

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**МАРУШКО РОСТИСЛАВ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 616–093/-098:616–053.36–036–084-08

**ПРОГНОЗУВАННЯ, ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА  
ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ  
РАНЬОГО ВІКУ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Київ – 2015



Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

**Науковий консультант** доктор медичних наук, професор  
**Шадрін Олег Геннадійович**,  
Державна Установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Крючко Тетяна Олександрівна**,  
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава), завідувач кафедри педіатрії № 2;

доктор медичних наук, професор  
**Тяжка Олександра Василівна**, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри педіатрії № 1;

доктор медичних наук, професор,  
**Белюсова Ольга Юріївна**, Харківська академія післядипломної освіти МОЗ України (м. Харків), завідувач кафедри педіатричної гастроентерології і нутриціології.

Захист дисертації відбудеться « 19 » січня 2015 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 13 » листопада 2015 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашіна



## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Розробка нових та удосконалення існуючих технологій щодо збереження здоров'я дитини є найбільш пріоритетним соціальним завданням педіатрії (О.М. Лук'янова, 2005; О.О. Дудіна, 2011; Ю.Г. Антипкін, 2013).

В останні десятиліття в Україні відбувається неухильне зростання захворюваності органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Поширеність гастроентерологічних захворювань становить 140–150‰ без тенденції до зменшення. Серед гастроентерологічних захворювань до 95 % займає функціональна патологія, в структурі якої значне місце посідають функціональні захворювання кишечника (ФЗК). Все частіше спостерігається формування хронічної патології кишечника в перші роки життя (О.В. Аніщенко, 2011; Т.Й. Бойко, 2013).

Серед ФЗК у дітей раннього віку найбільш поширені функціональний закреп та функціональна діарея. Частота цих порушень коливається від 10–25 % до 70 % за даними різних авторів (О.Г. Шадрін, 2009, 2013; А.И. Хавкин, 2009; Л.В. Квашнина, 2012; J.K. Kellow, 2010; M.A. van Tilburg et al., 2014). Причини ФЗК у дітей раннього віку чисельні, але відповідно сучасним уявленням просліджується взаємозв'язок між відносно функціональною незрілістю кишечника, вісцеро-вегетативними розладами, станом мікрофлори та становленням захисного слизового бар'єру (А.В. Тяжкая, 2010; Т.А. Крючко, 2013; О.Ю. Белоусова, 2015; Н. Chung, 2010; G. Rogler, 2011). Все більше наукових даних свідчать про роль ФЗК в ранньому віці як факторів ризику в формуванні органічної патології ШКТ в подальші вікові періоди (В.Д. Лукашук, 2010; В.М. Дудник, 2011; R.V. Bryant, 2011; С. Flocchi, 2015). Наукові розробки в цій галузі дозволяють не тільки з'ясувати особливості патогенетичних механізмів ФЗК, а й удосконалити підходи до їх профілактики та лікування.

Виділений в останні роки як нозологічна одиниця хронічний неспецифічний невиразковий коліт (ХННК), незважаючи на питання щодо діагностики та клінічного перебігу, особливо у дітей раннього віку, складає близько 10 % всієї хронічної патології органів травлення, значно перевищуючи інші хронічні запальні захворювання (О.Ю. Белоусова, 2011, 2013; Н.М. Malaty et al., 2013; E.K. Müller, 2014). Незважаючи на досягнення значного прогресу у розумінні патофізіологічних механізмів, запальні захворювання кишечника потребують подальшого поглибленого вивчення. Порушення імунних реакцій (П.В. Шумилов, 2010; M. Camilleri, 2012; S.R. Brant, 2013), цитопротекторних властивостей слизової кишечника (М.Ф.Денисова, 2012; Е.М. Муквич, 2012), дисбаланс мікробної флори внутрішньокішкового середовища (Г.Д. Фадеєнко, 2012; S.Cucchiara, 2010) на тлі генетичної схильності розглядаються як основні механізми патогенезу запальних захворювань кишечника, але взаємозв'язок цих порушень та їх особливості у дітей в ранньому віці вивчені недостатньо.

У сучасний період погіршення екологічної ситуації навколишнього середовища, проблеми порушення харчування, яке супроводжується дефіцитом необхідних мікронутрієнтів, та їх наслідки для дитячого організму набувають все більшої актуальності (А.А. Баранов, 2009; О.Г. Шадрин, 2009). Важливим напрямком попередження формування захворювань є аналіз факторів ризику, прогнозування розвитку захворювань та розробка заходів по зниженню впливу цих

факторів на дитячий організм (О.Ю. Белоусова, 2011; Ю.В. Белоусов, 2012; S. Hutfless, 2010; S.E. Roberts, 2012; S. Robinson, 2012).

Не дивлячись на велику кількість робіт, присвячених функціональним та запальним захворюванням кишечника у дорослих, у дітей раннього віку ці захворювання залишаються недостатньо вивченими. Це стосується як сучасних клінічних особливостей їх перебігу та патогенетичних механізмів, так і оптимізації критеріїв своєчасної діагностики та удосконалення лікувально-профілактичних заходів.

Для підвищення ефективності профілактики та лікування як ФЗК, так і запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку подальші дослідження мають базуватися на принципах безпеки, а лікувально-профілактичні заходи мають впливати на основні патогенетичні механізми формування кишкової патології. В цьому напрямку використання продуктів функціонального харчування, зокрема, синбіотичної комбінації про- та пребіотиків, омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (ДЛ ПНЖК), препаратів, дія яких направлена на покращення енергетичного обміну та обміну жирних кислот в організмі дитини, поряд із лікувальним харчуванням, дозволить підвищити ефективність профілактики та терапії функціональних та хронічних запальних захворювань кишечника, зменшити частоту їх рецидивів у дітей раннього віку та формування цієї патології у дітей більш старших вікових груп (О.М. Лук'янова, 2009; N. Ноа, 2013; M. Viladomiu, 2013).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно плану НДР ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної АМН України» і є фрагментом НДР: «Вивчити патогенетичну роль порушень імунітету при функціональних та органічних розладах органів травлення у дітей раннього віку та розробити методи їх аліментарної корекції», № держреєстрації 01.08.Ю001059.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування функціональних і запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку шляхом розробки системи заходів їх прогнозування, аліментарної та медикаментозної корекції на підставі вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу, харчування, імунологічної реактивності організму, обміну жирних кислот та цитопротективних властивостей кишечника.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити основні фактори ризику розвитку та клініко-параклінічні особливості функціональних і запальних захворювань кишечника (функціональний закреп, функціональна діарея та хронічний неспецифічний невиразковий коліт) у дітей раннього віку.

2. Проаналізувати характер харчування дітей раннього віку, хворих на функціональні та запальні захворювання кишечника, та його вплив на фізичний розвиток і стан здоров'я дітей раннього віку.

3. Розробити математичну модель прогнозування ризику розвитку запальних і функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

4. Вивчити особливості жирнокислотного складу сироватки крові (насичені, ненасичені, поліненасичені жирні кислоти та їх представники – пальмітинова,

стеаринова, олеїнова, лінолева, альфа-ліноленова, арахідонова, докозагексаєнова, ейкозапентаєнова кислоти) та проаналізувати особливості їх змін при функціональних та запальних захворюваннях кишечника.

5. Дослідити стан імунологічної реактивності за даними цитокинового профілю: інтерлейкіни (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), фактор некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), інтестинальний трефоїловий фактор (ITF) та місцевого гуморального імунітету (SIgA) у дітей при захворюваннях кишечника.

6. Визначити цитопротективний потенціал кишечника за біохімічними показниками копрофільтратів (основні компоненти муцинових глікопротеїнів – сіалова кислота та її зв'язані форми, фукоза вільна, загальна та сульфозв'язані форми глікопротеїнів) при функціональних та запальних захворюваннях кишечника.

7. Визначити кореляційні зв'язки між порушеннями обміну жирних кислот, змінами імунологічної реактивності та цитопротективного потенціалу кишечника і розробити критерії диференціальної діагностики функціональних та запальних захворювань у дітей раннього віку.

8. Розробити та обґрунтувати алгоритм основних принципів профілактичних заходів та комплекс аліментарно-медикаментозної корекції лікування хронічного неспецифічного невиразкового коліту, функціонального закрепу та функціональної діареї з використанням продуктів функціонального харчування, лікарських засобів та дієтотерапії.

9. Вивчити ефективність розробленого комплексу аліментарно-медикаментозної корекції лікування функціонального закрепу, функціональної діареї та хронічного неспецифічного невиразкового коліту.

10. Запровадити в практику охорони здоров'я систему лікувально-профілактичних заходів, спрямовану на зниження частоти захворювань кишечника у дітей раннього віку, підвищення ефективності їх лікування та реабілітації.

*Об'єкт дослідження.* Функціональні та запальні захворювання кишечника у дітей раннього віку.

*Предмет дослідження.* Клінічні прояви та перинатальні фактори ризику захворювань кишечника, порушення мікробіоценозу кишечника, цитокиновий статус, показники обміну жирних кислот, стан слизової оболонки кишечника, показники загального та локального імунітету кишечника.

*Методи дослідження.* Клінічні, анкетно-опитувальні, біохімічні, імунологічні, імуноферментні, бактеріологічні, математично-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на основі поглибленого аналізу даних анте- та постнатального періодів життя дітей раннього віку, хворих на функціональні захворювання кишечника (функціональний закреп, функціональна діарея) і хронічний неспецифічний невиразковий коліт, встановлено високий ризик розвитку цієї патології при порушенні принципів раціонального харчування матерів під час вагітності та вигодовування і харчування їх дітей, яке призводить до недостатності та дефіциту омега-3 ДЛ ПНЖК в організмі матері та дитини. До факторів ризику розвитку ФЗК та ХННК належать також екстрагенітальна патологія у матерів хворих дітей, захворювання в період вагітності, патологічні пологи, захворювання ШКТ та обтяжена спадковість.

Встановлено, що застосування омега-3 ДЛ ПНЖК жінками в період вагітності та грудного вигодовування сприяє зменшенню частоти виникнення ускладнень перебігу вагітності та пологів, підвищує ефективність лактаційної функції у жінок, зменшує частоту гострих захворювань респіраторної системи, функціональних розладів ШКТ та алергічних захворювань у дітей на першому році життя.

Розширено наукові дані про особливості клінічного перебігу захворювань кишечника у дітей раннього віку. Зокрема, встановлено, що особливістю ХННК є невиразна клінічна симптоматика на ранніх стадіях розвитку, тривалий, схильний до частих рецидивів перебіг, «маскування» симптоматикою функціональних захворювань кишечника, наявність інтоксикаційного, больового абдомінального та диспепсичного синдромів, порушення характеру випорожнень, ураження дистальних відділів кишечника при відсутності грубих морфологічних змін слизової. Перебіг ФЗ та ФД характеризується порушеннями характеру випорожнень та поєднанням з іншими функціональними захворюваннями ШКТ.

Вперше доведено, що у формуванні як хронічних запальних, так і функціональних захворювань кишечника мають місце одні і ті ж патогенетичні ланки розвитку патології – зміни в системі імунного захисту як в організмі в цілому, так і на локальному рівні, порушення в системі цитопротекції слизової кишечника та обміну жирних кислот, дисбаланс мікробної флори кишечника, при цьому при ХННК такі зміни свідчать про більш глибокі порушення в цих патогенетичних ланках.

Вперше встановлені особливості порушення цитопротекторного потенціалу слизової кишечника при ХННК у дітей раннього віку, які характеризуються якісними та кількісними змінами інтестінальних муцинових глікопротеїнів, при цьому відмічається значне підвищення рівня сіалової кислоти та її зв'язаних форм, фукози та зниження сульфовмісних компонентів муцинів в копрофільтратах, що свідчить про значні деструктивні зміни преепітеліальних структур кишечника в умовах хронічного запального процесу в ньому. При ФЗК зміни цитопротекції також мають місце, але ці зміни характеризуються достатнім рівнем компенсаторних синтетичних можливостей до продукції основних компонентів муцинів.

Вперше встановлені порушення процесів відновлення преепітеліальних структур слизової кишечника при ХННК, які характеризуються значним пригніченням продукції інтестінального трефоїлового фактору, що підтверджується зниженням його рівня на 38,7 % в умовах значної активації TNF- $\alpha$ . При ФЗК інтестінальний трефоїловий фактор має тенденцію до підвищення, що свідчить про значний рівень компенсації його синтезу та достатній рівень захисту преепітеліальних структур кишечника.

Уточнено наукові дані про те, що при дисбалансі мікробної флори кишечника як при хронічному запальному процесі, так і ФЗК основну роль відіграє стан індигенної мікрофлори (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacterium* spp.), концентрація представників якої в кишечнику значно знижується.

Доповнено наукові дані про те, що у хворих з функціональними захворюваннями кишечника та хронічним неспецифічним невиразковим колітом має місце неспецифічна активація імунітету, що підтверджується підвищенням



експресії прозапальних цитокінів (IL1 $\beta$ , IL6, IL8, TNF- $\alpha$ ) та зниженням протизапальних цитокінів (IL4, IL10) у дітей з ХННК. На відміну від ХННК при ФЗК спостерігається підвищення як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, що свідчить про менш виражені імунні зміни.

Вперше надане теоретичне узагальнення та на основі клініко-лабораторних досліджень обґрунтовано використання комплексу препаратів і продуктів функціонального харчування (омега-3 ДЛ ПНЖК, синбіотичної комбінації про- та пребіотиків, L-карнітин, урсодезоксихолева кислота, лактаза) поряд з дієтотерапією та показана його ефективність в лікуванні функціональних і запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку, що підтверджується більш швидкими темпами усунення основних проявів ФЗК та ХННК, збільшенням кількості відмінних результатів лікування ХННК до 80,4 % проти 55,2 %, ФЗ до 82,8 % проти 54,0 %, ФД до 79,4 % проти 46,7 %.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі поглибленого вивчення факторів ризику розвитку функціональних та хронічних запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку розроблена та запропонована модель математичного прогнозування, яка дає можливість своєчасно формувати групи ризику зазначених захворювань, проводити їх ранню діагностику і відповідні організаційні та профілактично-лікувальні заходи.

