от доноров с метаболическим синдромом снижает у реципиентов чувствительность к инсулину, а трансплантация микробиоты от доноров без ожирения ее повышает [18, 19].

Патофизиологические механизмы влияния измененной кишечной микробиоты на транзит по толстой кишке точно не установлены. Это могут быть микробная модуляция экспрессии генов, участвующих в моторных реакциях кишечника, рН-зависимая стимуляция моторики продуктами ферментации, осмотическое действие метаболитов микробиоты и растяжение кишечника за счет увеличения выработки внутрипросветных газов (углекислого газа, водорода и метана), вызывающего рефлекторные сокращения гладких мышц.

В контексте ассоциации с ИР, вероятно, следует интерпретировать увеличение сывороточной концентрации билирубина по мере перехода от твердого к неоформленному стулу у подростков в нашем исследовании (рис. 2). Как известно, билирубин

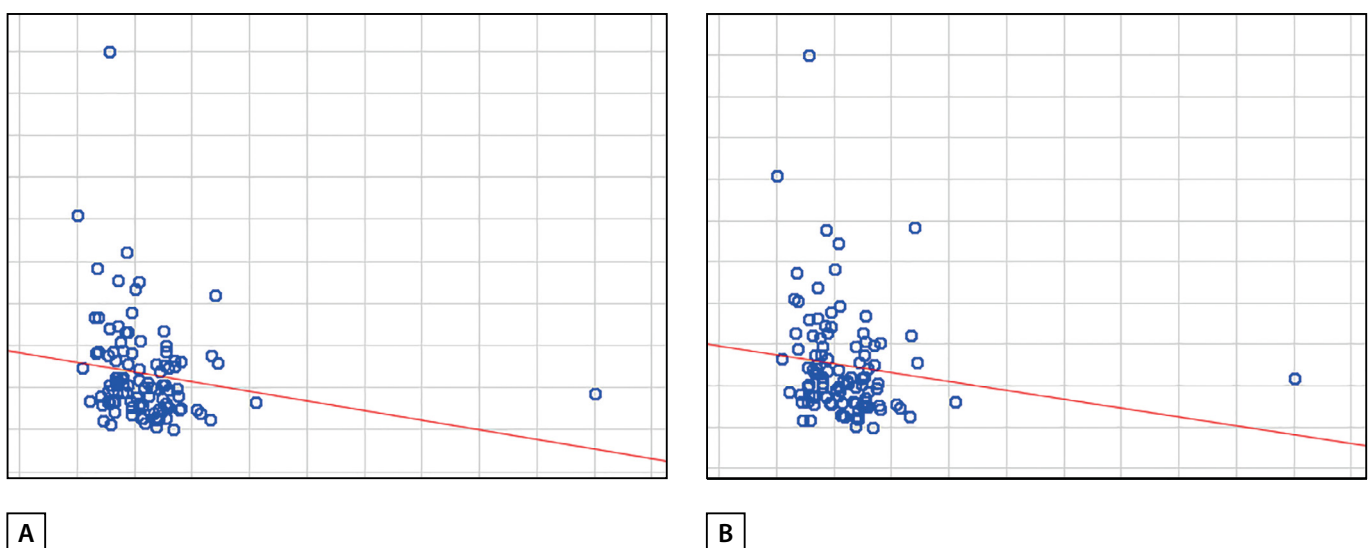


Рисунок 2. Корреляции уровней сывороточного билирубина с концентрациями инсулина и индексом НОМА-IR.

А. Связь между уровнями билирубина (ось X) и инсулина (ось Y) ($R=-0,26$; $p=0,007$).

В. Связь между уровнями билирубина (ось X) и индексом НОМА-IR (ось Y) ($R=-0,25$; $p=0,008$).

Figure 2. Correlations of serum bilirubin levels with insulin concentrations and HOMA-IR.

является мощным антиоксидантом и цитопротектором. В исследовании 4723 подростков в возрасте 12–17 лет низкие уровни билирубина в сыворотке были тесно связаны с повышенными уровнями инсулина и HOMA-IR [20]. В более поздних исследованиях взрослых была подтверждена протективная роль билирубина для формирования ИР и показано, что билирубин улучшает чувствительность к инсулину, выполняя функцию инсулиносенситайзера. Объяснением этого может быть его способность снижать образование активных форм кислорода и восстанавливать дисфункцию митохондрий, а также уменьшать стресс эндоплазматического ретикула в печени, подавлять макрофагальную инфильтрацию жировой ткани, регулировать метаболизм холестерина и уровни PPAR- γ и усиливать путь передачи сигналов инсулина [21].

Особенности диеты и образа жизни могут быть важными факторами, опосредующими связь между ожирением и ФРК у подростков. В нашем исследовании значимая связь с консистенцией кала была установлена только для употребления молочных продуктов. Подростки, реже употреблявшие молочные продукты, чаще имели тип стула 1 или 2. Это согласуется с результатами проведенного в Австралии популяционного исследования, согласно которым умеренное употребление молочных продуктов было связано с меньшей вероятностью запора [22]. Вероятно, это объясняется тем, что мы, как и авторы вышеупомянутого исследования взрослых, рассматривали молочные продукты как единую группу, включавшую как неферментированные, так и ферментированные молочные продукты. Употребление последних ассоциировалось с нормальной работой кишечника у подростков в предшествующих исследованиях [23].

