

УДК: 616.34-053.1-007-008.65-008.9:577.112.3

ПОРУШЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО
ОБМІНУ У ДІТЕЙ ПРИ ВРОДЖЕНИХ
І НАБУТИХ ВАДАХ КИШЕЧНИКА
ЗА НАЯВНОСТІ НЕФУНКЦІОНУЮЧОЇ
КИШКИ**К.Ю. Пащенко**

Харківський національний медичний
університет МОЗ України,
КЗОЗ Обласна дитяча клінічна
лікарня № 1 м. Харкова;
(м. Харків, Україна)

Ключові слова: діти, нефункціонуюча кишка,
синдром відключеної кишки, порушення обміну
амінокислот, діагностика, лікування.

Резюме. Проведено визначення й оцінка порушень аміно-
кислотного обміну в дітей з вродженою та набutoю хі-
рургічною патологією кишечника, що супроводжується
наявністю нефункціонуючої кишки. Аналіз результатів до-
слідження дозволяє підвищити ефективність діагностики
метаболічних порушень, а також проводити патогене-
тичну терапію для поліпшення результатів хірургічного
лікування новонароджених і дітей раннього віку.

Вступ

Вроджена кишкова непрохідність складає до 70–75% у структурі хірургічної патології новонароджених і дітей раннього віку та завжди характеризується наявністю нефункціонуючої ділянки кишки дистальніше рівня непрохідності [10]. Складність хірургічного лікування новонароджених полягає в тому, що вада формується на ранніх стадіях ембріогенезу і наступний органогенез та гістогенез відбуваються в умовах спотвореної програми розвитку [3, 11, 12].

Операцією вибору є формування первинного анастомозу з нефункціонуючою кишкою, що дозволяє відновити кишковий пасаж у максимально ранній термін. Вимушеною операцією є накладання кишкової стоми як першого етапу лікування аноректальних вад, тонкокишкової атрезії, меконіального ілеусу, а також набутих захворювань, що супроводжуються перитонітом, високим ризиком неспроможності кишкових швів, неможливістю великої резекції та ін. [3, 10].

Існування кишкової стоми призводить до розвитку синдрому відключеної кишки (СВК). У сучасній літературі СВК розглядають як сукупність морфо-функціональних і дисбіотичних патологічних процесів, що поступово розвиваються в ізольованій ділянці кишечника після проведення оперативного втручання [1, 4].

При відновленні кишкового пасажу у новонароджених і дітей з СВК завжди виникають труднощі анастомозування різних за діаметром сегментів, післяопераційний період супроводжується тривалою гіпоперистальтикою, затримкою випорожнення, що зумовлено атонією відключеної ділянки і ступенем мікроколону [3, 10].

Порушення функції відключеної кишки спря-

мовує вчених на пошук причин затримки відновлення моторно-евакуаторної функції кишечника та методів покращення його роботи після реконструктивно-відновних операцій.

Мета дослідження – визначення й оцінка порушень обміну амінокислот (АК), покращення результатів лікування новонароджених і дітей раннього віку з вродженими вадами кишечника і СВК.

Матеріали та методи

З метою виявлення метаболічних порушень, залучених у патогенез хірургічних захворювань у дітей з нефункціонуючою кишкою, нами було обстежено 32 дитини основної групи, що перебували на лікуванні в ОДКЛ № 1 м. Харкова у 2010–2012 рр. з приводу наступної патології: некротизуючий ентероколіт (4), виразково-некротичний ентероколіт (1), інвагінація кишечника (1), атрезії: дванадцятипалої кишки (7), порожньої (1), клубової (5); множинні атрезії тонкої кишки, синдром «пагоди» (2), аноректальні вади (8), заворот «середньої» кишки (2), субтотальна нейрональна дисплазія кишечника (1). Вік дітей коливався від 1 дня до 3 років. Контрольну групу склали 45 дітей тієї ж вікової категорії зі встановленим станом здоров'я.

Абсолютна більшість хворих основної групи (97%) мали супутню патологію: гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, недоношеність, хворобу Дауна, множинні вроджені вади та ін.

Аналіз вільних АК проводився методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Для аналізу використовували хроматографічну систему «Waters», яка включала насоси високого тиску (модель Wat 510); контрольний модуль тиску, інжектор (Autosampler 717

Plus); УФ детектор (Wat 486); модуль контролю температурного режиму, програмне забезпечення «Empower Pro». Процедура підготовки проб для дослідження рівнів вільних АК включала чотири етапи: видалення білків; дериватизацію із фенілізотіоціанатом (ФІТЦ); розділення ФІТЦ-похідних із використанням ВЕРХ (HPLC) і детекцію; обчислення й кількісний розрахунок отриманих даних.

