

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 616.34-008-036/.037-07-053.3

Т.К. Знаменська, О.С. Годованець,
Н.П. Шеманська***

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології НАМН України»
(м. Київ, Україна);
Буковинський державний медичний
університет МОЗ України*,
КМУ «Міська дитяча поліклініка м. Чернівці»**
(м. Чернівці, Україна)

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ
СИМПТОМАТИКИ ТА ДІАГНОСТИКИ
ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
КИШЕЧНИКА У ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Ключові слова: передчасно народжені діти, показники функціонального стану кишечника, альбумін, $\alpha 1$ -антитрипсин, секреторний IgA, еластаза, PMN-еластаза.

Резюме. Представлені результати вивчення додаткових клініко-параклінічних показників порушень функціонального стану кишечника у передчасно народжених дітей, які мали прояви перинатальної патології тяжкого ступеня, в ранньому неонатальному періоді. Зроблено спробу інтерпретації даних з урахуванням механізмів патогенезу патології. Отримані результати свідчать про необхідність продовження досліджень для визначення найбільш чутливих та специфічних показників для впровадження у практику неонатології.

Вступ

Збереження здоров'я дитини від народження, профілактика розвитку хронічних захворювань є одним з джерелами якості життя, активного довголіття та інтелектуального потенціалу людини [1, 4]. Період новонародженості – визначальний з точки зору формування короточасної та довготривалої адаптації організму народженої дитини до умов зовнішнього середовища. Цей період характеризується як певними транзиторними станами, які є проявом функціональної адаптації систем органів, так і ймовірністю розвитку патологічних синдромів, що є наслідком реалізації несприятливих факторів в анте-/перинатальному періоді.

Патологія органів травлення залишається актуальною проблемою педіатрії на етапі сьогодення [6], що підтверджується показниками поширеності хвороб, які складають 148,95 на 1000 дитячого населення в Україні [8]. При тому, що питома вага функціональної патології в структурі захворювань травної системи дитячому віці складає за даними літератури від 60 до 95% [2,3].

Досягнення в галузі інтенсивної терапії в неонатології в останнє десятиліття збільшили шанси виживання новонароджених з малою та дуже малою масою тіла (ММТ та ДММТ) при народженні. Саме ці новонароджені ма-

ють певні особливості системи травлення, що зумовлено як поєднаною морфо-функціональною незрілістю, так і реалізацією факторів антега перинатального ризику. Необхідно відзначити, якщо мова йде про глибоко недоношену дитину, яка перебуває в критичному стані і потребує штучної вентиляції легенів і корекції всіх життєво важливих функцій, труднощі ентерального вигодовування зростають у багато разів, що зумовлено значною інтолерантністю до їжі.

Незважаючи на те, що грудне молоко залишається «золотим стандартом» при вигодовуванні новонароджених, саме ці діти мають дефіцит потреби у поживних речовинах, наслідком чого є недостатність постнатальних темпів росту та розвитку. За даними літератури, недоношені діти, що вигодовуються виключно грудним молоком, по закінченню неонатального періоду можуть мати дефіцит кальцію, фосфору, магнію, міді, вітамінів, порушені темпи приросту маси і довжини тіла, зменшену мінералізацію кісток [9].

Тому, на наш погляд, розробка напрямків діагностики, профілактики та корекції функціональних розладів ШКТ у дітей, починаючи від народження, особливо передчасно народжених, надасть змогу в подальшому своєчасного попередження розвитку хронічної гастроентерологічної патології.

Мета дослідження

Підвищення ефективності надання медичної допомоги передчасно народженим дітям шляхом удосконалення напрямків діагностики дисфункціональних порушень ШКТ на основі вивчення показників, що характеризують процеси мальдигестії, мальабсорбції та механізми запалення слизової оболонки кишечника за умов перинатальної патології.

Матеріали та методи

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження дітей, народжених у терміні гестації 34–36 тижнів, в ранньому неонатальному періоді. I групу склали 55 дітей з клінічними ознаками перинатальної патології тяжкого ступеня, II групу – 50 умовно здорових недоношених дітей. Критеріями виключення були новонароджені з вродженими інфекціями та вродженими вадами розвитку.

Для вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів, соматичного статусу матерів та визначення перинатальних факторів ризику гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей був проведений аналіз даних обмінних карт вагітних (Ф № 113/о), історій пологів (Ф № 096/о) та історій розвитку новонароджених (Ф № 097/о).