Из рассматриваемого нами в этой работе спектра социально-демографических характеристик значимую связь с консистенцией кала показало проживание подростка в полной семье с родными родителями, которое оказало протективную роль для формирования патологических форм стула. С другой стороны, твердый стул был в большей степени свойственен подросткам из неполных семей. Вероятно, эти ассоциации реализуются через особенности диеты. Предположительно, подростки из неполных семей могут иметь менее здоровый рацион, что может влиять на функцию кишечника.

Ограничения исследования

К ограничениям нашего исследования относится его поперечный дизайн, не позволяющий судить о причинно-следственных взаимоотношениях выявленных ассоциаций. Использование для оценки транзита по толстой кишке суррогатного маркера также следует отнести к важным ограничениям, несмотря на то, что БШФС продемонстрировала хорошую корреляцию со временем толстокишечного транзита не только у взрослых, но и у детей [24, 25]. Еще одним ограничением является то, что для категоризации форм стула мы использовали самоотчеты. Известно,

что подростки данного возраста при использовании БШФС хорошо характеризуют более жидкие формы, тогда как характеристика твердого и нормального стула может быть менее достоверной [26].

Направления дальнейших исследований

Данное исследование было пилотным, и его результаты свидетельствуют о том, что изучение микробиоты кишечника с использованием современных молекулярно-генетических технологий является наиболее перспективным направлением в раскрытии механизмов формирования ФРК у пациентов с ожирением. Наиболее значимые результаты могут быть получены при проведении таких исследований в подростковой когорте, до формирования свойственных ожирению жестких коморбидных ассоциаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство подростков с ожирением, не предъявляющих активных абдоминальных жалоб, имеют признаки нарушения транзита по толстой кишке, что требует направленного диагностического поиска со стороны врача. Замедленный транзит кишечного содержимого встречается наиболее часто и в значительной мере связан с характеристиками питания. Это обосновывает важность диетической коррекции запоров у подростков с ожирением, разработанной с учетом существующих рекомендаций. Наличие неоформленного стула ассоциировано с инсулинорезистентностью. Данная ассоциация требует продолжения исследований, направленных на изучение кишечной микробиоты как наиболее вероятного причинного фактора. Их результаты могут послужить основой для разработки пробиотических добавок, профилактирующих развитие обеих групп нарушений в молодом возрасте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках выполнения государственной бюджетной темы НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии», регистрационный номер: 121022500178-3.