Кров з вени забирали вранці натщесерце в чисту суху пробірку в кількості не менше 2 мл. У новонароджених забір крові проводили до операції, а також у ранньому післяопераційному періоді. При наявності кишкової стоми і можливості ентерального харчування забір виконували вранці до годування. Взяті кров центрифугували при 3000 об./хв, $t = 10-15$ хв. Перед транспортуванням сироватку швидко заморожували і зберігали при $t^{\circ} = -20^{\circ} \text{C}$.

Статистичну обробку отриманих даних здій-

снено за допомогою програми Statsoft Statistica 8.0 (серійний номер STA862D175437Q). Під час статистичного аналізу застосовано параметричні методи з обчисленням середньої арифметичної (M) і стандартного відхилення (SD). Критичною величиною рівня значимості p обрано 0,05, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях [7].

Результати та їх обговорення

Концентрацію АК у сироватці крові досліджено у 32 дітей основної групи та 45 дітей групи порівняння (табл. 1).

При порівняльному аналізі в основній групі встановлено вірогідно нижчі рівні таких АК, як гідроксипролін ($p=0,01$), аспарагін ($p=0,03$), глутамін ($p<0,01$), цитрулін ($p=0,02$), треонін ($p=0,01$), аланін ($p<0,01$), пролін ($p=0,04$), цистин ($p=0,01$), ізолейцин ($p<0,01$), лейцин ($p=0,01$), лізин ($p<0,01$) (рис. 1.).

Таблиця 1

Таксономія когнітивної поведінки

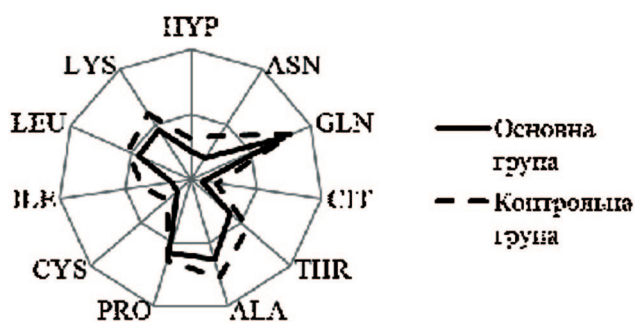
Амінокислоти	Основна група, n = 32		Контрольна група, n = 45	
	M	SD	M	SD
Аспарагінова кислота (ASP)	0,017	0,021	0,019	0,023
Глутамінова кислота (GLU)	0,110	0,114	0,164	0,163
Гідроксипролін (HYP)	0,027*	0,017	0,042*	0,030
Серин (SER)	0,135	0,164	0,131	0,056
Аспарагін (ASN)	0,025*	0,021	0,062*	0,093
Гліцин (GLY)	0,269	0,198	0,252	0,200
Глутамін (GLN)	0,343*	0,180	0,477*	0,197
Таурин (TAU)	0,079	0,045	0,086	0,082
Гістидин (HIS)	0,044	0,024	0,049	0,019
Цитрулін (CIT)	0,015*	0,009	0,025*	0,023
Треонін (THR)	0,061*	0,047	0,134*	0,138
Аланін (ALA)	0,184*	0,135	0,356*	0,191
Аргінін (ARG)	0,066	0,065	0,064	0,041
Пролін (PRO)	0,145*	0,080	0,188*	0,097
α -аміномасляна кислота (AAB)	0,140	0,010	0,012	0,011
Тирозин (TYR)	0,042	0,019	0,095	0,265
Валін (VAL)	0,147	0,069	0,155	0,089
Метионін (MET)	0,029	0,024	0,040	0,033
Цистин (CYS)	0,019*	0,012	0,029*	0,018
Ізолейцин (ILE)	0,019*	0,026	0,055*	0,043
Лейцин (LEU)	0,075*	0,058	0,112*	0,063
Фенілаланін (PHE)	0,048	0,019	0,057	0,051
Триптофан (TRP)	0,031	0,017	2,326	15,222
Орнітин (ORN)	3,197	17,847	0,094	0,061
Лізин (LYS)	0,080*	0,055	0,159*	0,080

Примітка. * – відмінність між групами вірогідна за $p < 0,05$.

Тенденцію до зниження мали також рівні глутамінової кислоти ($p=0,11$), метіоніну ($p=0,13$). При цьому звертає на себе увагу той факт, що рівень жодної АК принаймні не мав тенденції до

підвищення в основній групі порівняно з контролем. Рівень наведених АК був нижчим в середньому на 42,9% порівняно з групою контролю.