Ступінь недоношеності визначався з урахуванням вказаного терміну гестації та антропометричних даних дітей при народженні. Оцінка відповідності ступеня морфо-функціональної зрілості дітей гестаційному віку при народженні проводилася за шкалою Баллард та таблицями перцентилів [202]. Для оцінки загального стану дітей при народженні був використаний метод клінічного обстеження з урахуванням бальної оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах життя, вивчалися клінічні особливості динаміки перебігу ранньої неонатальної адаптації. Клінічну оцінку функціонального стану ШКТ у новонароджених та проведено за класичними методиками, які використовуються у дітей, з урахуванням вікових особливостей та ознак дисфункцій вказаних систем органів [5,7].

Функціональний стан кишечника оцінювали визначенням вмісту жирів та крохмалю, рівнів альбуміну, α_1 -антитрипсину (A1-AT), секреторного IgA (sIgA), еластази, PMN-еластази у калі. Визначення зазначених показників проведено за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на базі українсько-німецької лабораторії «БУКІНТЕРМЕД» (м. Чернівці). Досліджен-

ня мікробіоценозу вмісту порожнини товстого кишечника виконані за загальноприйнятими мікробіологічними методиками на базі лабораторії кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету згідно інструкції для проведення бактеріологічних та мікробіологічних досліджень.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) та Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Отримані результати були внесені в комп'ютерний банк даних з використанням пакету прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень «STATGRAPHICS» на персональному комп'ютері. Вірогідна відмінність статистичних показників визначалася за допомогою критерія Стьюдента «t» (оцінка відмінностей між абсолютними величинами) та методом кутового перетворення Фішера «Ф» (оцінка відмінностей між відносними величинами).

Результати та їх обговорення

Отримані результати вивчення аналізу даних соматичного здоров'я та акушерсько-гінекологічного анамнезу у матерів показали комплекс несприятливих факторів ризику, реалізація яких зумовила народження дітей раніше фізіологічного терміну, сформувала більш тяжкі форми перинатальної патології. За нашими даними, такими факторами є: вік матері старше 30 років (18,2%), поєднана соматична та гінекологічна патологія матері, у тому числі інфекції TORCH-комплексу (50,9%), кольпіт (32,7%), хронічний аднексит (27,3%), хронічний пієлонефрит (40,0%), вегето-судинна дистонія (30,9%), гострі респіраторні вірусні інфекції (12,7%); повторні вагітність та пологи (27,3%); обтяжений акушерський анамнез (штучне переривання вагітності (21,8%) та самовільні викидні (14,5%); ускладнення перебігу вагітності (плацентарна недостатність (ПН) (50,9%) і анемія II–III ступеня (12,7%)) та пологів (ургентний кесарев розтин (12,7%)). Вище вказані патологічні стани спричиняють порушення плацентарно-плодових взаємозв'язків та створюють несприятливі внутрішньоутробні умови для розвитку плоду. Вивчення кореляційних зв'язків засвідчило, що групою ри-

зику щодо розвитку перинатальної патології тяжкого ступеня є недоношені діти, які розвивалися за умов ПН, народилися при меншому гестаційному терміні ($r=-0,83$, $p<0,05$), з меншою масою тіла ($r=-0,77$, $p<0,05$) та низькою оцінкою за шкалою Апгар на 1-й ($r=-0,42$, $p<0,01$) і 5-й ($r=-0,36$, $p<0,01$) хвилинах життя.

Прояви перинатальної патології у дітей основної групи характеризувалися значною частотою респіраторного дистресу (98,2%), гемодинамічних розладів (87,3%), метаболічних порушень (81,2%) та геморагічного синдрому (38,2%). Клінічна симптоматика патології тяжкого ступеня супроводжувалася синдромом вегето-вісцеральних дисфункцій, у складі якого були порушення функціонального стану гастроінтестинальної системи.

А саме, відмічалися зниження або відсутність рефлексу смоктання (100,0%); знижена толерантність до ентерального харчування (96,4%), зригування (87,3%), явища парезу кишечника із затримкою відходження меконію та перехідного стільця (81,8%), ознаки метеоризму (50,9%). У 45,5% новонароджених відмічалось збільшення розмірів печінки відносно фізіологічної норми, 69,1% мали ознаки жовтяниці. У 43,6% випадків функціональні розлади з боку ШКТ у дітей за умов тяжкої перинатальної патології діагностувалися як один з проявів поліорганної недостатності.

У стільці дітей, які мали ознаки порушень функціонального стану кишечника, порівняно з контрольною групою, відмічалися значні відхилення додаткових параклінічних показників (табл.1).