Розроблено новий спосіб діагностики ураження інтестинального бар'єру, який полягає у визначенні концентрації нейтральних глікопротеїнів, а саме вільних, білковозв'язаних та олігозв'язаних сіалових кислот в копрофільтратах. При розвитку запального процесу концентрація вільних сіалових кислот зростає від 5,3 мкМоль/мг білка та вище, білковозв'язаних та глікозв'язаних сіалових кислот від 3,7 мкМоль/мг білка та від 1,9 мкМоль/мг білка відповідно, що більш ніж в два рази перевищує показники у здорових дітей (Патент України № 97195 від 10.01.2012 р.).

Розроблено спосіб оцінки порушень ліпідного метаболізму у дітей з захворюваннями ШКТ, що полягає в дослідженні концентрації пальмітинової, стеаринової та олеїнової жирних кислот в сироватці крові та розрахунку співвідношення суми пальмітинової та стеаринової кислот до олеїнової кислоти. Зниження співвідношення цих кислот нижче 1 свідчать про порушення ліпідного метаболізму, що характеризує наявність запального процесу в кишечнику (Патент України № 56488 від 10.01.2011 р.).

Розроблено метод діагностики органічних захворювань кишечника за допомогою визначення концентрацій компонентів муцинових глікопротеїнів в копрофільтратах, які можуть вважатися маркерами та дозволяють оцінити ступінь пошкодження слизового бар'єру при хронічних запальних захворюваннях кишечника (Патент України № 58455 від 11.04.2011 р.).

З урахуванням патогенетичних механізмів розвитку патології кишечника, виявлених у дітей з функціональними та хронічними запальними його захворюваннями, обґрунтована доцільність, розроблена, вивчена ефективність та впроваджена в практику охорони здоров'я система лікувально-профілактичних заходів корекції мікроекологічних, цитопротективних та імунних порушень із застосуванням комплексу препаратів та продуктів функціонального харчування з пре- і пробіотичною дією, мембраностабілізуючими та енергозабезпечуючими

властивостями, яка знижує ризик захворюваності дітей на першому році життя, позитивно впливає на перебіг функціональних захворювань (функціональний закреп, функціональна діарея) та хронічний неспецифічний невиразковий коліт, дозволяє скоротити строки лікування та знизити частоту рецидивів цих захворювань.

Результати дослідження **впроваджено** в роботу дитячих лікувально-профілактичних закладів м. Києва, Черкаської, Чернівецької, Тернопільської областей. Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються на курсах інформації та стажування при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Матеріали дисертації відображені в навчально-методичному посібнику «Гастроентерологія дітей раннього віку» м. Київ, 2010 (під редакцією О.Г. Шадріна, О.М. Муквіч), довіднику дитячого гастроентеролога «Дитячий гастроентеролог» м. Київ, 2011, 2013 (під редакцією М.Ф. Денісової, О.Г. Шадріна).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням. Внесок автора в отримання наукових даних є основним. Дисертантом самостійно проведено вивчення наукових джерел та узагальнення сучасного стану проблеми, сформульовано мету і завдання роботи, здійснено планування і набір клінічного матеріалу. Проведено клінічне обстеження дітей, проаналізовано соціально-економічні та медико-біологічні фактори ризику розвитку функціональних і хронічних запальних захворювань у дітей раннього віку. Проводився збір матеріалу для бактеріологічних, біохімічних та імунологічних досліджень. Обґрунтована і розроблена система лікувально-профілактичних заходів корекції мікроекологічних та цитопротективних порушень, підвищення резистентності локальної імунної системи із застосуванням препаратів та продуктів функціонального харчування з пре- і пробіотичною дією, мембраностабілізуючими та енергозабезпечуючими властивостями у дітей раннього віку. Автором написані всі розділи дисертації, здійснена статистична обробка, проведено результативний аналіз даних, що дало змогу автору сформулювати обґрунтовані висновки та розробити практичні рекомендації, здійснено впровадження результатів наукових досліджень в клінічну практику. Дисертантом підготовлено до друку статі, тези і доповіді на наукових конференціях, конгресах та з'їздах, оформлено патенти на винахід та корисну модель.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації було викладено на: VI конгресі педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (Київ, 2009), 12-й з'їзді педіатрів України «Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі» (Київ, 2010), VII конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2011), VIII конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі» (Київ, 2012), IX конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 2011, 2012), 12-й Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми педіатрії» (Судак, 2012), Медичному форумі-2012 (Київ, 2012), V національному конгресі «Людина та ліки» (Київ, 2012), V Конгресі Федерації Педіатрів Країн СНД и VI Конгресі Педіатрів та Неонатологів Республіки Молдова (Молдова, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції

«Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (Тернопіль, 2013), Міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2013), Республіканській науково-практичній конференції «Современные проблемы педиатрии» (Алушта, 2013), наукових симпозиумах з міжнародною участю «Проблемні питання медичної допомоги дітям та підліткам» (Київ, 2011, 2012, 2013, 2014).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 47 наукових праць, з них в авторефераті наведено 30, в тому числі 27 – у провідних фахових виданнях (з них 12 статей без співавторів, 6 статей у виданнях, які включені до міжнародної наукометричної бази даних CrossRef, 9 статей – в Science Index, 27 статей – в Google Scholar). Матеріали проведених досліджень були опубліковані в науково-практичних збірниках, матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів та конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 358 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 389 посилань, що займає 39 сторінок. Робота ілюстрована 56 таблицями, 22 рисунками, що займають 25 повних сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведені на базі відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку, лабораторії імунології, лабораторії біохімії, лабораторії бактеріології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», лабораторії біохімії та патофізіології інституту проблем патології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Обстежено 374 дитини віком від дев'яти місяців до трьох років життя, з них 146 дітей з ХННК, 134 дітей з ФЗ, 64 дітей з ФД. Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей того ж віку. Всім хворим, що знаходились під спостереженням, проводилось стандартне клініко-анамнестичне та параклінічне обстеження. Застосовувалась анкета, яка складалась із ряду розділів у відповідності до завдань дослідження для аналізу факторів ризику та прогнозування ризику розвитку захворювань кишечника, стану здоров'я, клінічної оцінки та даних параклінічного обстеження.

Для встановлення діагнозів ФЗ та ФД в роботі використано Римські критерії III. При встановленні діагнозу ХННК використовували класифікацію згідно наказу МОЗ України № 59 від 29.01.2013 року «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення»

Ретроспективні дослідження щодо впливу антенатального та постнатального забезпечення дітей омега-3 ДЛ ПНЖК на їх фізичний розвиток та захворюваність було проведено в дитячих лікувально-профілактичних закладах м. Києва методом анкетування 250 матерів, діти яких досягли віку одного року життя. Анкета для опитування матерів включала наступні розділи: акушерський анамнез та харчування

матерів, характер вигодовування, показники фізичного розвитку, захворюваність дітей. Розподілення проводилось наступним чином: до 1-ї групи увійшли 100 дітей, матері яких споживали омега-3 ДЛ ПНЖК в період вагітності та лактації, 2-а група (150 дітей) була групою порівняння.

Загальноклінічне обстеження включало оцінку фізичного та соматичного статусу, стан шкіри та слизових оболонок, кісткової системи, внутрішніх органів, характеру та частоти випорожнень. Всім хворим, що знаходились під спостереженням, проводили стандартне клініко-анамнестичне та параклінічне обстеження.

Для верифікації діагнозу дітям поряд з клінічним проводили лабораторно-інструментальне обстеження, яке включало: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, копрологічне дослідження, бактеріологічне дослідження калу, УЗД органів черевної порожнини. Для виявлення патології товстої кишки у дітей раннього віку проводилось ендоскопічне обстеження методом ректороманоскопії та колоноскопії. За показаннями методом езофагогастроуденоскопії вивчали стан слизової оболонки верхніх відділів ШКТ (стравохід, шлунок, дванадцятипала кишка).

Мікробіологічну діагностику проводили методами та у відповідності до вимог наказів: № 535 МОЗ СРСР від 22.04.1985 р., № 234 МОЗ України від 10.05.2007 р. та № 167 від 05.04.2007 р. Бактеріологічними методами аналізували кількісний та видовий склад мікробної флори кишечника, одержані результати бактеріологічного дослідження перераховували в десятинні логарифми. В роботі використовували клініко-мікробіологічну класифікацію дисбактеріозу кишечника Бережного В.В. (2003).

Для вивчення особливостей патогенетичних механізмів ФЗК та ХННК у хворих дітей проводились дослідження копрофільтратів та сироватки крові.

Вивчення рівнів жирних кислот сироватки крові проводили за допомогою газохроматографічного методу. Газохроматографічний аналіз здійснювали на газовому хроматографі серії «Цвет-500». Кількісну оцінку спектру жирних кислот проводили за методом нормування шляхом вимірювання площі піків метильованих похідних жирних кислот у порівнянні із стандартною сумішшю та визначали їх склад у відсотках.

Оцінка стану слизового бар'єру кишечника проведена шляхом визначення концентрації сіалових кислот та їх зв'язаних форм, фукози, сульфоглікопротеїнів в копрофільтратах.

Концентрацію вільних, білковозв'язаних, глікозв'язаних сіалових кислот (мкМоль/мг білка) та рівня білка, на 1 мг якого розраховували концентрацію вищеназваних показників, визначали за методом Я.М. Вахрушева (1998). Визначення сульфоглікопротеїнів (мкмоль на 1 мг білка) проводили за методом, розробленим В.В. Меньшиковим (1987), а концентрацію білка сульфоглікопротеїнів (мкг/мл) за методом О.Н. Lowry (1951). Вміст вільної та загальної фукози (мкмоль в 1 мг білка) визначали за методом П.Н. Шараєва (1997).

Імунологічний статус дітей оцінювали на підставі визначення концентрації інтерлейкінів (IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), фактору некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), інтестинального трефоїлового фактору (ITF) в сироватці крові, SIgA в

копрофільтратах за методами імуноферментного аналізу ELISA по рекомендованим протоколам до відповідних тест-систем.

Зважаючи на результати досліджень та враховуючи клініко-патогенетичні особливості ФЗК та ХННК у дітей раннього віку, було обґрунтовано та розроблено алгоритм аліментарно-медикаментозної корекції лікування з використанням продуктів функціонального харчування, лікарських засобів та дієтотерапії. Для оцінки ефективності лікування хворі діти рандомізовано були розподілені на дві групи: основну та групу порівняння. Із 114 дітей з ХННК основна група включала 56 хворих, група порівняння – 58 дітей. 172 дітини з ФЗК розподілялись наступним чином: основна група дітей з ФЗ складалася з 58 хворих, група порівняння – з 50 дітей, відповідно діти з ФД – з 34 та 30 хворих дітей. Групи були співставними за структурою визначених у дітей ФЗК та ХННК ( $p > 0,05$ ).

Всі хворі діти, що приймали участь у дослідженні, отримували базисну терапію згідно Наказу МОЗ України № 438 від 26.05.2010 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей». Діти, віднесені до основної групи, отримували модифіковану нами комплексну терапію, яка включала використання комплексу аліментарно-медикаментозної корекції лікування.

Дієтична стратегія включала призначення дієтичного харчування з моменту госпіталізації у відділення. Дітям з ХННК призначалося ентеральне харчування із застосуванням лікувальних напівелементних сумішей з поступовим переходом на адаптовані молочні суміші. Дітям з ФЗК призначались адаптовані молочні суміші. В залежності від тяжкості перебігу та провідного клінічного прояву захворювання проводилась дієтична корекція.

Всі діти основних груп на фоні базисної терапії отримували дієтичну домішку омега-3 ДЛ ПНЖК (риб'ячий жир), додатково ці діти отримували синбіотик, до складу якого входить мультипробіотичний комплекс *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus* та фруктоолігосахарид інулін (пребіотик). В комплексі аліментарно-медикаментозної корекції використовували препарат метаболічної дії L-карнітин та гепатопротектор урсодезоксихолеву кислоту. На початку лікування використовували препарат лактази.

Вивчення ефективності аліментарно-медикаментозної корекції при лікуванні ХННК проводилось на підставі даних загально-клінічних та лабораторних досліджень, в тому числі біохімічних, бактеріологічних, імунологічних та морфологічних.

При проведенні оцінки активності ХННК проводився аналіз даних змін основних клінічних синдромів (інтоксикаційного, больового абдомінального, диспептичного) та частоти випорожнень в балах. Використовувався загальний індекс активності ХННК, який розраховувався на підставі суми балів по вище згаданим критеріям. Сума балів менше 2 відповідала клінічній картині ремісії, 3–5 балів – легка активність, 6–10 – помірна активність, 11–12 – тяжка форма захворювання. Також застосовували індекс ендоскопічних змін слизової на підставі критеріїв змін слизової кишечника в бальній системі із розрахунку: 0 балів – нормальний стан слизової, 1 бал – реконвалесценція, 2 бали – легкі зміни, 3 бали – помірні зміни, 4 бали – значні зміни.

Ефективність застосування удосконаленої терапії при ФЗК оцінювали на основі динаміки зникнення основних клінічних синдромів захворювання в балах, змінами ліпідного профілю в сироватці крові, даних імунологічних досліджень та показників цитопротекції слизової кишечника. Проводилося вивчення катамнезу захворювання у хворих ФЗК та ХННК протягом 6-місячного спостереження. Вірогідність відмінностей результатів ефективності лікування між основною групою та групою порівняння підтверджувався даними статистичного аналізу.

Дані клінічних та лабораторних досліджень оброблені методами математичної статистики, що прийняті в біології та медицині. Зв'язок між показниками вивчали шляхом вимірювання кореляції рангів за допомогою коефіцієнту Спірмана. Вірогідності відмінностей між порівнюваними показниками визначалися за критеріями (t) Ст'юдента та методом кутового перетворення Фішера. Цифрові дані оброблялись за допомогою варіабельної статистики, результати вважались вірогідними при  $p < 0,05$ . При значній кількості змінних, що брали участь в аналізі, для оптимального поділу об'єктів на групи використовували метод покрокового дискримінантного аналізу. Використовувались непараметричні методи (критерій згоди  $\chi^2$ , аналіз відносних ризиків (RR) із довірчими інтервалами (CI). Статистична обробка проводилася за допомогою пакетів програм Statistica 6 та Excell SP.

**Результати дослідження і їх обговорення.** Аналіз розвитку захворювань кишечника серед дітей, які спостерігались, показав, що функціональні захворювання кишечника частіше проявляються на першому році життя, тоді як хронічні запальні хвороби товстої кишки маніфестують після року.