Інтерпретація отриманих даних свідчить про



виражені метаболічні порушення у оперованих дітей з нефункціонуючою кишкою, адже в нормі склад вільних АК в сироватці крові здорових новонароджених та дітей раннього віку вищий, ніж у пізні вікові періоди.

Важливою знахідкою є зниження рівня 5 незамінних АК в крові дітей основної групи – ізолейцину, лейцину, лізину, метіоніну, треоніну, що не синтезуються в організмі людини і надходять з їжею. Зниження їх концентрації в основній групі вказує на неадекватне травлення і всмоктування білка, що може бути чутливим маркером синдрому мальабсорбції в кишечнику [6, 9]. Зниження рівня метіоніну в сироватці крові дітей основної групи може свідчити про порушення фолатного циклу, який відіграє суттєву роль у розвитку, дозріванні й регенерації оболонки кишкового тракту. В свою чергу, низький рівень метіоніну несприятливо впливає на метаболізм інших сірковмісних АК. Зниження концентрації метіоніну спостерігається при резекціях в зоні ілеоцекального кута, а також при кишковому дисбіозі [5].

Зниження рівня деяких АК в крові є чутливим діагностичним критерієм первинних дефектів метаболізму [8]. Спадкові порушення обміну АК можуть призводити до підвищення летальності або інвалідизації хворих, отже, призначення адекватної терапії є вкрай важливим при лікуванні вродженої кишкової непрохідності та на етапах реабілітації дітей з кишковими стомами [2].

Враховуючи той факт, що АК беруть участь у підтриманні основних функцій організму та використовуються у тканинах людини як джерела, рівень АК крові натщесерце є відображенням гомеостатичного балансу, що настає після всмоктування білка у шлунково-кишковому тракті. За даними літератури, кількість спожитого білка контролюють шляхом оцінки профілю АК, в якому відмічають зниження рівня незамінних та збільшення рівня замінних АК в результаті зниженого споживання білка. Дослі-

дження та оцінка профілю АК у дітей основної групи вказала на достовірне зниження рівня як незамінних (ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, треонін), так і замінних АК (гідроксипролін, аспарагін, глутамін, цитрулін, аланін, пролін, цистин, глутамінова кислота). На підставі отриманих даних можна вважати, що зміни концентрації АК крові (окрім зниження рівня спожитого білка) обумовлені синдромом мальабсорбції та іншими метаболічними порушеннями. Враховуючи, що в процесі нормального метаболізму АК в організмі людини беруть участь також кофактори (вітаміни, мікроелементи), специфічні зміни рівнів АК вказують на необхідність введення цих сполук, що може використовуватись при призначенні комплексної терапії дітям у післяопераційному періоді. Клітинною локалізацією ферментів, що беруть участь у метаболізмі різних АК є цитоплазма, міжклітинний простір, мітохондрії, лізосоми, ендоплазматичний ретикулум. Таким чином, зниження рівня як замінних, так і незамінних АК може вказувати на зниження активності ферментів різної локалізації, що призводить до вторинної дисфункції клітин. Призначення адекватної терапії є вкрай важливим при вродженій кишкової непрохідності та на етапах реабілітації дітей з кишковими стомами. Враховуючи, що незамінним АК притаманна властивість утримання азоту, вони використовуються для відновлення у післяопераційному періоді, а також після перенесеного сепсису. Результати дослідження амінокислотного профілю можуть бути застосовані для підбору відносної кількості кожного компоненту в суміші незамінних АК.

Таким чином, враховуючи результати проведеного дослідження, дітям з кишковою атрезією та наявністю атрифіціальної кишкової стоми патогенетично обґрунтованим є призначення терапії, спрямованої на корекцію порушень амінокислотного обміну. Рекомендованими препаратами є L-карнітин (50–100 мг/кг на добу), α -кетоглутарат (600 мг 2–3 рази на добу), вітамін B6 (100 мг/добу), фолієва кислота (100 мкг/добу). Для профілактики дегенеративних змін з боку нефункціонуючої кишки додатково призначається коензим Q10 (убіхінон) 10–15 мг/добу. При неможливості ентерального харчування і синдромі мальабсорбції у новонароджених у післяопераційному періоді призначаються комплексні парентеральні амінокислотні розчини із розрахунку 1,5–2,5 г амінокислот на кг маси тіла на добу.

Висновки

1. Проведені дослідження дозволили виявити загальне зниження концентрації вільних АК

в сироватці крові дітей з вродженими вадами кишечника і кишковими стомами на 42,9% у порівнянні з контрольною групою.

