## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**Муквіч Олена Миколаївна**

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

**ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗІВ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ (ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ)**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

**Київ – 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній Установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України»

Науковий консультант доктор медичних наук **Шадрін Олег Геннадійович**,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМНУ», м. Київ, завідувач відділенням проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Бережний Вячеслав Володимирович**, Національна медична академія післядипломної освіти, м. Київ, завідувач кафедрою педіатрії № 2

доктор медичних наук **Починок Тетяна Вікторівна**, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, професор кафедри педіатрії № 1

доктор медичних наук, професор **Лісяний Микола Іванович**, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України», м. Київ, завідувач відділенням нейроімунології

Захист відбудеться « 16 » грудня 2008 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України» за адресою: 04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 8

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеціДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України» за адресою: 04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 8

Автореферат розісланий « 05 » листопада 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Л. В. Квашніна

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність проблеми**. Підтримання здоров’я дитини та зниження ризику розвитку гострих і хронічних захворювань є одним з джерел соціального і економічного добробуту суспільства та має особливе значення в періоді раннього дитинства, коли закладаються основи здоров’я, активного довголіття та інтелектуального потенціалу людини (WHO, 2005).

Доведено, що одним з найважливіших механізмів адаптації дитини до умов навколишнього середовища, неспецифічним бар’єром захисту від екзогенних факторів агресії є формування та підтримка фізіологічних мікробних екосистем організму (О. М. Лук’янова, 2005, Ю. Г. Антипкін, 2006, О. Г. Шадрін, 2006, N. A. Walker, 2005). Поряд з цим, в умовах складної екологічної ситуації при зростанні захворюваності, алергізації та ранньої хронізації патологічних станів кількість дітей з мікроекологічними порушеннями основних біотопів постійно зростає, а питання ендомікроекології людини залишаються дискусійними. Серед педіатрів немає консенсусу відносно поняття тригерних факторів розвитку порушень мікробіот організму, їх основних предикторів; не вивчені механізми, за якими відбуваються порушення колонізаційної резистентності слизового бар’єру кишечнику, не визначено вплив порушень в біосистемі «мати – дитина» на стан здоров’я дітей (В. В. Бережний, 2002, Е. І. Ткаченко, 2006, G. Moro, 2006, V. L. Cross, 2002, N. Campbell, 2000, F. He, 2002).

Пошкодження мікробно-тканинного комплексу («біоплівки») кишечнику бактеріальними, токсичними, харчовими алергенами призводить до зриву системних імунних реакцій та маніфестації клінічно значущих форм шлунково-кишкових захворювань, харчової алергії та ін. (Д. С. Янківський, 2006, M. T. Droy, 2004). В зв’язку з цим визначення на сучасному науковому рівні клініко-патогенетичних механізмів, які розвиваються при альтерації ентероцитів та інших специфічних приепітеліальних структур в умовах тривалої персістенції потенційно-патогенних бактерій (ППБ), становить не тільки науковий, але й практичний інтерес.

В останні роки серед заходів профілактики та лікування інфекційних захворювань все більша увага приділяється функціональному харчуванню, яке не тільки збалансоване за всіма нутрієнтами, а й має оздоровлюючі та імуннорегуляторні властивості, перш за все завдяки оптимізації мікроекологічного статусу кишечнику (В. Д. Отт, 2006, І. Я. Конь, 2006, А. І. Хавкін, 2003, Б. О. Шендеров, 2001, R. Gibson, 1995, M. Roberfroid, 2007).

Доведена клінічна ефективність проведення спрямованої мікробної колонізації кишечнику за допомогою продуктів або препаратів, які містять живі мікроорганізми (пробіотики) та/або спеціальні харчові волокна (пребіотики). Вони широко використовуються в педіатрії та неонатології при лікуванні окремих клінічних симптомів і патологічних станів, які супроводжуються порушеннями мікробіоценозів: гастроентерологічні, бронхолегеневі, урогінекологічні захворювання, аліментарнозалежні, алергічні, аутоімунні стани (М. О. Денисова, 2003, С. О. Крамарев, 2003, A. Marini, 2005, G. Boehm, 2004, S. Bergmark, 2002).

Однак, дані щодо дозування існуючих засобів біотерапії та чіткі показання до застосування у дітей раннього віку – суперечливі. Невизначеним є їх вплив на антиінфекційну резистентність організму дитини, чітко неозначені тривалість профілактично-лікувальних курсів, результати віддаленої дії на аутофлору, гастроінтестінальні та імунні реакції (FAO//WHO, 2002, AFSSA, 2003).