Отримані дані свідчать про те, що в загальній кількості обстежених дітей захворювання кишечника практично з однаковою частотою зустрічаються в хлопчиків та дівчаток (48,8 та 51,2 % відповідно). Але запальні захворювання кишечника частіше діагностувалися у дівчаток (24,7 % проти 17,7 %), в той час як функціональні захворювання, зокрема функціональні закрепи, – у хлопчиків (22,1 % проти 16,8 %).

Особливістю розвитку ХННК у більшості дітей (75,5 %) був поступовий характер без вираженої клінічної симптоматики на ранніх етапах захворювання. Гострий початок захворювання спостерігався у 24,5 %. Переважна кількість хворих на ХННК (78,0 %) мали середньотяжкий та важкий перебіг захворювання. Основними клінічними проявами ХННК були інтоксикаційний, больовий абдомінальний та диспепсичний синдроми. Кишкові випорожнення у більшості дітей (59,6 %) мали нестійкий характер з наявністю патологічних домішок (слиз, прожилки крові, неперетравлена їжа). Затримка випорожнень була у 24,7 % дітей, а діарейний синдром – у 8,2 % дітей. У третини хворих на ХННК спостерігався гепатолієнальний синдром, а також функціональні зміни з боку інших систем організму (11,3 %). У дітей з ХННК також спостерігались супутні захворювання: хронічні розлади харчування у 63,7 % дітей, рахіт у 57,3 %, анемія у 47,3 %, алергічні захворювання у 31,5 %, частими були функціональні розлади жовчного міхура (62,3 %).

При ХННК спостерігалось помірне збільшення розмірів живота за рахунок метеоризму, частіше у дітей з середньотяжким та важким перебігом захворювання. При пальпації органів черевної порожнини визначалась болючість переважно в області товстої кишечника (проекція сигмовидної кишки) у 58,2 % дітей.

Аналіз показників периферійної крові у хворих на ХННК характеризувався анемією (47,3 %), лейкоцитозом (76,7 %) та змінами формули крові, що відображало перебіг хронічного запального процесу та характеризувало тяжкість перебігу захворювання. Особливістю копрологічних показників у дітей з ХННК була наявність патологічних включень з великим вмістом слизу, лейкоцитів, кишкового епітелію, еритроцитів поряд із підвищенням вмісту жирних кислот, нейтрального жиру, м'язових та йодофільних волокон.

Виконані ректороманоскопічні обстеження виявили зміни слизової кишки, характерні для запального процесу, що було підтвердженням хронічного перебігу захворювання у дітей, які знаходились під спостереженням. У більшості дітей (90,4 %) характерною ендоскопічною ознакою була наявність катарального проктосигмоїдиту з рівномірною гіперемією та набряком слизової оболонки товстої кишки. Катарально-ерозивні зміни слизової кишки відзначалися у 9,6 % дітей, на тлі катаральних змін виявлялись окремі ерозивні дефекти в поєднанні з дрібними ділянками геморагій на слизовій. Виявлені зміни в слизовій кишечника були головним критерієм для їх виділення в групу хворих ХННК.

При морфологічному дослідженні у більшості дітей спостерігалось зменшення кількості келихоподібних (Goblet cells) клітин, у власній пластинці наявність лімфоцитарно-плазмоцитарної інфільтрації переважно дифузного характеру. Активність запального процесу визначалася по наявності сегментоядерних лейкоцитів у запальному інфільтраті власної пластинки слизової оболонки, а також в епітеліальному прошарку, що вистилає поверхню слизової оболонки та формує кишкові крипти.

У дітей з ХННК виявлені дисбіотичні порушення різного ступеня вираженості, при цьому спостерігалася залежність ступеня дисбактеріозу від тяжкості перебігу захворювання. Дисбактеріоз III–IV ступенів виявлено практично у всіх дітей з важким перебігом ХННК, при середньотяжкому перебігу – у 87,8 % хворих. При ХННК визначалась активна контамінація кишечника стафілококами (золотистий, епідермальний з гемолізом) та різними видами ентеробактерій: ентеробактер, кишкова паличка зі слабкими ферментивними властивостями, гемолітична кишкова паличка, клебсієла, протей. У більшості дітей (86,6 %) встановлена асоціація декількох видів умовно-патогенних мікроорганізмів у різних комбінаціях. Обсіменіння кишечника грибами роду Кандіда у дітей з ХННК значно перевищувало рівень нормальних допустимих меж ( $P < 0,05$ ). Кількісна оцінка мікробної флори кишечника дозволила встановити значне зниження абсолютної кількості захисної мікрофлори. Вірогідне пригнічення біфідобактерій та лактобактерій спостерігалось у всіх дітей. Але більш значні зміни відбувалися у дітей з середньотяжким та важким перебігом хронічного коліту, які вірогідно відрізнялись від показників у здорових та групи дітей з легким перебігом захворювання ( $p < 0,05$ ).

Діагностика ФЗК базувалася на вивченні анамнезу, даних фізичного огляду та результатах лабораторно-інструментальних досліджень. У 149 (75,3 %) дітей маніфестація функціональних захворювань кишечника спостерігалася в інтервалі від 3 місяців до 1 року життя. При вивченні анамнезу у 33,8 % початок ФЗК співпадав з

ГРВІ, у 23,7 % – з вживанням матерями-годувальницями різних продуктів харчування. У 24,7 % дітей розвиток ФЗК спостерігався з перших днів життя.

Розвитку ФЗК в значній мірі сприяли порушення характеру вигодовування. Прояви ФЗ у 48,5 % дітей та ФД у 28,1 % дітей були безпосередньо зв'язані із зміною характеру вигодовування на першому році життя. Після 1 року підйом рівня ФЗК спостерігався на тлі змін раціонів харчування, використання «дорослої» їжі, що не відповідає фізіологічним можливостям травлення дитини в цьому віці.

Провідними скаргами дітей з ФЗ була затримка випорожнень, що супроводжувалося тривалим натужуванням у 81,6 % дітей та болісною дефекацією у 60,5 % пацієнтів. Відповідно до Брістольської шкали у обстежених нами дітей характеристика калу коливалась від 2 до 5 типу. Переважна більшість закрепів виникали поступово. Основними проявами захворювання були абдомінальний больовий, інтоксикаційний та диспепсичний синдроми. Характерною особливістю перебігу ФД було сполучення з кишковими кольками, які спостерігались з перших місяців життя. У дітей з ФД стілець був частий, погано сформований (76,7 %), невеликими порціями (53,1 %). Наявність слизу свідчала про підвищену секрецію муцинових глікопротеїнів.

У дітей з ФЗК також спостерігалась супутня патологія: рахіт у 12,6 % дітей, анемія у 25,7 %, алергічні захворювання у 35,9 %, найбільш частими були функціональні розлади жовчного міхура (66,2 %). Порушення з боку гепатобіліарної системи, які спостерігались при ФЗК, свідчать про тісний взаємозв'язок цих порушень при захворюваннях кишечника.

Лабораторні дослідження не виявили порушень біохімічних показників та формули периферійної крові при ФЗК. При копрологічних дослідженнях у значній кількості дітей спостерігалися синдром порушень перетравлювання та синдром дисбіотичних змін. Виражених змін, які характерні для копрологічного синдрому запалення, у дітей з ФЗК не спостерігалось.

Виявлені нами порушення біоценозу кишечника зустрічались у всіх хворих із ФЗК. Дисбіоз I ст. був виявлений у 34,8 % дітей з ФЗК не залежно від виду порушення моторики кишечника, дисбіоз II ст. – у 46,5 % дітей, дисбіоз III ст. – у 19,6 %. Дисбіоз IV ст. у обстежених дітей не виявлявся. У більшості дітей з ФЗК дисбіотичні порушення були обумовлені стафілококами, що мали патогенні властивості (золотистим – 58,0 %, епідермальним з гемолізом – 29,2 %). Відмічено також підвищення частоти висівання ентеробактерій: кишкова паличка гемолітична – 28,8 %, кишкова паличка із зміненими ферментними властивостями – 26,0 %, клебсієла – 34,8 %, протей – 27,6 %, ентеробактер – 26,4 %, цитробактер – у 23,3 % . Значною була частота контамінації грибами роду Кандіда – 39,2 %.

Кількісна оцінка інтестинальних бактерій показала, що у більшості обстежених дітей (84,0 %) з ФЗК спостерігалось зниження вмісту індигенної мікрофлори. Так, кількість біфідобактерій при ФД і ФЗ була [lg (6,8±0,4) КУО/г] та [lg (6,1±0,5) КУО/г], лактобактерій [lg (7,2±0,4) КУО/г] та [lg (6,2±0,5) КУО/г] відповідно. Також відмічалось зменшення вмісту кишкової палички. Типовими проявами дисбіозу кишечника у дітей з ФЗ було збільшення кількості умовно-патогенних бактерій: протей, цитробактеру, сімейства бактерій стафілококу. У дітей



з ФД характерним було збільшення кількості клебсієли та кишкової палички з гемолізом. Відмічена залежність ступеню дисбіоза від тривалості перебігу захворювання. Дисбіоз кишечника III ступеню спостерігався у переважної більшості дітей, які страждали на функціональні розлади більше 6 місяців.

На основі аналізу анамнестичних даних визначено значну кількість анте- та інтранатальних факторів ризику з боку матері. Обтяжений акушерський анамнез мали 47,7 % матерів хворих дітей, у 55,8 % матерів мала місце екстрагенітальна патологія. Проте, найбільш питому вагу склали різні ускладнення в періоді вагітності – 86,9 %, а також патологічні пологи – 70,9 %.

Серед інших факторів ризику слід відмітити захворюваність органів травлення у батьків. У 49,1 % матерів хворих дітей відмічалися хронічні (холецистит, гастродуоденіт, коліт, панкреатит) та функціональні (функціональний розлад жовчного міхура, СРК, закреп) захворювання. Найбільш часто в родинях хворих дітей зустрічалися захворювання кишечника (хронічний ентероколіт, СРК, хронічний закреп) – 59,8 %, хронічний гастрит – 17,1 %, функціональні розлади жовчного міхура – 23,1 %. За лінією батька захворювання ШКТ зустрічалися рідше – 36,0 %.

Хронічні захворювання з довготривалим перебуванням в організмі умовно-патогенних та патогенних бактерій ротоглотки (тонзиліт), сечовивідної системи (пієлонефрит), гінекологічні запальні захворювання та захворювання шкіри виявлені у 62,3 % матерів дітей з ХННК, з ФД – у 21,9 %, з ФЗ – у 26,9 %.

Серед провідних факторів ризику в формуванні патології ШКТ вагоме значення надається виконанню принципів раціонального вигодовування та харчування, тобто аліментарному фактору. За даними наших спостережень 21,8 % всіх дітей із захворюваннями кишечника були прикладені до грудей матері в строки пізніше, ніж 30–60 хв. після пологів, при цьому більшість з них – через 24 години. Природне вигодовування з дня народження не отримували 23,3 % хворих дітей.

Отримані результати аналізу тривалості грудного вигодовування показали, що тільки 54,1 % хворих дітей вигодовувалась грудним молоком до 3 міс., а при досягненні 1 року – менше 6,3 %. Значна кількість хворих дітей переводилась на штучне або змішане вигодовування в перші місяці життя, тому у віці 6 місяців тільки 6,6 % дітей знаходились на переважно грудному вигодовуванні. При аналізі строків і режиму введення прикорму відзначалося ряд відхилень: раннє введення продуктів прикорму, нерідко з порушеннями послідовності термінів їх введення. Варто зазначити, що більшість дітей (92,1 %) після одного року життя годувались коров'ячим молоком, при цьому його добове споживання перевищувало 500 мл.

Значною проблемою в сучасному харчуванні населення, в тому числі і дитячого, є дефіцит ряду мікронутрієнтів, серед яких до найбільш важливих відносяться ДЛ ПНЖК сімейства омега-3 жирних кислот. Недостатнє надходження цих жирних кислот до організму жінок веде до порушення їх накопичення в організмі дитини вже з періоду внутрішньоутробного розвитку, а при штучному та змішаному вигодовування дефіцит омега-3 ДЛ ПНЖК посилюється. Аналіз результатів вивчення анамнестичних даних показав, що 94,5 % матерів хворих дітей

не споживали або нерегулярно споживали морські продукти або харчові добавки з омега-3ДЛ ПНЖК. Вивчення раціонів харчування хворих дітей також показало недостатнє споживання продуктів, які містять омега-3 ДЛ ПНЖК.

Враховуючи важливу роль жирних кислот в етіопатогенезі захворювань ШКТ, нами було проведено вивчення ліпідного профілю в сироватці крові у дітей раннього віку при ФЗК та ХННК.

Дослідження жирнокислотного обміну виявили кількісні зміни як у фракціях жирних кислот (НЖК, НеЖК та ПНЖК), так і вмісту їх деяких представників. У дітей з ХННК відмічалось зниження в крові рівня насичених жирних (НЖК), середнє значення цих кислот дорівнювало  $(49,7 \pm 2,2)$  %, що було вірогідно нижче показників у здорових дітей  $(56,9 \pm 2,3)$  %,  $p < 0,05$ . Паралельно відбувалося збільшення рівня ненасичених жирних кислот (НеЖК) до  $(50,3 \pm 2,0)$  %, у здорових дітей –  $(42,3 \pm 1,8)$  %,  $p < 0,01$ . Співвідношення НеЖК до НЖК при ХННК дорівнювало 1,01 (контрольна група 0,76). Такі зміни є негативною ознакою перебігу кишкової патології, тому що підвищення НеЖК та їх складових ПНЖК, збільшує ризик активації процесів перекисного окислення ліпідів та процесів ліполізу з утворенням вільних жирних кислот, які здійснюють ліпотоксичний ефект на клітини паренхіматозних органів. В наших дослідженнях виявлено підвищення рівня ПНЖК у дітей з ХННК в 1,8 рази у порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$ ).