2. Зниження концентрації АК крові у новонароджених і дітей раннього віку з вродженими вадами кишечника і кишковими стомами є однією з патогенетичних ланок функціональної недостатності нефункціонуючої ділянки кишкового тракту.

3. Зниження рівня АК в крові може бути чутливим маркером синдрому мальабсорбції та білкової недостатності.

Література

1. Андреев Ю.В. Восстановление непрерывности толстой кишки у больных после операции Гартмана : дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Ю.В. Андреев. – М., 2012. – 160 с.
2. Горбатюк О.М. Особливості харчування дітей із синдромом короткої кишки / О.М. Горбатюк // Современная педиатрия. – 2011. – № 2. – С. 134–137.
3. Даньшин Т.І. Хірургічне лікування новонароджених з вадами розвитку кишок / Т.І. Даньшин, І.С. Максакова, В.П. Питула // Львівський медичний часопис. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 44–48.
4. Колит отключенной толстой кишки / Г.И. Воробьев, А.П. Жученко, А.Ф. Филон [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т.18, № 5. – С. 65–70.
5. Кушкевич І.В. Сульфатвідновлювальні бактерії кишечника людини II. Роль у розвитку захворювань / І.В. Кушкевич // Studia Biologica. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 221–250.
6. Няньковський С.Л. Синдром мальабсорбції з позицій сучасного педіатра-клініциста / С.Л. Няньковський, О.С. Івахненко, М.С. Яцула // Здоровье ребенка. – 2012. – № 6. – С. 142–148.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
8. Смоляр В. І. Генетична першооснова харчування / В.І. Смоляр // Проблеми харчування. – 2008. – № 1–2. – С. 5–13.
9. Ткач С.М. Синдром мальабсорбции: новая классификация, основные причины и механизмы развития / С.М. Ткач, А.К. Сизенко // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3. – С. 114–121.
10. Фофанов О. Д. Деякі аспекти хірургічного лікування вродженої обструкції кишок у дітей / О.Д. Фофанов // Хірургія дитячого віку. – 2012. – № 1 (34). – С. 49–52.
11. Robb A. Duodenal and small intestinal atresias and stenosis / A. Robb, A. Lander // Surgery (Oxford). – 2007. – Vol. 25, Issue 7. – P. 291–294.
12. Rubin D. C. Intestinal morphogenesis. Small intestine / D. C. Rubin // Current Opinion in Gastroenterology. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 111–114.

НАРУШЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКАХ КИШЕЧНИКА ПРИ НАЛИЧИИ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ КИШКИ

К.Ю. Пащенко

Харьковский национальный
медицинский университет,
КУОЗ Областная детская клиническая
больница № 1 г. Харькова;
(г. Харьков, Украина)

Резюме. Проведены определение и оценка нарушенный аминокислотного обмена у детей с врожденной и приобретенной хирургической патологией кишечника, сопровождающейся наличием нефункционирующей кишки. Анализ результатов исследования позволяет повысить эффективность диагностики метаболических нарушений, а также проводить патогенетическую терапию для улучшения результатов хирургического лечения новорожденных и детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, нефункционирующая кишка, синдром отключенной кишки, нарушение обмена аминокислот, диагностика, лечение.

4. Урахування результатів дослідження рівнів вільних АК крові надає можливість підвищити ефективність діагностики супутніх метаболічних порушень у дітей з вродженими вадами кишкового тракту.

5. Для покращення результатів лікування дітей з вродженими вадами та захворюваннями, що супроводжуються наявністю нефункціонуючої кишки та потребують оперативного втручання, у післяопераційному періоді показане проведення патогенетичної терапії, спрямованої на корекцію порушень обміну АК.

VIOLATIONS OF AMINO ACID METABOLISM IN CHILDREN WITH CONGENITAL AND ACQUIRED INTESTINAL MALFORMATIONS IN THE PRESENCE OF A NON-FUNCTIONING BOWEL

K.Yu. Pashchenko

Kharkiv National
Medical University,
Kharkiv Regional Children's
Clinical Hospital № 1
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. The definition and assessment of amino acid metabolism disorders were carried out in children with congenital and acquired surgical diseases of the intestine, accompanied by the presence of a non-functioning bowel. Analysis of research results can improve the efficiency of metabolic disorders diagnosis as well as conducting the pathogenetic therapy to improve the results of surgical treatment of newborns and children of early age.

Keywords: children, non-functioning bowel, disabled bowel syndrome, disorders of amino acid metabolism, diagnosis, treatment.