З’ясування ролі мікроекологічних порушень кишечнику в патогенезі імунобіохімічних реакцій слизових оболонок організму, їх основних предикторів, вплив на стан здоров’я і фізичний розвиток дітей першого року життя визначили вибір напрямку, мети і завдання дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно плану НДР ДУ «ІПАГ АМНУ» і є фрагментом НДР: «Розробка диференційованого функціонального харчування дітей раннього віку при захворюваннях органів травлення та харчовій алергії» (№ держреєстрацiї 01.05U000313), «Розробка системи лікувально-профілактичних заходів для покращення лактаційної функції у матерів та підвищення рівня здоров’я новонароджених і дітей першого року життя» (№ держреєстрацiї 01.02U001062).

**Мета дослідження.** Покращення стану здоров’я дітей першого року життя шляхом прогнозування розвитку порушень мікробіоценозів кишечнику та розробки системи профілактично-лікувальних заходів мікроекологічної корекції на підставі вивчення змін функціонального стану кишечнику, особливостей мікроекологічних порушень, стану слизового бар’єру кишечнику та імунологічної реактивності організму.

**Завдання дослідження.**

1. Провести комплексну оцінку показників фізичного розвитку і захворюваності дітей першого року життя з урахуванням ступеня порушень мікробного пейзажу кишечнику.
2. Проаналізувати основні медико-біологічні та соціально-економічні фактори ризику, що впливають на формування патологічних мікробних симбіозів кишечнику дітей першого року життя.
3. Розробити математичну модель прогнозування ризику розвитку мікроекологічних порушень у дітей грудного віку.
4. Визначити стан слизового бар’єру кишечнику за біохімічними показниками копрофільтратів (рН, глікозаміноглікани, фукоза, гексоза) та оцінити їх значення в патогенезі порушень якісного та кількісного складу фекальної мікрофлори.
5. Дослідити цитокіновий профіль сироватки крові у дітей першого року життя з урахуванням інтенсивності бактеріальної контамінації кишечнику ППБ.
6. Визначити показники місцевого гуморального імунітету (IgA, SIgA, IgG, IgM) у дітей з різним ступенем дисбіозу кишечнику.
7. Дослідити взаємозв’язки між концентрацією опортуністичної мікрофлори, показниками специфічного і неспецифічного імунітету, глікопротеінів та гліколіпідів в копрофільтратах дітей з порушенням мікробіоти кишечнику.
8. Розробити комплексну систему лікувально-профілактичних заходів мікроекологічної корекції протягом першого року життя на основі використання нових біопрепаратів та продуктів функціонального харчування.
9. Вивчити ефективність розробленої системи та її вплив на стан здоров’я, захворюваність, фізичний розвиток, бактеріологічний та імунно-біохімічний статус дитини в катамнезі (12 місяців).

*Об’єкт дослідження –*мікробіоценоз у дітей першого року життя.

*Предмет дослідження –* клінічні прояви, фізичний розвиток, захворюваність, перинатальні фактори ризику, особливості становлення та порушення мікробіоценозів, цитокіновий статус, біохімічні маркери слизової оболонки (СО) кишечнику, показники локального імунітету кишечнику, слини.

*Методи дослідження –* клінічні, анкето-опитувальні, біохімічні, імунологічні, імуноферментні, дискримінантного аналізу, математично-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на основі комплексної оцінки стану здоров’я, захворюваності та фізичного розвитку дітей першого року життя встановлена достовірна залежність частоти діагностики та тяжкості гастроентерологічних, бронхолегеневих, інфекційно-алергічних захворювань, гармонійного фізичного розвитку від ступеня мікробіологічного дисбалансу кишечнику.

Визначені основні соціально-економічні та медико-біологічні предиктори, які можуть бути вирішальними при формуванні мікроекологічних порушень у дітей першого року життя, та методом дискримінантного математично-статистичного аналізу розроблена модель прогнозування розвитку кишкового дисбактеріозу (КД).

Шляхом оцінки біохімічних маркерів окремих складових слизової кишечнику (глікозаміноглікани, фукоза, гексоза), цитокінового профілю, місцевого імунітету отримано нові дані щодо особливостей патогенезу при порушенні колонізаційної резистентності організму та методом кореляційного аналізу доведені динамічні взаємозв’язки слизу, секреторних імуноглобулінів, мікроколоній індигенних та потенційно-патогенних бактерій.