У дітей з ФЗК також відмічались порушення жирнокислотного обміну, але не такі виражені, як у хворих ХННК. Зміни фракцій жирних кислот мали різнонаправлений характер, що може бути використано в якості одного із критеріїв при диференційній діагностиці захворювань кишечника. Розрахунки показали, що співвідношення НЖК/ПНЖК у дітей з ФД дорівнювало 2,78, у хворих ФЗ – 2,25, а у дітей з ХННК – 1,34 (норма – 2,9). Можна зробити висновок, що співвідношення НЖК/ПНЖК нижче 2 можна розцінювати як характерне для хронічного запального процесу в слизовій кишечника та служити маркером ХННК. Співвідношення НЖК/ПНЖК вище 2 відображає зміни обміну жирних кислот, які характерні для захворювань функціонального генезу.

Аналіз окремих жирних кислот в сироватці крові, представлений в табл. 1, показав, що концентрація пальмітинової (ПК) та стеаринової (СК) кислот знижувалося у дітей з ХННК та ФЗ ( $p < 0,05$ ).

Серед загальної кількості жирних кислот одна п'ята частина належить поліненасиченим жирним кислотам (ПНЖК). Аналіз вивчення стану ПНЖК у дітей з ФЗК та ХННК показав підвищення їх концентрації в сироватці крові переважно за рахунок омега-6 ПНЖК, зокрема, лінолевої (ЛК) та арахідонової (ФК) кислот. При ХННК у хворих дітей рівень ЛК більше ніж в два рази, а концентрація АК в три рази перевищували цей показник у здорових дітей ( $p < 0,05$ ). При ФД та ФЗ концентрація ЛК дорівнювала відповідно  $(19,4 \pm 2,5)$  % та  $(24,4 \pm 2,6)$  %, що було вірогідно вище, ніж у дітей групи контролю  $(13,7 \pm 1,4)$  %,  $p < 0,05$ ).

Відносно  $\alpha$ -ліноленової кислоти ( $\alpha$ -ЛК, омега-3 ДЛ ПНЖК) також відмічалось підвищення її вмісту в сироватці крові. У дітей з ХННК рівень цієї кислоти був значно вищим  $(1,1 \pm 0,2)$  % у порівнянні з групою контролю  $(0,32 \pm 0,02)$  %,  $p < 0,05$ . Також спостерігалось підвищення рівня  $\alpha$ -ЛК у дітей з ФЗК ( $p < 0,05$ ).

## Концентрація жирних кислот в сироватці крові при ФД, ФЗ та ХННК, %

Жирні кислоти	Групи обстежених дітей, n			
	ФД (n=50)	ФЗ (n=50)	ХННК (n=50)	Контроль (n=30)
Пальмітинова кислота	(39,5±3,1)	(31,1±2,1)*	(27,3±3,2)* <sup>□</sup>	37,0±2,6
Стеаринова кислота	(14,9±1,9)	(12,3±1,3)*	(11,3±1,2)* <sup>▲□</sup>	15,0±1,72
Олеїнова кислота	(19,5±2,1)*	(18,5±2,1)*	(17,3±3,2)*	24,3±0,63
Лінолева кислота	(19,4±2,5)*	(24,4±2,6)*	(27,3±3,3)* <sup>□</sup>	13,7±1,4
α-Ліноленова кислота	(0,4±0,02)*	(0,5±0,02)*	(0,9±0,04)* <sup>▲□</sup>	0,3±0,02
Арахідонова кислота	(6,2±0,03)*	(5,8±0,03)*	(8,4±0,7)* <sup>▲□</sup>	2,8±0,03
Ейкозапентаєнова кислота	(0,73±0,05)	(0,82±0,02)	(0,54±0,03)* <sup>▲□</sup>	0,83±0,05
Докозагексаєнова кислота	(2,1±0,2)	(1,9±0,2)*	(1,7±0,2)* <sup>▲□</sup>	2,7±0,3

Примітки:

1. \* – різниця достовірна з контрольною групою,  $p < 0,05$ ;
2. ▲ – різниця достовірна з групою дітей з ФЗ,  $p < 0,05$ ;
3. □ – різниця достовірна з групою дітей з ФД,  $p < 0,05$ .

Аналіз вивчення представників омега-3 ДЛ ПНЖК ейкозапентаєнової (ЕПК) та докозагексаєнової (ДГК) показав, що рівень цих кислот мав найбільші зміни у дітей, хворих на ХННК. Так, рівень ЕПК та ДГК був вірогідно нижчим у цих дітей ( $p < 0,05$ ), в той час як у дітей з ФД показники ЕПК та ДГК статистично не відрізнялися від показників дітей групи контролю ( $p > 0,05$ ). При ФЗ тільки концентрація ДГК знижувалась у порівнянні з групою контролю ( $p < 0,05$ ).

Визначення співвідношення АК (омега-6 ПНЖК) до ДГК (омега-3 ПНЖК) показало, що у здорових дітей співвідношення АК/ДГК дорівнювало 1,0, при ХННК співвідношення АК/ДГК майже в 5 разів, а при ФЗК майже в 3 рази перевищувало цей показник, що відображає порушення балансу прозапального та протизапального потенціалу жирнокислотного спектру у хворих.

Встановлена різниця в спектрі деяких ПНЖК може служити критерієм для диференціальної діагностики захворювань кишечника. Зокрема, співвідношення АК/ДГК в інтервалі від 4 до 6 можна розцінювати як характерне для перебігу запального процесу в кишечнику, а саме ХННК, співвідношення в інтервалі від 2 до 4 – для ФЗК. Збільшення ПНЖК переважно за рахунок омега-6 ПНЖК свідчить про виражений прозапальний потенціал жирового спектру в організмі хворих дітей, що є характерною особливістю порушень жирнокислотного обміну при патології кишечника, в тому числі у дітей раннього віку. Прозапальну направленість жирнокислотного обміну при ФЗК можна розцінювати як фактор ризику формування хронічного запального процесу в умовах прогресивного перебігу функціональних порушень.

Отже, порушення обміну жирних кислот є однією з патогенетичних ланок, яка відіграє суттєву роль в формуванні та підтримці перебігу кишкової патології.

У зв'язку з цим виникає необхідність проведення корекції виявленого дисбалансу в обміні жирних кислот, що сприятиме нормалізації як метаболічних процесів, так і імунних реакцій в організмі.

Відповідно до поставлених задач, проводилось визначення експресії сироваткових цитокінів у дітей з ФЗК та ХННК (табл. 2). За результатами імунологічного дослідження сироваткових цитокінів у дітей з ХННК встановлено вірогідне підвищення вмісту прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) в сироватці крові в порівнянні з показниками групи здорових дітей ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

Концентрація сироваткових цитокінів у обстежених дітей, pg/ml

Цитокіни	Групи обстежених дітей, n			
	ФД (n=47)	ФЗ (n=49)	ХННК (n=49)	Контроль (n=30)
IL-1 $\beta$	(13,45 $\pm$ 1,42)*	(15,56 $\pm$ 1,42)*	(21,69 $\pm$ 1,42) * $\blacktriangle$ $\square$	11,6 $\pm$ 0,42
IL-6	0,31 $\pm$ 0,13	(0,76 $\pm$ 0,13)*	(1,52 $\pm$ 0,13) * $\blacktriangle$ $\square$	0,2 $\pm$ 0,02
IL-8	7,42 $\pm$ 0,93	(10,42 $\pm$ 0,93)*	(21,42 $\pm$ 0,93) * $\blacktriangle$ $\square$	6,20 $\pm$ 0,38
TNF- $\alpha$	(14,28 $\pm$ 1,70)*	(19,28 $\pm$ 1,70) *	(31,28 $\pm$ 1,70) * $\blacktriangle$ $\square$	7,43 $\pm$ 1,20
IL-4	1,54 $\pm$ 0,06	1,22 $\pm$ 0,06	(0,54 $\pm$ 0,06) * $\blacktriangle$ $\square$	1,44 $\pm$ 0,23
IL-10	(3,23 $\pm$ 0,16)*	(4,5 $\pm$ 0,16)*	(1,13 $\pm$ 0,16) * $\blacktriangle$ $\square$	1,89 $\pm$ 0,18

Примітки:

1. \* – різниця достовірна з контрольною групою,  $p < 0,05$ ;
2.  $\blacktriangle$  – різниця достовірна з групою дітей з ФЗ,  $p < 0,05$ ;
3.  $\square$  – різниця достовірна з групою дітей з ФД,  $p < 0,05$ .

Наші дослідження показали кореляційну залежність між концентрацією TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ , IL-6 і IL-8. Встановлено прямий лінійний зв'язок між концентрацією TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ : значення коефіцієнта кореляції ( $r = +0,432$ ) при рівні значимості коефіцієнта кореляції ( $p = 0,03$ ); TNF- $\alpha$  та IL-6: ( $r = +0,537$ ,  $p = 0,002$ ); TNF- $\alpha$  та IL-8: ( $r = +0,435$ ,  $p = 0,04$ ). Подібна залежність може свідчити, що TNF- $\alpha$  є не тільки найбільш представленим прозапальним цитокіном в ланці імунних реакцій організму, але і індуктором продукції інших прозапальних цитокінів.

Визначення кореляційної залежності між концентрацією TNF- $\alpha$  та абсолютною кількістю представників індигенної мікрофлори (біфідобактерій та лактобактерій, КУО/г) показало зворотній лінійний зв'язок, відповідно ( $r = -0,637$ ,  $p = 0,003$ ) та ( $r = -0,437$ ,  $p = 0,04$ ). Подібна залежність свідчить, що зниження рівня біфідо- та лактобактерій, які найбільш представлені в кишечнику у дітей раннього віку, є однією з ланок формування патології кишечника.

Дослідження IL-4 та IL-10 в сироватці крові при ХННК виявили зниження рівня цих цитокінів, який вірогідно відрізнявся від показників групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Отже, проведені дослідження свідчать про те, що цитокіни відіграють роль патогенетичних факторів, які не тільки сприяють розвитку хронічного процесу в слизовій кишечника, але і супроводжують його перебіг.

Діти з ФЗК також характеризувалися змінами цитокінового профілю сироватки крові. Згідно отриманих результатів, середні показники вмісту досліджуваних цитокінів у хворих дітей перевищували аналогічні у здорових дітей. У хворих з ФЗ виявлено достовірне підвищення рівня всіх прозапальних цитокінів ( $p < 0,05$ ), серед протизапальних підвищення спостерігалось відносно інтерлейкіна ІЛ-10 ( $p < 0,05$ ). У дітей з ФД виявлено достовірне підвищення концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , поряд із збільшенням експресії протизапального цитокіна ІЛ-10 ( $p < 0,05$ ).

Фактором, який бере активну участь в захисті слизової кишечника та її регенерації при різних негативних впливах, є інтестинальний трефоїловий фактор (ITF). У дітей з ХННК експресія ITF була знижена, концентрація цього фактору в сироватці крові у хворих дітей становила ( $0,76 \pm 0,05$ ) нг/мл проти ( $1,24 \pm 0,08$ ) нг/мл у здорових дітей ( $p < 0,05$ ). При проведенні кореляційного аналізу виявлено зворотну залежність між TNF- $\alpha$  та ITF ( $r = -0,458$ ,  $p = 0,016$ ). Низький рівень ITF можна пояснити інгібуючим впливом ряду факторів, в тому числі прозапальних цитокінів, на функціональну спроможність епітеліальних клітин (Goblet cells), які синтезують як трефоїлові пептиди, так і муцини. Порушення взаємозв'язків трефоїлових пептидів та муцинів знижує резистентність слизового бар'єру кишечника, що може сприяти погіршенню та поглибленню структурних ушкоджень слизової кишечника в умовах прогресивного перебігу запального процесу. При ФЗК концентрація ITF у хворих дітей, навпаки, була підвищеною ( $p < 0,05$ ). Відомо, що сімейство трефоїлових факторів виконує важливу стабілізуючу та регенеративну функцію у відношенні до слизової ШКТ. Підвищення вмісту трефоїлових факторів при ФЗК свідчить про достатній рівень функціонування адаптаційно-захисних механізмів мукозального епітелію при цих захворюваннях.

В результаті проведених досліджень стану місцевого імунітету кишечника встановлено, що у дітей з ХННК спостерігалось суттєве зниження концентрації SIgA в копрофільтратах ( $p < 0,05$ ). Відомо, що SIgA, на відміну від інших імуноглобулінів, виконує функцію специфічного імунного бар'єру. Зв'язуючи антигени на поверхні епітелію і перешкоджаючи їх проникненню всередину організму, SIgA тим самим знижує активність надлишкової імунної відповіді, зменшуючи ризик розвитку запальних та atopічних процесів. Зменшення SIgA у дітей з ХННК можна пояснити інтенсифікацією його зв'язування з бактеріальними антигенами в умовах виражених дисбіотичних змін в кишечнику та деструктивними процесами в слизовій, які спостерігаються при хронічному запальному процесі.

У дітей з ФЗК встановлено вірогідне зниження SIgA як при ФД, так і ФЗ у порівнянні із показниками у здорових дітей ( $p < 0,05$ ), при цьому концентрація SIgA не досягала рівня у дітей з ХННК ( $p < 0,05$ ). Це може свідчити про те, що при ФЗК відбуваються структурні зміни в слизовій кишечника, які є результатом несприятливих умов внутрішньокишкового середовища, пов'язаних із функціональними порушеннями ШКТ.

Оцінка стану преепітеліального слизового бар'єру кишечника проведена шляхом визначення концентрації структурних компонентів глікопротеїнів в копрофільтратах, вихід яких в порожнину кишечника є результатом розпаду та

відновлення слизового прошарку, яке постійно має місце як в нормі, так і, особливо, в умовах розвитку патології.

Одним із важливих компонентів муцинів є сіалова кислота (аміносахар N-ацетилнейрамінової кислоти). Нами проведено вивчення вмісту сіалової кислоти, її білковозв'язаної та глікозв'язаної форм в копрофільтратах при ФЗК та ХННК (табл. 3).

Таблиця 3

Концентрація вільної сіалової кислоти та її зв'язаних форм в копрофільтратах обстежених дітей, мкМоль/мг білка

Показники	Групи обстежених дітей, n			
	ФД (n=46)	ФЗ (n=49)	ХННК (n=49)	Контроль (n=30)
Вільна сіалова кислота, мкМоль/мг білка	5,9±0,3)*	(6,2±0,4)*	(7,4±0,3) *▲□	5,3±0,2
Білковозв'язана сіалова кислота, мкМоль/мг білка	3,5±0,3	(4,5±0,3)*	(5,4±0,2) *▲□	3,7±0,3
Глікозв'язана сіалова кислота, мкМоль/мг білка	(2,5±0,2)*	(3,2±0,3)*	(3,7±0,3) *▲□	1,9±0,1

Примітка:

1. \* – різниця достовірна з контрольною групою,  $p < 0,05$ ;
2. ▲ – різниця достовірна з групою дітей з ФЗ,  $p < 0,05$ ;
3. □ – різниця достовірна з групою дітей з ФД,  $p < 0,05$ .