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

Участие авторов. Рычкова Л.В. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенной правки; Погодина А.В. — разработка дизайна исследования, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Романица А.И. — получение данных, внесение в рукопись существенной правки; Савелькаева М.В. — существенный вклад в дизайн исследования, получение данных, внесение в рукопись существенной правки. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. *Национальные клинические рекомендации. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.* — СПб.; 2017. — С. 1-164. [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO. *National clinical recommendations Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases.* St. Petersburg, 2017:1-164 (In Russ.).]
- Долгих В.В., Рычкова Л.В., Мандзяк Т.В. Состояние здоровья детского населения в связи с сочетанным воздействием факторов окружающей среды // *Вопросы современной педиатрии.* — 2005. — Т. 4. — С. 154-154. [Dolgh VV, Rychkova LV, Mandzyak TV. Sostojanie zdorov'ja detskogo naselenija v svyazi s sochetannym vozdejstviem faktorov okruzhajushhej sredy. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2005;4(S1):154. (In Russ.).]
- Ballou S, Singh P, Rangan V, et al. Obesity is associated with significantly increased risk for diarrhoea after controlling for demographic, dietary and medical factors: a cross-sectional analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(9):1019-1024. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15500>
- Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(4):413-419. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x>
- Ciccocioppo R, De Giorgio R. Diarrhoea in obese patients—a new nosographic entity? *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(3):405. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.15613>.
- Погодина А.В., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у детей // *Педиатр.* — 2021. — Т. 12. — №1. — С. 59-69. [Pogodina AV, Romanitsa AI, Rychkova LV. Obesity and functional bowel disorders in children. *Pediatr.* 2021;12(1):59-69. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17816/PED12159-69>
- Завьялова Л.Г., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., и др. Распространенность инсулинорезистентности и ее ассоциации с компонентами метаболического синдрома у подростков (по данным популяционного исследования) // *Российский кардиологический журнал.* — 2012. — №4. — С. 37-42. [Zavyalova LG, Denisova DV, Ragino Yul, et al. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome components in adolescents: population study results. *Russian Journal of Cardiology.* 2012;4:37-42. (In Russ.).]
- Алешина Е.И., Новикова В.П., Шоферова С.Д. Особенности моторной функции желудочно-кишечного тракта у детей с ожирением // *Вопросы детской диетологии.* — 2014. — Т. 12. — №5. — С. 50-54. [Aleshina EI, Novikova VP, Shoferova SD. Specificity of motility of the gastrointestinal tract in obese children. *Voprosy detskoj dietologii.* 2014;12(5):50-54. (In Russ.).]
- Рыбочкина А.В., Дмитриева Т.Г., Иннокентьева Н.Н. Патология органов пищеварения у детей с ожирением республики Саха (Якутия) // *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К.Аммосова.* — 2017. — Т. 4. — №9. — С. 85-88. [Rybochkina AV, Dmitrieva TG, Innokent'eva NN. Pathology of digestive organs in children with obesity of the Sakha Republic (Yakutia). *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. MK Ammosova.* 2017;4(9):85-88 (In Russ.).]
- Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, et al. Association between obesity/overweight and functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(4):517-520. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002208>
- vd Baan-Slootweg OH, Liem O, Bekkali N, et al. Constipation and Colonic Transit Times in Children With Morbid Obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(4):442-445. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181ef8e3c>
- Phatak UP, Pashankar DS. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(10):1324-1327. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.67>
- Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением // *Доказательная гастроэнтерология.* — 2018. — Т. 7. — №3. — С. 4-10. [Gurova MM, Novikova VP, Khavkin AI. The state of gut microbiota and clinical-metabolic features in children with overweight and obesity. *Dokazatel'naya Gastroenterol.* 2018;7(3):4-10. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro201870314>
- Демидова Д.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган // *Ожирение и метаболизм.* — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 299-306. [Demidova TY, Lobanova KG, Oynotkinova OS. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and metabolism.* 2020;17(3):299-306. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12457>
- Лычкова А.Э. Взаимодействие электромоторной активности гладких мышц и микрофлоры кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2012. — №11. — С. 84-90. [Lychkova AJe. Vzaimodejstvie jelektromotornoj aktivnosti gladkih myshc i mikroflory kishhechnika. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2012;11:84-90 (In Russ.).]
- Belkova NL, Nemchenko UM, Pogodina AV, et al. Composition and structure of gut microbiome in adolescents with obesity and different breastfeeding duration. *Bull Exp Biol Med.* 2019;167(6):759-762. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04617-7>
- Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology.* 2016;31(4):283-293. doi: <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015>
- de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut.* 2020;69(3):502-512. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318320>
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913-917. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
- Lin LY, Kuo HK, Hwang JJ et al. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. *Atherosclerosis.* 2009;203(2):563-568 doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.021>
- Zhang F, Guan W, Fu Z, et al. Relationship between Serum Indirect Bilirubin Level and Insulin Sensitivity: Results from Two Independent Cohorts of Obese Patients with Impaired Glucose Regulation and Type 2 Diabetes Mellitus in China. *Int J Endocrinol.* 2020;2020(4):1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5681296>
- Aslam H, Mohebbi M, Ruusunen A, et al. Associations between dairy consumption and constipation in adults: A cross-sectional study. *Nutr Health.* 2022;28(1):31-39. doi: <https://doi.org/10.1177/02601060211004784>
- Glibowski P, Turczyn A. Determining the effect of consuming fermented milk drinks on the incidence of constipation, diarrhoea and resistance to respiratory illness. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2013;64(4):339-344. doi: <https://doi.org/10.1177/02601060211004784>
- Jaruvongvanich V, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Prediction of Delayed Colonic Transit Using Bristol Stool Form and Stool Frequency in Eastern Constipated Patients: A Difference From the West. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(4):561-568. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm17022>
- Velde S Vande, Notebaert A, Meersschaet V, et al. Colon transit time in healthy children and adolescents. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(12):1721-1724. doi: <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1750-5>
- Saps M, Nichols-Vinueza D, Dhroove G, et al. Assessment of Commonly Used Pediatric Stool Scales: A pilot study. *Rev Gastroenterol México.* 2013;78(3):151-158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2013.04.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Погодина Анна Валерьевна, д.м.н. [Anna V. Pogodina, MD, PhD]; адрес: Россия 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva Street, 664003 Irkutsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>; Researcher ID: O-6248-2015; Scopus Author ID: 56347569400; eLibrary SPIN: 6059-0340; e-mail: pogodina_av@inbox.ru

Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Lyubov V. Rychkova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>; Researcher ID: AАН-9714-2020; Scopus Author ID: 57208523079;
eLibrary SPIN: 6059-03401369-6575; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Романица Анастасия Игоревна [Anastasya I. Romanitsa, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5294-6808>;
eLibrary SPIN: 7676-0301; e-mail: ranzypel93@gmail.com

Савелькаева Марина Владимировна [Marina V. Savelkaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7235-6186>;
e-mail: for-samarina@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Рычкова Л.В., Погодина А.В., Романица А.И., Савелькаева М.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у подростков: пилотное исследование // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 148-157. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12803>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rychkova LV, Pogodina AV, Romanitsa AI, Savelkaeva MV. Obesity and functional bowel disorders in adolescents: a pilot study. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):148-157. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12803>