Встановлено, що порушення процесів травлення при високому ступені бактеріальної агресії кишечнику супроводжуються закисленням або залуженням кишечного вмісту. В цих умовах мають місце якісні і кількісні зміни співвідношень глікозаміногліканів (ГАГ), фукози, гексози в копрофільтратах, які відображають молекулярно-структурні зміни окремих складових вуглеводовмісних комплексів слизового бар’єру обумовлені виходом значної кількості глікопротеінів (ГП), не утилізованих в процесах бродіння. Особливості обміну глікопротеідів відображають стан приепітеліального бар’єру кишечнику та глибину пошкодження слизової оболонки кишечнику. Направленість змін в обміні фуковмісних глікопротеінів та гліколіпідів вперше розцінюється як показник альтеративних процесів сполучної тканини при ініціації запальної реакції в кишечнику та один з компонентів захисту ентероцитів від адгезії та руйнації ППБ.

Розширені погляди на патогенетичні механізми взаємозалежності між про- та протизапальними цитокінами, показниками місцевого гуморального імунітету (IgA, SIgA, IgG, IgM) та ендомікроекологічним статусом кишечнику дітей грудного віку. Доведено, що імунологічні процеси у дітей зі зниженою колонізаційною резистентністю СО характеризуються порушенням балансу Th1- і Th2- лімфоцитів з формуванням відповідного цитокінового профілю та зниженням концентрацій місцевосинтезуючих імуноглобулінів (SIgA). Збільшення бактеріального навантаження кишечнику ППБ призводить до порушень імунобіохімічних захисних механізмів кишечного бар’єру, що підтверджується наявністю прямої кореляційної залежності між концентраціями ГАГ, фукози та зворотнюю – з SIgA.

З урахуванням результатів отриманих клініко-лабораторних досліджень вперше з позицій єдності системи «мати – новонароджений – немовля» надане теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі – покращення стану здоров’я дітей першого року життя шляхом прогнозування та розробки системи профілактично-лікувальних заходів мікроекологічної корекції при застосуванні продуктів функціонального харчування з пре- і пробіотичною дією.

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено модельматематичного прогнозування розвитку КД, що дає можливість своєчасно формувати групи ризику зазначених станів, проводити їх ранню діагностику та відповідні організаційні та профілактично-лікувальні заходи мікроекологічної корекції.

На підставі виявлених патогенетичних механізмів при дисбіотичних порушеннях кишечнику обґрунтована доцільність, розроблена та впроваджена в практику охорони здоров’я система лікувально-профілактичних заходів мікроекологічної корекції з застосуванням продуктів функціонального харчування з пре- і пробіотичною дією у матерів-годувальниць та дітей першого року життя. Доведена її ефективність при застосуванні у дітей груп ризику, що проявлялось в зниженні частоти інфекційних захворювань (шлунково-кишкового та респіраторного трактів), функціональних розладів ШКТ (закреп, діарея, диспепсичні розлади), аліментарнозалежних станів та інфекційно-алергічних уражень шкіри. Поряд з клінічною ефективністю застосування системи мікроекологічної корекції дозволяє протягом першого року життя підтримувати фізіологічну мікробіоту, активний місцевий імунітет та цитопротекторний потенціал кишечного бар’єру.

Розроблено та впроваджено метод диференціальної діагностики функціональних та органічних захворювань кишечнику за допомогою визначення концентрацій гліколіпідів та глікопротеінів в копрофільтратах.

Адекватну оцінку якості кишечного бар’єру можна вважати одним з інформативних показників, визначення якого на найбільш доступних біологічних матеріалах (копрофільтратах) дозволяє оцінити ступінь пошкодження слизового бар’єру, спланувати лікувально-профілактичні заходи та оцінити їх ефективність.

**Впровадження результатів дослідження**. Результати дослідження впроваджені в роботу дитячих лікувально-профілактичних закладів м.Києва, Полтавської, Черкаської, Житомирської, Сумської, Тернопільської областей.