Значне підвищення концентрації сіалової кислоти та її зв'язаних форм в копрофільтратах при ХННК відображає наявність запального та деструктивних процесів в слизовій кишечника, при цьому більш високий рівень сіалової кислоти та її продуктів відповідає більш вираженим змінам слизової кишкового тракту.

При функціональних порушеннях відбуваються зміни структури преепітеліального бар'єру слизової кишечника, але не такі виражені, як при ХННК. При ФЗ рівень сіалової кислоти та її зв'язаних форм був вищим і вірогідно відрізнявся від показників групи контролю ( $p < 0,05$ ). У дітей з ФД спостерігалось підвищення концентрації вільної та глікозв'язаної сіалової кислоти ( $p < 0,05$ ). Можна припустити, що уповільнення транзиту в товстій кишці при ФЗ має більш негативну дію на слизову кишечника, тому біоплівка зазнає більших змін, ніж при ФД.

Іншим не менш важливим вуглеводним компонентом муцинових глікопротеїнів є фукоза. Як складова муцинів фукоза забезпечує стійкість до дії різних агресивних факторів внутрішньокишкового середовища, таких як бактеріальні ферменти і токсини, різних ксенобіотиків, підвищує в'язкість преепітеліального слизового бар'єру. Результати досліджень вмісту загальної та вільної фукози в копрофільтратах хворих дітей свідчили про те, що концентрація загальної фукози у дітей з ХННК майже в 3,0 рази перевищувала її рівень у здорових дітей, відповідно (5,9±0,6) мкмоль/мг білка проти (1,8±0,2) мкмоль/мг

білка ( $p < 0,001$ ). При цьому відсоток вільної до загальної фукози у дітей з ХННК складав 68,5 % проти 50,2 % у дітей групи контролю. Виражене збільшення вмісту фукози в копрофільтратах дітей з ХННК вказує на інтенсивні деструктивні процеси в слизовій оболонці кишечника, а також руйнування компонентів локальної імунної системи, що веде до зниження її захисних властивостей. Слід відмітити значні зміни концентрації фукози у дітей з ФЗ, в той час як при ФД показники загальної та вільної фукози не мали достовірних змін у порівнянні з групою контролю. При ФЗ спостерігалось підвищення вмісту загальної та вільної фукози до  $(4,2 \pm 0,30)$  мкмоль/мг білка та  $(3,6 \pm 0,2)$  мкмоль/мг білка відповідно ( $p < 0,05$ ), при цьому співвідношення вільної фукози до загальної фукози у цих дітей складало 85,6 %, що значно перевищувало такі показники інших груп та групи контролю.

Сульфатування глікопротеїнів найбільш інтенсивно відбувається у товстій кишці, яка є місцем скопичення найбільшої кількості бактерій. Цей процес грає важливу роль у забезпеченні резистентності муцинів до бактеріального руйнування. Аналіз проведених досліджень свідчить, що рівень сульфоглікопротеїнів у дітей з ХННК був нижчим, ніж у здорових, відповідно  $(0,67 \pm 0,19)$  мкмоль/мг білка та  $(1,64 \pm 0,23)$  мкмоль/мг білка ( $p < 0,001$ ). Концентрація білка сульфоглікопротеїнів у хворих дітей також була значно нижчою показників здорових дітей,  $(482,8 \pm 34,7)$  мкг/мл проти  $(838,3 \pm 59,7)$  мкг/мл,  $p < 0,01$ . При ФЗК також спостерігалось зниження концентрації сульфоглікопротеїнів, але не таке виражене, як при ХННК. Показники рівня сульфоглікопротеїнів при ФД та ФЗ дорівнювали  $(1,12 \pm 0,09)$  мкмоль/мг білка та  $(0,98 \pm 0,35)$  мкмоль/мг білка,  $p < 0,05$ . Білок сульфоглікопротеїнів був вірогідно нижчим при ФЗ ( $p < 0,05$ ).

Отже, проведені дослідження встановили, що у дітей раннього віку при ФЗК і, особливо, в умовах перебігу ХННК відбуваються порушення стану преепітеліального слизового бар'єру, що відображає як деструктивні зміни, так і компенсаторну направленість його метаболізму та є однією з патогенетичних ланок цих захворювань. Особливістю структурних перетворень муцинів в умовах кишкової патології є те, що при зниженні спроможності епітеліоцитів до синтезу одних видів структурних компонентів муцинових глікопротеїнів компенсаторно підвищується продукція інших компонентів для забезпечення цитопротекції слизової кишечника.

Вивчення анамнестичних даних у дітей з ФЗК та ХННК дозволило виявити ряд факторів ризику, які можуть бути визначальними для розвитку цих захворювань. Характеристика факторів ризику була вивчена за допомогою розробленої анкети з бальною оцінкою, яка вміщувала дані про соціально-економічні, медико-біологічні фактори та інші чинники.

Ретроспективний аналіз факторів ризику у хворих дітей із застосуванням статистичного методу дискримінантного аналізу дозволив створити модель прогнозування ФЗК та ХННК у дітей раннього віку. Вибір дискримінантних функцій проводився покроковим методом шляхом виключення (включення) вхідних змінних (предикторів) відповідно до їх рівня толерантності – мірою надмірності предикторів для класифікації. Для визначення істотних чинників, які впливають на формування захворювань кишечника у дітей раннього віку, була проаналізована 51 ознака. При математичній обробці факторів ризику відбиралися дискримінантні

змінні, які мають найбільший внесок у ймовірність виникнення захворювань. За результатами проведеного аналізу встановлено, що значний вплив на захворюваність ХННК дітей раннього віку мають такі фактори ризику, як спадковий фактор (наявність захворювань ШКТ у батьків), дефіцит омега-3 ПНЖК в раціонах харчування жінок під час вагітності, інфекційний фактор (гінекологічні запальні захворювання в період вагітності, інфекційні захворювання дитини в постнатальному періоді та протягом першого року життя), характер вигодовування та харчування дитини, наявність функціональних захворювань.

При обробці даних вивчення факторів ризику формування ФЗК у дітей раннього віку вагомими факторами ризику при формуванні цієї патології є стани, які спричиняють гіпоксичні ураження ЦНС у плода та новонародженої дитини, захворювання ШКТ батьків, порушення характеру вигодовування та захворювання дитини на першому році життя, екстрагенітальні захворювання матерів в період вагітності, незносимість білків коров'ячого молока.

Враховуючи вище викладене, в комплексі профілактичних заходів, направлених на попередження формування функціональних та хронічних запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку, доцільним є використання принципів, які базуються на урахуванні питомих факторів ризику та причин цієї патології.

Алгоритм основних принципів профілактики ФЗК та ХННК:

- своєчасне виявлення та лікування захворювань ШКТ у жінок;
- попередження патологічного перебігу вагітності та ускладнень пологів, корекція порушень мікрофлори у жінок;
- раціональне харчування жінок, достатнє споживання омега-3 ДЛ ПНЖК, про- та пребіотиків в період вагітності та грудного вигодовування;
- заохочення та підтримка грудного вигодовування принаймні до 6 місяців;
- раціональне харчування дітей раннього віку з оптимальним забезпеченням їх організму омега-3 ДЛ ПНЖК.

Підтвердженням необхідності оптимального забезпечення організму дитини омега-3 ДЛ ПНЖК внутрішньоутробно та після народження були результати проведених ретроспективних досліджень, які показали позитивний вплив споживання омега-3 ДЛ ПНЖК жінками в період вагітності та період лактації на фізичний розвиток та стан здоров'я дітей раннього віку. Дослідження проводились шляхом опитування 250 матерів, діти яких досягли віку одного року життя.

Аналіз стану здоров'я дітей показав, що використання в раціонах харчування омега-3 ДЛ ПНЖК жінками в період вагітності та в період лактації сприяє зниженню частоти гострих респіраторних захворювань та їх ускладнень, функціональних розладів ШКТ та алергічних реакцій.

Дані математичного аналізу функціональних розладів ШКТ показали, що у дітей, матері яких споживали омега-3 ДЛ ПНЖК (морські продукти, біологічні добавки) в пре- та постанатальному періодах, була вірогідно меншою частота зригувань (в 3,7 рази), блювання (в 4 рази), закрепів (в 2 рази), кишкових кольок (в 1,6 разів). Спостерігалось зниження в 2 і більше разів частоти повторних ГРВІ і бронхітів ( $p < 0,05$ ), в 1,6 разів atopічного дерматиту ( $p < 0,01$ ) та в 2 рази харчової алергії ( $p < 0,05$ ). Крім того, результати досліджень показали позитивний вплив омега-



з ДЛ ПНЖК на лактаційну функцію жінок, а саме повноцінність грудного вигодовування та збільшення його тривалості. Такі дані обґрунтовують застосування омега-3 ДЛ ПНЖК для попередження захворюваності дітей раннього віку, в першу чергу ШКТ (табл. 4).

Таблиця 4

Показники стану здоров'я дітей в динаміці 1-го року життя в залежності від споживання омега-3 ДЛ ПНЖК, (абс.ч/%)

Захворювання дітей	1 група (n=100)	2 група (n=150)	AR, %	RR (95 % CI)	P
ГРВІ					
– перший раз	49 (49,0)	89 (59,3)	10,0	0,66 (0,39 – 1,09)	>0,05
– повторні	14 (14,0)	40 (26,7)	12,7	0,45 (0,23 – 0,88)	<0,05
Бронхіт	4 (4,0)	18 (12,0)	16,0	0,27 (0,10 – 0,85)	<0,05
Зригування	22 (22,0)	83 (55,3)	33,0	0,23 (0,13 – 0,41)	<0,001
Блювання	7 (7,0)	28 (18,6)	11,0	0,33 (0,14 – 0,80)	<0,05
Закрепи	20 (20,0)	60 (40,0)	20,0	0,38 (0,21 – 0,68)	<0,001
Пронози	12 (12,0)	50 (33,3)	21,0	0,27 (0,14 – 0,55)	<0,001
Кишкові кольки	35 (35,0)	84 (56,0)	21,0	0,42 (0,25 – 0,71)	<0,01
Алергічні реакції	30 (30,0)	72 (48,0)	18,0	0,46 (0,27 – 0,79)	<0,01

Нами визначені основні патогенетичні ланки, які лежать в основі формування і перебігу функціональних та хронічних запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку, серед яких потрібно виділити порушення обміну жирних кислот (дисбаланс фракцій жирних кислот, в тому числі ПНЖК та їх окремих представників), зміни цитопротекторних властивостей преепітеліального слизового бар'єру та імунних реакцій (дисбаланс цитокінового профілю та факторів росту) поряд із формуванням дисбактеріозу кишечника. З урахуванням результатів досліджень та теоретичного узагальнення даних літератури, нами було розроблено та проведено оцінку ефективності удосконаленого комплексу аліментарно-медикаментозної корекції лікування ФЗК та ХННК з використанням продуктів функціонального харчування, лікарських засобів та дієтотерапії.

При аналізі клінічної ефективності запропонованого нами комплексу лікувальних заходів встановлено, що удосконалена терапія, яка була застосована у пацієнтів основної групи, за своєю ефективністю перевищувала загальноприйнятту терапію. Про це свідчать, зокрема, дані аналізу динаміки основних синдромів в клінічних групах.

Спостереження показали, що в результаті проведення лікувальних заходів більше ніж у третини (34,1 %) хворих дітей основної групи з ХННК відмічалась нормалізація стільця з другого тижня госпіталізації, в той час як у дітей групи порівняння спостерігалася лише тенденція до його покращення. Наприкінці лікування нормалізація стільця визначена у 82,1 % хворих основної групи, в групі порівняння – у 55,2 % дітей. Статистичний аналіз показав, що величина відносного ризику (RR) у порівняльних групах дорівнювала 1,49 при довірчих інтервалах (CI) 1,1–1,9 при рівні значимості достовірності розходження  $p=0,004$  або  $p<0,05$  за критерієм  $\chi^2$ .

Відносно клінічних проявів больового синдрому, темпи зникнення синдрому в обох групах був менш виражений. В кінці лікування стійкий позитивний ефект отримано у 92,8 % хворих дітей основної групи, що вище, ніж у дітей групи порівняння – 60,3 % (RR 1,19, CI 1,01 – 1,38,  $p=0,043$ ).

Найбільш тривалими на фоні лікувальних заходів були прояви інтоксикаційного та диспепсичного синдромів. На другому тижні спостереження прояви інтоксикаційного синдрому зникали тільки у 8,9 % дітей основної групи та 10,3 % дітей групи порівняння. Наприкінці лікування прояви інтоксикаційного синдрому значно зменшувались в основній групі – у 89,3 % дітей, в групі порівняння більше, ніж у третини дітей (44,8 %) залишались прояви інтоксикації (RR 1,59 CI 95 1,20–1,98,  $p=0,001$ ). Відносно проявів диспептичного синдрому у дітей основної групи, позитивна динаміка відмічалась у 83,8 % дітей, в групі порівняння – у 46,5 % дітей (RR 1,81 CI 95 1,26–2,3,  $p=0,001$ ).

Вивчення індексу клінічної активності ХННК в динаміці показало, що на початку спостереження цей індекс у дітей обох груп був приблизно однаковий, ( $8,32\pm 0,71$ ) та ( $8,47\pm 0,81$ ) балів,  $p>0,05$ , що відповідало помірній активності запального процесу в кишечнику. Після лікування відзначено зниження індексу клінічної активності у дітей основної групи до ( $0,6\pm 0,45$ ) балів, що відповідає стадії ремісії захворювання, а в групі порівняння до ( $2,55\pm 0,23$ ) балів,  $p<0,05$ , що можна розцінювати як збереження активності запального процесу, хоча і на мінімальному рівні (рис. 1).