Таблиця 1

Результати додаткових показників, визначених у випорожненнях новонароджених груп порівняння на 1-2 добу життя ($M\pm m$)

Показники	I група (n=55)	II група (n=50)
Альбумін (мг/г)	60,±3,03*	3,2±0,16
A1-AT (мг/г)	520,5±26,03 *	115,2±5,76
slgA (мг/г)	2437,4±121,87 *	1075,7±53,79
PMN-еластаза (мг/г)	78,6±3,93*	42,3±2,12
Еластаза (мг/г)	67,0±3,35*	228,5±11,43

Примітка. * - вірогідна відмінність показників у новонароджених груп порівняння, $p<0,05$

Згідно отриманих даних, у передчасно народжених дітей за умов тяжкої перинатальної патології, на фоні якої відмічалися ознаки порушень функціонального стану кишечника, було відмічено, порівняно з контролем, вірогідне збільшення рівня A1-AT, який є основною антипротеазою, що нейтралізує надлишок протеаз, які продукуються як мікроорганізмами, так і клітинами макроорганізму. A1-AT синтезується у печінці в ендоплазматичному ретикулумі. Міститься в α -1-фракції білків сироватки крові й складає 80–90% від всіх α -1-глобулінів сироватки. A1-AT є основним інгібітором еластаз, які виділяються альвеолярними макрофагами та ПМЯЛ, забезпечуючи 90% антиеластазної активності (10% належить α -2-макроглобуліну, α -антихімотрипсину і низькомолекулярним тканинним еластазам). Маючи порівняно невелику молекулярну масу, A1-AT добре проникає в тканини; окрім того, виконуючи також і транспортну функцію, він повертається разом зі зв'язаною протеазою у кров'яне русло, де піддається дії інших інгібіторів та

ретикуло-ендотеліальної системи. Зростання рівня A1-AT у випорожненнях новонароджених є маркером інтерстиціальної втрати білка та свідчить про значне підвищення проникливості слизової оболонки кишечника. За даними літератури, зростання рівня A1-AT призводить до пригнічення активності багатьох протеолітичних ферментів: трипсину, хімотрипсину, плазміну, тромбіну, еластази, гіалуронідази, протеаз лейкоцитів, макрофагів, мікроорганізмів тощо [10]. Отримані нами дані підтверджують знижений рівень еластази калі у дітей основної групи, порівняно з контролем. На нашу думку, підвищення рівня A1-AT при зниженні рівня еластази в калі можна вважати факторами зниження толерантності до їжі у передчасно народжених немовлят за умов тяжкої перинатальної патології.

У новонароджених I групи, порівняно з II групою, за даними досліджень виявлено значне підвищення рівня альбуміну в калі, що також є критерієм, який свідчить за порушення процесів пристінкового всмоктування, та

окрім того, вказує на збільшення проникливості кишкової стінки з надходженням плазми в просвіт кишечника. Цей факт, на нашу думку, є дуже важливим, оскільки тягне за собою проблему транслокації умовно-патогенної мікрофлори та ендоксинів з просвіту кишечника.

Слизова оболонка кишечника є відкритою системою і в нормі являє собою механічний і функціональний бар'єр організму, який контактує зі значною кількістю бактерій, вірусів та харчових антигенів. Перша лінія імунного захисту кишечника спрямована на попередження проходження антигенів у слизову оболонку та елімінацію чужорідних антигенів з наступною активацією антиген-специфічного імунного захисту. Однак навіть за фізіологічних умов незначна, але імунологічно значуща частина антигенів здатна проходити цей захисний бар'єр. Саме тому імунна система кишечника повинна бути здатна розрізнити непатогенні антигени від потенційно небезпечних антигенів та мікроорганізмів. Імунна відповідь у дитини після народження представлена переважно пасивними механізмами захисту за рахунок IgG, який вона отримує трансплацентарно від матері та материнським sIgA, який надходить з грудним молоком. Окрім sIgA, грудне молоко містить деякі особливі фактори, наприклад sIgA-стимулюючі цитокіни, внаслідок чого відбувається поступовий розвиток власної імунної системи дитини зі зданістю до самостійного синтезу sIgA. За нашими даними, рівень sIgA у першій порції меконію у дітей, які мали ознаки порушень функціонального стану кишечника за умов перинатальної патології, був вищим