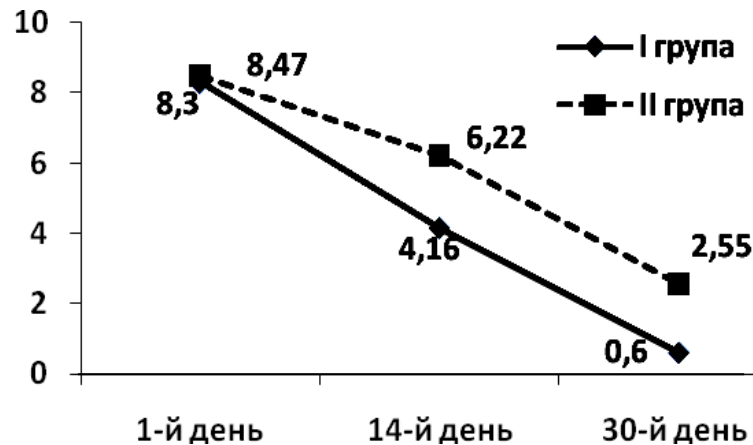


Рис. 1. Індекс активності ХННК в динаміці лікування у дітей раннього віку, бали

При аналізі динаміки індексу ендоскопічних змін у дітей при ХННК відзначено, що в основній групі рівень були визначені найбільш виражені відмінності. Рівень індексу ендоскопічних змін в цій групі зменшувався від ( $2,93\pm 0,27$ ) балів до ( $1,86\pm 0,16$ ) балів, а в групі порівняння від ( $2,98\pm 0,27$ ) балів до ( $2,57\pm 0,24$ ) балів, що статистично вірогідно відрізнялося між обома групами,  $p<0,05$ . Такі зміни свідчать про більш ефективну дію удосконаленої терапії на репаративні процеси в слизовій кишечника при хронічному запальному процесі.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що використання аліментарно-медикаментозної корекції в комплексній терапії ХННК суттєво впливало на цитопротекторні властивості слизової кишечника. Так, після проведеного лікування показники муцинових глікопротеїнів в копрофільтратах дітей основної групи в значній мірі наближались до показників у здорових дітей ( $p < 0,05$ ). У дітей групи порівняння ці показники хоча і мали тенденцію до покращення, але не досягали показників основної групи ( $p < 0,05$ ).

Дослідження профілю жирних кислот в сироватці крові у дітей з ХННК показали, що після лікування в основній групі вміст НЖН та НеЖК дорівнював показникам у здорових дітей, в то час як вміст цих жирних кислот у дітей в групі порівняння хоча і мав тенденцію до позитивних змін, але ці зміни не мали вірогідної різниці. Співвідношення НеЖК до НЖК після лікування в основній групі практично дорівнювало показникам групи контролю 0,81 (група контролю – 0,76), в той час як у дітей групи порівняння це співвідношення було 0,95. Загальний вміст ПНЖК за рахунок омега-6 ПНЖК у дітей основної групи суттєво знижувався, хоча і не досягав рівня показників групи контролю ( $p < 0,05$ ). У дітей групи порівняння їх рівень залишався підвищеним, що свідчить про збереження лабільності структури ліпідного прошарку мембран епітеліоцитів з потенціальним ризиком продукції прозапальних ейкозаноїдів та інтрелейкінів і розвитку загострення запального процесу в умовах дії несприятливих факторів. Використання удосконаленого комплексу лікування у дітей основної групи призвело і до суттєвих змін профілю окремих фракцій ПНЖК: відзначено зниження вмісту ЛК та АК (омега-6 ПНЖК) та підвищення вмісту ДГК та ЕПК (омега-3 ПНЖК). Такі позитивні зміни складу ПНЖК, які є структурними компонентами клітинних мембран, сприяють покращенню стану мембранних структур інтестинальних епітеліоцитів та їх функціонування.

У хворих дітей з ХННК при використанні аліментарно-медикаментозної корекції лікування визначено суттєве зниження концентрації прозапального цитокіну TNF- $\alpha$  та підвищення фактору росту ІТФ. Статистичний аналіз цих показників показав зворотну кореляційну залежність середнього ступеню зв'язку між концентрацією TNF- $\alpha$  та ІТФ ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ). Подібні зміни свідчать про нормалізацію імунних регуляторних процесів в організмі дітей, а саме зниження прозапальної направленості імунних реакцій та підвищення захисту слизової кишечника.

Переваги запропонованого комплексу позначились і на стані мікробної флори кишечника. У дітей основної групи з ХННК після проведення лікувальних заходів спостерігалась позитивна динаміка змін мікробної флори кишечника, в динаміці лікування відсоток дітей основної групи з III–IV ступенями дисбактеріозу знижувався з 89,3 % до 30,4 %, в той час як в групі порівняння відсоток дітей з III–IV ступенем дисбактеріозу залишався високим (64,8 %). Вірогідність відмінностей між основною та групою порівняння підтверджується даними проведеного статистичного аналізу. Так, величина відносних ризиків між досліджуваними групами була (RR 2,06 CI 95 1,16–2,9617)  $p = 0,001$  згідно критерію  $\chi^2$ .

Враховуючи результати аналізу основних клінічних синдромів, даних імунобіохімічних та мікробіологічних досліджень в динаміці лікування,

ефективність використання удосконаленої терапії ХННК оцінена як відмінна здебільшого у дітей основної групи порівняно з групою порівняння (80,4 % та 55,2 %, RR 1,45 CI 95 1,07–1,84,  $p=0,008$ ).

Детальне вивчення катамнезу захворювання у хворих ХННК протягом 6-місячного спостереження показало, що у дітей основної групи рецидивів захворювання відмічено не було. В групі порівняння у 17,2 % дітей відмічались рецидиви ХННК. Діти цієї групи отримували за місцем проживання загальноприйнятий реабілітаційний комплекс лікувальних заходів. Перебіг рецидивів був зазвичай менш вираженим і не потребував повторної госпіталізації. Загострення частіше були пов'язані з приєднанням вірусних інфекцій або порушеннями дієтичних рекомендацій.

Дослідження ефективності застосування запропонованого комплексу аліментарно-медикаментозної корекції лікування також проведені у дітей з ФЗК. Ці дослідження показали суттєвий позитивний вплив на перебіг цих захворювань у дітей раннього віку. Результати дослідження показали, що в динаміці лікування у дітей з ФЗ визначено покращення основних клінічних симптомів захворювання. Після лікування відсоток дітей з повною нормалізацією стільця був значно вищий в основній групі (65,5 %), в групі порівняння – у 34,0 % дітей (RR 1,83 CI95 1,11–2,54,  $p=0,002$ ). Прояви диспептичного синдрому в динаміці лікування в обох групах поступово зменшувались, в основній групі спостерігалась більш виражена позитивна динаміка поліпшення стану дітей, ніж в групі порівняння, відповідно 80,4 % та 55,2 % дітей, (RR 1,45 CI 95 1,07–1,84,  $p=0,017$ ).

Порівнюючи зміни мікрофлори, слід зазначити, що у дітей, в лікуванні яких використовували удосконалену комплексну терапію, відмічена більш суттєва оптимізація мікробіоценозу кишечника. При цьому показники індигенної мікробної флори навіть перевищували показники у здорових дітей, а зниження умовно-патогенних бактерій в основній групі відмічено у значно більшого відсотка дітей, ніж в групі порівняння ( $p<0,05$ ). Аналіз ступенів дисбактеріозу у дітей з ФЗ показав, що після проведеної терапії в основній групі відсоток дітей з II–III степенями дисбактеріозу знизився з 87,9 % до 31,1 %, в той час як у дітей порівняння – з 84,0 % до 58,0 %. Вірогідність відмінностей підтверджена даними проведеного статистичного аналізу (RR 1,64 CI 95 1,03–2,24,  $p=0,01$ ).

В динаміці лікування показники компонентів муцинових глікопротеїнів зазнавали значних змін у дітей основної групи. Такі компоненти муцинів, як вільна сіалова, білокзв'язана сіалова кислота та сульфоглікопротеїни нормалізувались наприкінці лікування, але залишались високими показники вільної, загальної фукози та глікозв'язаної сіалової кислоти. У дітей груп порівняння по всім показникам спостерігалась тенденція до нормалізації, залишались на високому рівні показники фукози та зв'язаних форм сіалової кислоти, низьким вмістом характеризувались сульфоглікопротеїни ( $p<0,05$ ). Проведення терапевтичних заходів сприяло нормалізації ліпідного профілю сироватки крові, особливо ПНЖК, а також показників TNF- $\alpha$  та ITF.

Ефективність застосування запропонованого комплексу терапії у дітей з ФЗ оцінена як відмінна у 82,8 % дітей основної групи порівняно з 54,0 % дітей групи порівняння (RR 1,53 CI 95 1,10–1,96,  $p=0,002$ ). Вивчення катамнезу захворювання у

хворих ФЗ протягом 6-місячного спостереження показало, що у дітей основної групи рецидивів захворювання відмічено не було. В групі порівняння у 34,0 % дітей відмічались рецидиви ФЗ, що вимагало повторення курсів лікування.

Використання удосконаленого комплексу лікування при ФД сприяло суттєвим позитивним змінам основних клінічних проявів захворювання. Так, нормалізація кишкових випорожнень відмічена у 76,5 % дітей основної групи, в групі порівняння у 46,7 % (1,83 CI 95 1,01–2,64  $p=0,028$ ), зникнення диспепсичного синдрому відповідно у 86,7 % та 35,0 % дітей (RR 2,05 CI 95 1,11–3,01,  $p=0,001$ ). У цих дітей в динаміці лікування встановлені кращі показники відновлення цитопротекторних властивостей слизової та індигенної мікрофлори кишечника, нормалізація основних факторів системи імунного захисту організму та показників обміну жирних кислот.

Ефективність удосконаленого комплексу аліментарно-медикаментозної корекції лікування у дітей з ФД оцінена як відмінна здебільшого у 79,4 % дітей основної групи порівняно з групою порівняння у 46,7 % дітей (RR 1,75 CI 95 1,01–2,5,  $p=0,01$ ). Дані катamnестичного аналізу дітей з ФД протягом 6-місячного спостереження показали, що у дітей основної групи рецидивів захворювання відмічено не було, в групі порівняння у 23,3 % дітей відмічалися рецидиви захворювання.

Отже, проведене дослідження показало ефективність і дозволяє рекомендувати застосування комплексного підходу при здійсненні профілактичних та лікувальних заходів при функціональних та хронічних запальних захворюваннях кишечника у дітей раннього віку.

## ВИСНОВКИ

1. Хронічний неспецифічний невиразковий коліт та функціональні захворювання кишечника – функціональний закреп та функціональна діарея, відносяться до захворювань, які широко розповсюджені у дітей в ранньому віці (ХННК – до 10–15 %, ФЗК – до 70–80 %). Значне збільшення функціональних розладів кишечника та омолодження хронічної патології в ранньому віці супроводжується поширенням захворюваності на гастроентерологічну патологію, в тому числі важких захворювань кишечника у дорослих, та потребує з'ясування особливостей патогенетичних механізмів, удосконалення методів діагностики, розробки нових підходів до профілактики та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку.

2. Основними факторами ризику розвитку ХННК та ФЗК є несприятливі умови анте- та постнатального періодів (67,8 %), порушення принципів оптимального вигодовування та харчування дітей раннього віку (56,0 %): пізні прикладання до грудей – 21,8 % дітей, штучне вигодовування з дня народження – 20,3 %, порушення правил і строків введення прикорму – 47,7 %, перехід на штучне або змішане вигодовування після 3-х місяців життя – 66,0 %, споживання неадаптованих молочних сумішей після 1 року – 92,1 %, недостатнє споживання та дефіцит омега-3 ДЛ ПНЖК в організмі матері та дитини – 94,5 %, екстрагенітальна патологія у матерів хворих дітей – 35,8 %, захворювання в період вагітності –

89,9 %, патологічні пологи – 70,9 %, захворювання ШКТ – 49,1 %, обтяжена спадковість – 23,4 % дітей.

3. Особливостями клінічного перебігу ХННК у дітей раннього віку є поступовий розвиток захворювання, невиразна клінічна симптоматика (наявність інтоксикаційного – 87,7 %, больового абдомінального – 84,9 % та диспепсичного синдромів – 79,5 %, порушення характеру випорожнень – 59,6 %), тривалий, схильний до частих рецидивів перебіг (35,6 %), поєднання з патологією гепатобіліарної системи (65,7 %), ураження дистальних відділів кишечника (проктосигмоїдит) за даними ендоскопії. Перебіг ФЗК характеризується порушеннями характеру випорожнень: затримка випорожнень у 67,7 % хворих дітей та збільшення частоти випорожнень у 32,3 % дітей, поєднаними з іншими функціональними розладами ШКТ (кишкові кольки, регургітація та функціональні розлади жовчного міхура) у 72,4 % дітей з ФЗ та у 76,6 % дітей при ФД. ФЗК та ХННК супроводжуються змінами складу мікрофлори кишечника за рахунок зниження вмісту індигенної (біфідо-, лактобактерій, кишкової палички) флори у 88,7 % дітей з ХННК та у 84,0 % дітей з ФЗК з паралельним підвищенням рівня умовно-патогенних бактерій та грибів роду *Candida*.

4. Зміни концентрації основних компонентів муцинових глікопротеїнів при ХННК, які характеризуються збільшенням концентрації сіалової кислоти на 28,4 % та її глікозв'язаної на 48,6 % та білковозв'язаної на 31,5 % форм, загальної та вільної фукози більше, ніж в 3 рази, та зниженням рівня сульфоглікопротеїнів в 2,5 рази, свідчать про значні деструктивні процеси в слизовій кишечника та напруженість механізмів відновлення преєпітеліальних структур. Для ФЗК характерні невиражені, але схожі зміни в преєпітеліальних структурах. При ФЗ спостерігається збільшення концентрації сіалової кислоти на 15,8 %, її глікозв'язаної на 48,6 % та білковозв'язаної на 40,6 % форм, загальної фукози в 2,2 рази та зниження компонентів сульфоглікопротеїнів на 40,2 %. При ФД – збільшення концентрації вільної сіалової кислоти на 10,2 % та зменшення концентрації компонентів сульфоглікопротеїнів на 31,7 %.

5. При прогредієнтному перебігу запального процесу в кишечнику має місце підвищення експресії прозапальних цитокінів в сироватці крові як при ФЗК, так і при ХННК. При ХННК визначається збільшення концентрації TNF- $\alpha$  більш, ніж в 4 рази ( $31,28 \pm 1,70$  пг/мл, норма –  $7,43 \pm 1,20$  пг/мл), яке має прямий кореляційний зв'язок з підвищенням концентрації цитокінів IL-1 ( $r=+0,432$ ), IL-6 ( $r=+0,537$ ), IL-8 ( $r=+0,435$ ), в то час як при ФЗК підвищення рівня прозапальних цитокінів менш виражене: при ФД рівень TNF- $\alpha$  в 2 рази, а при ФЗ в 2,5 рази перевищує нормальні показники. Підвищення рівня прозапальних цитокінів при ФЗК та ХННК свідчить про тісний зв'язок експресії прозапальних цитокінів та прозапальну направленість жирнокислотного профілю у дітей при захворюваннях кишечника. Зміни рівня протизапальних цитокінів нерівнозначні у обстежених дітей, при ХННК має місце суттєве зниження їх концентрації, тоді як при ФЗ експресія L-10 збільшується в 2,5 рази, при ФД – в 1,5 разів, що відповідає більш сприятливим змінам та адекватній реакції імунної системи при ФЗК. Концентрація IL-4 при ФЗК знаходиться на рівні референтних показників

6. У дітей з ФЗК та ХННК визначаються зміни в системі локального імунного захисту в слизовій кишечника. При ХННК встановлено суттєве, майже в 10 разів, зниження концентрації SIgA в копрофільтратах ( $0,09 \pm 0,01$  г/л, норма –  $0,87 \pm 0,06$  г/л), при ФЗК – в 2 рази, що відображає послаблення захисних властивостей преепітеліального слизового бар'єру. Наявність прямої лінійної залежності сильного ступеню між SIgA та рівнем біфідобактерій ( $r=+0,725$ ) і лактобактерій ( $r=+0,768$ ) при ХННК, а також рівнем біфідобактерій ( $r=+0,636$ ) і лактобактерій ( $r=+0,558$ ) при ФЗК свідчать про важливу роль мікробної флори в формуванні захворювань кишечника.

7. При ФЗК та ХННК спостерігаються зміни експресії інтестинального трефоїлового фактору (ITF), який бере активну участь в захисті слизової кишечника. В умовах перебігу запального процесу в кишечнику концентрація ITF знижувалась і становила ( $0,76 \pm 0,05$ ) нг/мл проти ( $1,24 \pm 0,08$ ) нг/мл у здорових дітей ( $p < 0,05$ ), що свідчить про пригнічення синтетичних властивостей муцинпродукуючих епітеліоцитів (Goblet cells), які синтезують трефоїлові пептиди. При ФЗК відзначається підвищення концентрація ITF ( $p < 0,05$ ), що відповідає достатньому рівню адаптаційно-захисних механізмів слизової кишечника при цих захворюваннях.

8. Захворювання кишечника у дітей раннього віку супроводжуються порушеннями обміну жирних кислот (НЖК, НеЖК, ПНЖК та їх представників). Співвідношення НеЖК до НЖК при ХННК дорівнювало 1,01 (контрольна група 0,76). Характерним є суттєве, в 1,8 рази, підвищення вмісту ПНЖК при ХННК, при ФЗ концентрація ПНЖК підвищується на 20,0 %, при ФД – на 8,0 %, при цьому співвідношення НЖК/ПНЖК при ФЗ дорівнює 2,25, при ФД – 2,78, а при ХННК – 1,34 (норма – 2,9). При патології кишечника спостерігається підвищення рівня ПНЖК за рахунок омега-6 ПНЖК: у дітей з ХННК концентрація АК в 3 рази, а ЛК майже в 2 рази перевищує референтні значення. Така ж тенденція спостерігається і при ФЗК. Паралельно з цим відбувається зниження ДГК та ЕПК (омега-3 ПНЖК). Співвідношення АК/ДГК при ХННК в 5 разів, а при ФЗК в 3 рази вище референтних значень, що свідчить про прозапальний характер жирнокислотного профілю, який при негативних умовах сприяє формуванню та є однією із основних ланок патогенезу кишкової патології.

9. Розроблена математична модель прогнозування ФЗК та ХННК, яка дозволяє з імовірністю до 90 % розраховувати ризик розвитку захворювань кишечника у дітей раннього віку та використовувати її в комплексі профілактичних заходів щодо попередження цієї патології, а також алгоритм диференціальної діагностики ФЗК та ХННК.

10. Споживання жінками в період вагітності та лактації морських продуктів та препаратів омега-3 ДЛ ПНЖК позитивно впливає на стан здоров'я дітей протягом першого року життя, що проявляється зниженням частоти функціональних захворювань ШКТ (зригувань в 3,7 рази, блювання в 4 рази, закрепів в 2 рази, кишкових кольок в 1,6 разів), алергічних реакцій в 2 рази та захворювань респіраторного тракту в 2,4 рази, а також підвищенням ефективності лактаційної функції жінок. На підставі проведеного аналізу харчування матерів дітей з ФЗК та ХННК встановлено, що 94,5 % жінок та їх діти не споживали або нерегулярно споживали продукти з достатнім вмістом омега-3 ДЛ ПНЖК. Ці дані доводять

необхідність включення омега-3 ДЛ ПНЖК в раціони харчування не тільки з метою профілактики, а також в комплексну терапію функціональних та запальних захворювань кишечника дітей раннього віку.

11. Обґрунтована та запроваджена система лікувально-профілактичних заходів, яка включає аліментарно-медикаментозну корекцію лікування з використанням продуктів функціонального харчування (мультипробіотичний комплекс з пребіотиком інουλін, омега-3 ДЛ ПНЖК, L-карнітин), медикаментозної і дієтотерапії та корекції поєднаних гастроентерологічних розладів. Удосконалена терапія сприяє більш швидким темпам усунення основних проявів функціональних захворювань та ХННК, збільшенню кількості відмінних результатів лікування ХННК до 80,4 % проти 55,2 %, функціонального закрепку до 82,8 % проти 54,0 %, функціональної діареї до 79,4 % проти 46,7 %, а також зменшенню частоти рецидивів захворювань.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. В умовах дитячих лікувально-профілактичних закладів рекомендовано визначати ризик розвитку захворювань кишечника з використанням методу математичного прогнозування, який дозволяє з вірогідністю до 90 % прогнозувати виникнення функціональних та запальних захворювань кишечника, що дає можливість своєчасно формувати групи ризику захворювань та проводити превентивні заходи розвитку патологічних відхилень ШКТ у дітей раннього віку.

2. Для оцінки активності запального процесу в кишечнику при використанні різних схем лікування пропонується використовувати розроблений нами індекс активності ХННК за даними динаміки змін основних синдромів (інтоксикаційного, больового, диспептичного) та частоти випорожнень в балах. Загальний індекс активності розраховується на підставі суми балів (менше 2 відповідає клінічній картині ремісії, 3–5 балів – легка активність, 6–10 – помірна активність, 11–12 – тяжка форма захворювання).

3. Дітям з ФЗК та ХННК в комплекс лікувальних заходів рекомендовано включення до загальноприйнятої терапії наступних продуктів функціонального харчування та медикаментів: харчова домішка омега-3 ДЛ ПНЖК (риб'ячий жир), хворим віком від 6 до 12 міс. по 2,5 мл на добу (починаючи із кількох крапель), дітям від 1 до 2 років – по 5 мл на добу, дітям від 2 до 3 років – 7,5 мл на добу потрійно, мультипробіотичний комплекс з фруктоолігосахаридом інулін (пребіотик) протягом 1,5–2 міс., препарат L-карнітин з розрахунку 50 мг/кг маси тіла на добу протягом 2 міс., засоби корекції поєднаних гастроінтестинальних розладів (урсодезоксихолева кислота – при розладах гепатобіліарної системи протягом 1 міс., домперідон – при функціональних розладах верхніх відділів ШКТ протягом 1–2 тижнів, фермент лактаза – при метеоризмі та диспептичному синдромі протягом 1–2 міс.).

4. В умовах лікувально-профілактичних закладів акушерсько-гінекологічного профілю рекомендовано призначення жінкам в період вагітності та грудного вигодовування харчової домішки омега-3 ДЛ ПНЖК у вигляді рибачого жиру з



розрахунку 200 мг докозагексаєнової жирної кислоти на добу або морської риби по 100–150 г не рідше двох разів на тиждень.

5. Пропонується алгоритм диференціальної діагностики ХННК та ФЗК на основі аналізу даних клініко-параклінічного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження для використання в закладах первинної медичної допомоги та спеціалізованих гастроентерологічних відділеннях педіатричного профілю.

6. Для визначення дисбалансу та корекції порушень співвідношення представників омега-6 ДЛ ПНЖК до омега-3 ДЛ ПНЖК при функціональних та органічних захворюваннях кишечника у дітей раннього віку пропонується визначення коефіцієнту співвідношення омега-6 ДЛ ПНЖК до омега-3 ДЛ ПНЖК, який при значеннях в інтервалі 4–6 відображає наявність хронічного запального процесу, при значеннях нижче 4 свідчить про захворювання функціонального генезу.

7. Для диференційної діагностики функціональних та запальних захворювань кишечника рекомендовано визначення концентрації структурних компонентів глікопротеїнів – сіалової кислоти та її білково- та глікозв'язаних форм. Розвиток запального процесу супроводжується зростанням концентрації вільної сіалової кислоти понад 6,5 мкмоль/мг білка, глікозв'язаної понад 3,5 мкмоль/мг білка, білковозв'язаної понад 5,0 мкмоль/мг білка. Для функціонального закрепу характерним є концентрація вільної сіалової кислоти в межах від 5,5 до 6,5 мкмоль/мг білка, глікозв'язаної сіалової кислоти – 2,5–3,5 мкмоль/мг білка, білковозв'язаної – 4,0–5,0 мкмоль/мг білка. При функціональній діареї характерним є підвищення тільки вільної сіалової кислоти. Спосіб діагностики може бути застосований у дитячих лікувально-профілактичних медичних закладах районного та обласного рівнів.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕТРАЦІЇ

1. Щодо негативних тенденцій дитячого харчування / [В. Б. Педан, О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко] // Современная педиатрия. – 2009. – № 4 (26). – С. 15–18. *(Пошук та аналіз літературних джерел, підготовка статті до друку).*

2. Раціональне харчування та інтелектуальний розвиток дитини / [В. Б. Педан, О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко] // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3 (39). – С. 44–47. *(Пошук та аналіз літературних джерел, проведення досліджень, аналіз отриманих результатів).*

3. Вплив перинатального забезпечення омега-3 довго-ланцюгових поліненасичених жирних кислот на стан здоров'я дітей грудного віку / О. Г. Шадрин, Р. В. Марушко, О. М. Муквіч, Т. Л. Марушко, А. А. Ковальчук, Н. Ю. Бондаренко // Современная педиатрия. – 2010. – № 2 (30). – С. 175–178. *(Пошук та аналіз літературних джерел, набір та статистична обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка статті до друку).*

4. Функціональне харчування та запальні захворювання кишечника у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. С. Брюзгіна, В. П. Місник,

О. М. Муквіч // Современная педиатрия. – 2010. – № 6 (34). – С. 82–86. (*Аналіз літературних джерел, проведення досліджень, збір та обробка даних, підготовка статті до друку*).

5. Шадрін О. Г. Сучасні аспекти функціонального харчування у дітей раннього віку із закрепами / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // Перинатологія і педіатрія. – 2010. – № 4 (44). – С. 75–79. (*Проведення досліджень, аналіз отриманих результатів*).

6. Шадрін О. Г. Клініко-параклінічне обґрунтування застосування продуктів функціонального харчування з включенням омега-3 поліненасичених жирних кислот та олігосахаридів при функціональних закрепах у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // Перинатологія і педіатрія. – 2010. – № 3 (43). – С. 14–19. (*Аналіз літературних джерел, збір клінічних даних, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка статті до друку*).

7. Клінічне значення зрушень жирнокислотного спектру крові при затяжних діареях у дітей раннього віку / В. П. Місник, Р. В. Марушко, А. В. Ленченко, О. Г. Шадрін, Г. Б. Коваленко, Н. М. Басараба, С. В. Дюкарева // Современная педиатрия. – 2010. – № 5 (33). – С. 190–192. (*Аналіз літературних джерел, проведення досліджень, збір та обробка даних, підготовка статті до друку*).

8. Вплив пренатального за безпечення довго ланцюговими поліненасиченими жирними кислотами на стан здоров'я і розвиток дітей раннього віку / [Р. В. Марушко, Л. І. Тутченко, О. Г. Шадрін, Т. Л. Марушко] // Перинатологія и педиатрия. – 2010. – № 1 (41). – С. 13–19. (*Пошук та аналіз літературних джерел, набір матеріалу, статистична обробка результатів, підготовка статті до друку*).

9. Шадрін О. Г. Мультипробіотики як засіб корекції слизового бар'єру при запальних захворюваннях кишечника у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // Здоровье женщины. – 2011. – № 4. – С. 82–86. (*Збір та узагальнення отриманих даних, написання статті*).

10. Марушко Р. В. Структура глікопротеїнів копрофільтратів у дітей раннього віку з хронічним постінфекційним колітом / Р. В. Марушко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, кн. 1. – С. 574–580.

11. Марушко Р. В. Деякі особливості патогенезу функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку / Р. В. Марушко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, кн. 2. – С. 458–464.

12. Марушко Р. В. Клінічне значення сироваткових цитокінів при хронічних запальних захворюваннях кишечника у дітей раннього віку / Р. В. Марушко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, кн. 3. – С. 64–69.

13. Шляхи удосконалення лікування хронічних запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко, В. К. Тищенко, Л. В. Галазюк // Современная педиатрия. – 2012. – № 3 (43). – С. 106–110. (*Пошук та аналіз літературних джерел, проведення досліджень, аналіз отриманих результатів*).

14. Марушко Р. В. Застосовування харчової імуномодуляції при запальних захворюваннях кишечника у дітей раннього віку / Р. В. Марушко, Л. В. Стамболи, Т. С. Брюзгина // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені

П. Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21, кн. 3. – С. 277–283. (*Аналіз літературних джерел, збір та обробка матеріалу, підготовка статті до друку*).

15. Марушко Р. В. Клініко-іммунологічні особливості хронічного неспецифічного невиразкового коліту у дітей раннього віку / Р. В. Марушко // Современная педиатрия. – 2013. – № 4 (52). – С. 88–91.