порівняно з умовно здоровими новонародженими. На нашу думку, підвищення цього показника при тяжких проявах перинатальної патології на фоні морфо-функціональної незрілості може бути пов'язаний з порушеннями мікробіоценозу з переважанням умовно-патогенної мікрофлори, яка може формувати ранню місцеву алергічну реакцію слизової оболонки кишечника. За даними літератури, місцева антигенна стимуляція може призводити до значної інфільтрації мононуклеарними клітинами слизової оболонки кишечника з розвитком підвищеної локальної імунореактивності [11]. Результатами досліджень показано також суттєве підвищення рівня PMN-еластази в калі новонароджених основної групи, є підтвердженням міграції лейкоцитів, що свідчить за активацію механізмів запалення слизової кишечника і є вельми небезпечним у комплексі з підвищенням рівня sIgA.

Для визначення особливостей формування мікробіоценозу кишечника у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології проведено дослідження спектру мікрофлори порожнини товстого кишечника наприкінці раннього неонатального періоду. Отримані результати показали на 6–7 добу життя суттєві дисбіотичні порушення, незважаючи на виключно грудне вигодовування (табл. 2).

Так, результати вмісту порожнини товстого кишечника у дітей I групи, порівняно з показниками II групи, характеризувалися вірогідно зниженим вмістом біфідофлори, підвищеним рівнем пептококу, пептострептококу, кишкової палички, стафілококу, протей та грибів роду *Candida*.

Таблиця 2

Показники мікробіоценозу порожнини товстого кишечника у новонароджених груп порівняння на 6–7 добу життя ($M \pm m$)

Показники (LgKYO/г)	Групи порівняння	
	I група	II група
Біфідобактерії	4,7±0,13*	5,3±0,29
Лактобактерії	8,7±0,20	8,4±0,13
Пептокок	8,8±0,12*	7,6±0,33
Пептострептококи	8,7±0,15	-
Кишкові палички	9,6±0,78*	7,5 ±0,42
Протей	6,6±0,70	-
Стафілококи	5,7±0,08	-
Гриби роду <i>Candida</i>	3,6±0,30	-

Примітка. * - вірогідні відмінності у групах порівняння, $p < 0,05$.

Таким чином, у новонароджених з клінічними ознаками перинатальної патології, незважаючи на грудне вигодовування, наприкінці першого тижня виявлялися дисбіотичні порушення кишечника, які були більш вираженими, ніж у дітей контрольної групи, зміни мікробіоценозу в яких мали характер транзиторних фізіологічних змін. Слід зауважити, що саме дефіцит біфідофлори вважається однією з передумов посиленого розмноження умовно-патогенної мікрофлори, що за умов підвищення проникливості кишкової стінки може спричинити значні прояви ендотоксикозу. Відповідно, виникає ситуація, коли з одного боку, мікробіологічний дисбаланс викликає розвиток місцевого запалення, з іншого боку, наявність запалення з алергічним компонентом підтримує тривалі функціональні розлади кишечника, підтримуючи клінічну симптоматику.

З урахуванням інтерпретації вище вказаних показників щодо механізмів порушень функціонального стану кишечника у новонароджених за умов тяжкої перинатальної патології на фоні морфо-функціональної незрілості організму, на наш погляд слід звернути увагу лікарів неонатологів на наступні аспекти:

- зниження толерантності до ентерального харчування на фоні недостатньої активності протеолітичних ферментів, що потребує подальших досліджень для визначення можливості замісної терапії;
- порушення становлення мікробіоценозу

Література

1. Антипкин Ю.Г. Влияние пробиотика «Апибакт» на состояние биоценоза кишечника и иммунитета у детей / Ю.Г. Антипкин, Н.А. Радченко // Современная педиатрия – 2011, № 3 (37) – С. 149–152.
2. Банадига Н.В. Панкреатична недостатність у дітей з патологією травної системи / Н.В. Банадига, О.М. Дубчак, І.О. Рогальський та ін. // Современная педиатрия. – 2011. – №3 (37). – С. 115–117.
3. Безкаравайный Б.А. Синдром мальабсорбции у детей: поиск новых способов лечения. / Б.А. Безкаравайный, А.Н. Волошин, Г.Г. Бондаренко, И.Ю. Митякина, О.П. Неженцева // Современная педиатрия. – 2010. – №6(34). – С. 87–89.
4. Знаменська Т.К. Пробиотична корекція порушень функціонального стану кишечника у новонароджених при наявності перинатальної патології / Т.К. Знаменська, Ю.Д. Годованець // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т II, №1(3). – С. 126–132.
5. Лукьянова Е.М. Микробная экологическая система человека и использование отечественных мультипробиотиков для профилактики и устранения ее у детей / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Д.С. Янковский и др. // Совр. педиатрия. – 2009. – № 4(26). – С. 117–127.
6. Суржик А.В. Роль пребиотиков и нуклеотидов в формировании барьерной функции кишечника у детей первого года жизни / А.В. Суржик, Ю.С. Мозолева // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т.6, №3. – С. 92–96.
7. Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбактериоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: ООО «Издательство СпецЛит», 2007.
8. Чернега Н.Ф. Функціональний закріп у дітей грудного віку (клініка, діагностика, прогнозування, принципи корекції): Дис... канд. наук: 14.01.10 – 2009.