16. Марушко Р. В. Особливості стану інтестинальної мікробіоти при функціональних захворюваннях в дітей перших років життя / Р. В. Марушко // Перинатология і педиатрія. – 2013. – № 2 (44) – С. 78–82 (DOI 10.15574/PP.2013.54.78).

17. Марушко Р. В. Нові підходи до лікування функціональної діареї у дітей раннього віку / Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2013. – Вип. 22, кн. 3. – С. 254–262. (*Проведення досліджень, аналіз отриманих результатів*).

18. Марушко Р. В. Особливості цитопротекції кишечника у дітей раннього віку з функціональними та хронічними запальними захворюваннями кишечника / Р. В. Марушко // Современная педиатрия. – 2013. – № 7 (55). – С. 120–124.

19. Marushko R. V. Randomised clinical trial: the effectiveness of immunonutrients in infants with inflammatory bowel diseases / R. V. Marushko // Современная педиатрия. – 2013. – № 6 (54). – С. 66–73.

20. Марушко Р. В. Особливості обміну жирних кислот у дітей раннього віку при функціональних та запальних захворюваннях кишечника / Р. В. Марушко // Перинатология и педиатрия. – 2014. – № 2 (58). – С. 76–80.

21. Марушко Р. В. Фактори ризику та прогнозування розвитку функціональних і хронічних запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку / Р. В. Марушко // Перинатология и педиатрия. – 2014. – № 1 (57). – С. 51–55.

22. Марушко Р. В. Ефективність застосування мультикомпонентних пробіотиків та фруктоолігосахаридів при функціональній патології кишечника у дітей раннього віку / Р. В. Марушко // Современная педиатрия. – 2014. – № 4 (60). – С. 133–139 (DOI 10.15574/SP.2014.60.133).

23. Marushko R. V. Effect of intakes of n-3 long chain polyunsaturated fatty acids during pregnancy and early childhood on development, morbidity and immunity of in infants in first year of life: cross-sectional study / R. V. Marushko // Современная педиатрия. – 2014. – № 2 (58). – С. 47–53.

24. Марушко Р. В. Роль пробіотиків в лікуванні функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку / Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // Современная педиатрия. – 2014. – № 7 (63). – С. 106–113. (DOI 10.15574/SP.2014.63.106). (*Пошук та аналіз літературних джерел, проведення досліджень, аналіз отриманих результатів*).

25. Марушко Р. В. Ефективність аліментарно-медикаментозної корекції лікування запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку / Р. В. Марушко, О. Г. Шадрин, К. Р. Марушко // Перинатология и педиатрия. – 2015. – № 1 (61). – С. 87–95. (DOI 10.15574/PP.2015.61.87). (*Пошук та аналіз літературних джерел, збір та обробка даних, підготовка статті до друку*).

26. Современные подходы к лечению кишечных коликов у детей с пищевой непереносимостью / О. Г. Шадрин, Т. Л. Марушко, Г. А. Гайдучик, С. В. Дюкарева,

Р. В. Марушко, Л. М. Полковниченко // Современная педиатрия. – 2015. – № 3 (67). – С. 69-74 (DOI 10.15574/SP.2015.67.69). *(Дисертанту належать пошук та аналіз джерел з даної теми).*

27. Марушко Р. В. Споротвірні пробіотики та їх застосування у дітей / Р. В. Марушко / Современная педиатрия. – 2015. – № 4 (68). – С. 77–84 (DOI 10.15574/SP.2015.68.77).

28. Пат. 56488 на корисну модель, Україна, МПК А61 В59/00. Спосіб оцінки порушень ліпідного метаболізму у дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко, Т. С. Брюзгіна, В. П. Місник. – № u201011617 ; заявл. 30.09.10 ; опубл. 10.01.11, Бюл. № 1.

29. Пат. № 97195 на винахід, Україна, МПК, А61 В10/00. Спосіб діагностики ураження інтестинального бар'єру при запальних захворюваннях кишечника у дітей / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко, В. К. Тищенко. – № a201011961 ; заявл. 08.10.10 ; опубл. 10.01.12, Бюл. № 1.

30. Пат. № 58455 на корисну модель, Україна, МПК А61 В 10/00. Спосіб діагностики ураження інтестинального бар'єру при запальних захворюваннях кишечника у дітей / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко, В. К. Тищенко. – № u201011962 ; заявл. 08.10.10 ; опубл. 11.04.11, Бюл. № 7.

## АНОТАЦІЯ

**Марушко Р. В. Прогнозування, діагностика, профілактика та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». – Київ, 2015.

Дисертаційна робота присвячена розв'язанню актуальної наукової проблеми - підвищенню ефективності діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з функціональними та хронічними запальними захворюваннями кишечника.

В роботі наведені дані по вивченню особливостей клінічного перебігу функціональних захворювань кишечника та хронічного неспецифічного невиразкового коліту, виявлені основні фактори ризику, створена математична модель прогнозування розвитку та алгоритм диференціальної діагностики цих захворювань у дітей раннього віку.

Проведено поглиблене вивчення патогенетичних механізмів виникнення функціональних та запальних захворювань товстого кишечника у дітей раннього віку. Виявлені імунологічні зміни, про що свідчить відповідний цитокіновий профіль, порушення обміну жирних кислот, зниження цитопротекторних властивостей слизової кишечника та порушення кишкової мікробіоти.

Визначено, що дефіцит омега-3 ДЛ ПНЖК в раціонах харчування жінок в період вагітності та грудного вигодовування негативно впливає на лактаційну функцію та стан здоров'я дітей в ранньому віці. Обґрунтована необхідність включення омега-3ДЛ ПНЖК не тільки для профілактики, а також в комплексну

терапію функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

Обґрунтована та запроваджена система аліментарно-медикаментозного лікування функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку з використанням продуктів функціонального харчування, медикаментозної та дієтотерапії показала достатню клінічну ефективність. Удосконалена терапія сприяла більш швидким темпам усунення основних клінічних проявів, збільшенню кількості відмінних результатів лікування та зниженню частоти рецидивів функціональних та запальних захворювань кишечника.

**Ключові слова:** діти, функціональні захворювання кишечника, хронічний неспецифічний невиразковий коліт, прогнозування, фактори ризику, продукти функціонального харчування, профілактика, лікування.

## АННОТАЦІЯ

**Марушко Р. В. Прогнозирование, диагностика, профилактика и лечение заболеваний кишечника у детей раннего возраста.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». – Киев, 2015.

Диссертация посвящена решению актуальной научной проблемы – повышению эффективности диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у детей раннего возраста с функциональными и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.

Проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 374 детей с функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК) – функциональный запор, функциональная диарея и хроническим неспецифическим неязвенным колитом (ХННК).

Установлено, что особенностью ХННК является невыразительная клиническая симптоматика на ранних стадиях развития, длительное, склонное к частым рецидивам течение, маскировка симптоматикой функциональных заболеваний кишечника, наличие интоксикационного, болевого абдоминального и диспепсического синдромов, нарушение характера стула, поражение дистальных отделов кишечника при отсутствии грубых морфологических изменений слизистой. Течение ФЗК характеризуется нарушениями характера стула и сочетанием с другими функциональными заболеваниями ЖКТ.

Установлено, что основными факторами риска развития ХННК и ФЗК являются неблагоприятные условия ante и постнатального периодов, нарушение принципов оптимального вскармливания и питания детей раннего возраста: позднее прикладывание к груди, искусственное вскармливание со дня рождения, нарушение правил и сроков введения прикорма, переход на искусственное или смешанное вскармливание после 3-х месяцев жизни, использование неадаптированных молочных смесей после 1 года, недостаточное потребление и дефицит омега-3 ДЦ ПНЖК в организме матери и ребенка, экстрагенитальная патология у матерей

больных детей, заболевания в период беременности, патологические роды, заболевания ЖКТ, отягощенная наследственность. Обоснована необходимость включения омега-3 ПНЖК в рационы питания женщин и детей с целью профилактики развития функциональных и воспалительных заболеваний кишечника у детей раннего возраста, а также при проведении их комплексного лечения.

Представлены научные данные о том, что в формировании как хронических воспалительных, так и функциональных заболеваний кишечника принимают участие одни и те же патогенетические механизмы – изменения в системе иммунной защиты как в организме в целом, так и на локальном уровне, нарушения в системе цитопротекции слизистой кишечника и обмена жирных кислот, дисбаланс микробной флоры кишечника, при этом при ХННК отмечаются более глубокие нарушения в этих патогенетических звеньях.

Установлены особенности нарушения цитопротекторного потенциала слизистой кишечника при ХННК у детей раннего возраста, которые характеризуются качественными и количественными изменениями интестинальных гликопротеинов, при этом отмечается значительное повышение уровня сиаловой кислоты и ее связанных форм, фукозы и снижение сульфосодержащих компонентов муцинов в копрофильтратах, что свидетельствует о значительных деструктивных изменениях преэпителиальных структур кишечника в условиях хронического воспалительного процесса. При ФЗК изменения цитопротекции также имеют место, но эти изменения характеризуются достаточным уровнем компенсаторных возможностей для продукции основных компонентов муцинов.

Выявлены нарушения процессов восстановления преэпителиальных структур слизистой кишечника при ХННК, которые характеризуются значительным угнетением продукции интестинального трефоилового фактора, что подтверждается снижением его уровня. При ФЗК интестинальный трефоиловый фактор имеет тенденцию к повышению, что свидетельствует о достаточном уровне компенсации его синтеза и защиты преэпителиальных структур кишечника.

Установлено, что при дисбалансе микробной флоры кишечника как при хроническом воспалительном процессе, так и ФЗК основную роль играет состояние индигенной микрофлоры (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacterium* spp.), содержание представителей которой в кишечнике значительно снижается.

Дополнены научные данные о том, что у больных с ФЗК и ХННК имеет место неспецифическая активация иммунитета, что подтверждается повышением экспрессии провоспалительных цитокинов (IL1 $\beta$ , IL6, IL8, TNF- $\alpha$ ) и снижением противовоспалительных цитокинов (IL4, IL10) у детей с ХННК. В отличие от ХННК при ФЗК наблюдается повышение как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о менее выраженных иммунных нарушениях.

Разработана математическая модель прогнозирования ФЗК и ХННК, которая позволяет с вероятностью до 90 % рассчитывать риск развития заболеваний кишечника у детей раннего возраста и использовать ее в комплексе профилактических мероприятий по предупреждению этой патологии, а также алгоритм дифференциальной диагностики ФЗК и ХННК.

Предоставлено теоретическое обобщение и на основе клинико-лабораторных исследований обоснована и показана эффективность использования комплекса препаратов и продуктов функционального питания (омега-3 ДЦ ПНЖК, синбиотическая комбинация про- и пребиотиков, L-карнитин, урсодезоксихолевая кислота, лактаза) наряду с диетой в лечении функциональных и воспалительных заболеваний кишечника у детей раннего возраста, что подтверждается более быстрыми темпами устранения основных проявлений ФЗК и ХННК, увеличением количества положительных результатов лечения и снижением частоты рецидивов функциональных и воспалительных заболеваний кишечника.

**Ключевые слова:** дети, функциональные заболевания кишечника, хронический неспецифический неязвенный колит, прогнозирование, факторы риска, продукты функционального питания, профилактика, лечение.

## SUMMARY

**Marushko R. V. Prognostication, diagnosis, prevention and treatment of bowel diseases in infants.** – The manuscript.

Dissertation for scientific degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.10 – pediatrics. – State Institution «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine». – Kyiv, 2015.

The dissertation is dedicated in solving actual scientific problems to enhance efficiency of diagnostics, prevention and treatment in infants with functional and chronic inflammatory bowel diseases.

The paper presents data on study of characteristics of clinical manifestation of functional intestinal disorders and indeterminate colitis. There were identified major risk factors and created a mathematical model in predicting of the development of these diseases in infants.

It was performed in-depth study of pathogenetic mechanisms of functional and inflammatory bowel diseases in infants. Identified immunological changes, as evidenced by appropriate cytokine profile, disorders of the metabolism of fatty acids, decrease cytoprotective properties of intestinal mucosa and intestinal microbiota imbalance.

Determined that the deficiency of omega-3 PUFAs in the diet of women during pregnancy and breastfeeding had negative impact on lactation in women and health of children at early age. The necessity to include omega-3 PUFAs are recommended not only for prevention, but also in the complex therapy of functional and inflammatory bowel disease in infants.

Substantiated and implemented alimentary and pharmacological correction of treatment of functional and inflammatory bowel diseases in infants using functional foods, medicine and diets showed sufficient clinical efficacy. Advanced therapy contributed to more rapidly improvement of clinical symptoms, increased the number of excellent treatment results and reduced the frequency of relapses of functional and inflammatory bowel diseases.

**Key words:** children, functional bowel diseases, indeterminate colitis, prediction, risk factors, functional foods, prophylaxis, treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТЕРМІНІВ**

$\alpha$ -ЛК	– $\alpha$ -ліноленова кислота
абс.ч.	– абсолютне число
АК	– арахідонова кислота
ГРВІ	– гостра респіраторна вірусна інфекція
ДГК	– докозагексаєнова кислота
ДЛ ПНЖК	– довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти
ЕПК	– ейкозапентаєнова кислота
ІЛ	– ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-8R, ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- $\alpha$ – інтерлейкіни
КУО	– колонієутворюючі одиниці
М	– середньоарифметична величина
НеЖК	– ненасичені жирні кислоти
НЖК	– насичені жирні кислоти
ОК	– олеїнова кислота
ПК	– пальмітинова кислота
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти
p	– вірогідність
СК	– стеаринова кислота
ФД	– функціональна діарея
ФЗ	– функціональний закріп
ФЗК	– функціональні захворювання кишечника
ХНК	– хронічний неспецифічний невиразковий коліт
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
AR	– абсолютний ризик
ITF	– інтестинальний тремоїловий фактор
m	– середньоарифметична похибка
n	– кількість дітей у групі
RR	– відносний ризик
SIgA	– секреторний ІgА



---

Підписано до друку 13.11.2015 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Зам. 97.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>  
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.  
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.  
200-87-15, 050-525-88-77  
E-mail: [nsvit23@ukr.net](mailto:nsvit23@ukr.net)  
Сайт: [nsvit.cc.ua](http://nsvit.cc.ua)