кишечника у зв'язку з переважанням умовно-патогенної мікрофлори;

- підвищення проникливості слизової оболонки кишечника на фоні місцевого запалення, наслідком чого є транслокація мікроорганізмів та токсинів у кров'яне русло, що спричиняє зростання проявів ендотоксикозу;
- активація місцевої алергічної реакції кишечника за рахунок зростання рівня sIg A, що є однією з ланок патогенезу запалення слизової оболонки кишечника та може бути предиктором формування atopічного дерматиту.

Висновки

Тяжкі форми перинатальної патології за умов морфо-функціональної незрілості, клінічною складовою яких є поліорганна недостатність з розвитком гастроінтестинальних порушень, потребують уваги клініцистів для вироблення правильних підходів до ентерального харчування передчасно народжених дітей. Пошук параклінічних критеріїв харчової інтолерантності надасть змогу обґрунтувати шляхи медикаментозної корекції, підвищити ефективність існуючих рекомендацій для забезпечення організму недоношених необхідними інгредієнтами природнім шляхом.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямом є пошук доказової бази параклінічних показників порушень функціонального стану кишечника у передчасно народжених дітей з урахуванням даних клінічної епідеміології.

9. Шунько Є.Є. Застосування збагачувача грудного молока для вигодовування недоношених дітей: Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я / Э.Э. Шунько, Н.М. Пясецька, О.О. Бэлова, О.Т. Лакша // №25–2012. Випуск 3 з проблеми «Педіатрія». Підстава: Рішення ПК «Педіатрія» Протокол № 4 від 29.12.2011 р. – К.: Укрмедпатентінформ, 2012. – 3 с.

10. American Gastroenterological Association. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-31.

11. Bezirtzoglou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora. / E Bezirtzoglou, E Stavropoulou // *Anaerobe*. – 2011. – №17(6). – P. 369–74. Epub 2011 Apr 16.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ
СИМПТОМАТИКИ И ДИАГНОСТИКИ
НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНИКА
У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Т.К. Знаменська, А.С. Годованец ,
Н.П. Шеманская ***

**ГУ « Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина);**

**Буковинский государственный медицинский
университет МЗ Украины*,
КМУ «Городская детская поликлиника
г. Черновцы»**
(г. Черновцы , Украина)**

Резюме. Представлены результаты изучения дополнительных клинико-параклинических показателей нарушений функционального состояния кишечника у преждевременно родившихся детей, имеющих проявления перинатальной патологии тяжелой степени, в раннем неонатальном периоде. Сделана попытка интерпретации данных с учетом механизмов патогенеза патологии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения исследований для определения наиболее чувствительных и специфических показателей для внедрения в практику неонатологии.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети, показатели функционального состояния кишечника, альбумин , α_1 - антитрипсин, секреторный IgA, эластаза, PMN- эластаза.

**FEATURES OF CLINICAL SYMPTOMS
AND DIAGNOSIS
OF THE FUNCTIONAL STATE
OF THE BOWEL
IN PREMATURE INFANTS**

T.K.Znamenskaya, O.C.Godovanets,
N.P.Shemanska ***

**SI «Institute of Pediatrics , Obstetrics and
Gynecology NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine);**

**Bukovinian State Medical University
Ministry of Health
of Ukraine*
CMU «City child clinic Chernivtsi» **
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary. The results of the study of additional clinical and paraclinical parameters of the functional state of intestinal disorders in premature infants, who had manifestations of severe perinatal in early neonatal period, were presented. An attempt to interpret the data based on the mechanisms of pathogenesis of diseases was performed. Received results testify to the need for further research to determine the most sensitive and specific indicators for the implementation in neonatology.

Keywords: preterm infants, indices of the functional state of the intestine, albumin, α_1 - antytripsyn, secretory IgA , elastase, PMN- elastase .