Матеріали дисертації відображені в методичних рекомендаціях: «Профілактика і лікування дисбактеріозу носоглотки і кишковика у дітей», (Київ,1995); «Застосування мультикомпонентних пробіотиків у профілактиці та лікуванні мікроекологічних порушень у дітей», (Київ, 2001); «Профілактика та лікування мікроекологічних порушень у дітей раннього віку», (Київ, 2008); інформаційному листку «Використання дитячих сумішів «Малютка» та «Малиш» в харчуванні дітей першого року життя»

**Особистий внесок здобувача.** Самостійно визначено мету, задачі та напрямок роботи. Проведено клінічне обстеження дітей, проаналізовані фактори ризику розвитку мікроекологічних порушень, визначено їх вплив на стан здоров’я, захворюваність та фізичний розвиток. Проводився забір матеріалу для бактеріологічних, біохімічних та імунологічних досліджень. Обґрунтована і розроблена система мікробіологічної корекції з застосуванням диференційованого функціонального харчування з пре- і пробіотичною дією та визначена її ефективність при застосуванні у дітей груп ризику. Проведений аналіз і статистична обробка отриманих результатів.

**Апробація результатів дисертації**. Матеріали дисертації викладені на: з’їзді педіатрів України (Київ, 2007), ХІІ міжнародному конгресі по імунореабілітації (Папайя, Таїланд, 2007), ІІІ, ІV та V конгресах педіатрів України (Київ, 2006–2008), міжнародній науково-практичній конференції «Пробіотики – ХХІ століття. Біологія. Медицина. Практика» (Тернопіль, 2004), Х конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Чернівці, 2004), Всеукраїнських науково-практичних конференціях із міжнародною участю з питань харчової алергії у дітей (Київ, 2006), «Питання імунології в педіатрії» (Форос, 2005 та Місхор, 2006), науково-практичних конференціях «Роль пробіотиків в охороні здоров’я матері та дитини» (Київ, 2006), «Здорова дитина: здоров’я дитини та її сім’ї», (Чернівці, 2005), «Вопросы вскармливания детей первого года жизни и иммунитет» (Дніпропетровськ, 2005), «Харчова алергія у дітей: профілактика та лікувальне харчування» (Київ, 2005), «Функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту у дітей – актуальна проблема дитячої гастроентерології» (Чернівці, 2006), з’їздах ВТУЛ (Тернопіль, 2004, 2005), засіданнях круглих столів з питань харчування здорових та хворих дітей (Київ, 2005–2008).

**Публікації.** Основні результати дослідження та положення дисертації опубліковані в63 наукових працях: 1 монографії (у співавторстві), 20 наукових статтях у провідних фахових виданнях, що рекомендовані ВАК України, збірниках наукових робіт, матеріалах науково-практичних конференцій з’їздів та конгресів. За матеріалами проведених досліджень одержано патент на винахід та корисну модель.

**Структура дисертації.** Дисертація викладена на 326 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, методів досліджень, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 46 таблицями, що займають 31 сторінку, та 13 рисунками, що займають 7 сторінок. Список літературних джерел містить 381 роботу вітчизняних та зарубіжних авторів, що займає 40 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Матеріали та методи дослідження.** Для виконання поставлених задач обстежено 675 дітей віком від 7–10 днів до одного року, які спостерігались в консультативній поліклініці ДУ «Інституту ПАГ АМНУ», м. Київ. На основі власних спостережень з використанням анкето-опитувального методу проведено вивчення стану здоров’я, захворюваності, фізичного розвитку 460 дітей, які досягли одного року. Індивідуальними критеріями включення дітей до бази дослідження виступали доношенність, маса тіла при народженні більше 2500,0 г, відсутність вроджених вад розвитку, спадкових або хронічних захворювань.

Однорічним дітям, яким надавалась консультативна допомога у зв’язку з наявністю «кишкового» синдрому, частого застосування в анамнезі антимікробних засобів, наявністю уражень шкіри, ротоглотки, дихальних, сечовивідних шляхів або за плановими щепленнями, за згодою батьків в період ремісії основного захворювання проводились дослідження мікробних симбіозів кишечнику, ротоглотки, шкіри.

В роботі використовувались клініко-мікробіологічні класифікації КД у дітей (Куваєва І. Б., Ладодо К. С., 1991, Бережний В. В., 2002).

Мікробіологічну діагностику проводили за методами та вимогами наказу № 535 МОЗ СРСР від 22.04.1985 р. та наказу № 59 МОЗ України від 16.04.2003 р. За допомогою бактеріологічних методів аналізували кількісний та видовий склад мікрофлори кишечнику, ротоглотки та шкіри. Ступінь порушень біоценозу кишечнику оцінювали за методичними рекомендаціями «Діагностика і лікування дисбактеріозів кишечнику» (Москва, 1991). Використовували спектр селективних бактеріологічних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

Досліджували мікрофлору слизу, який збирали з поверхні мигдаликів. Засів проводили за секторним методом на щільні живильні середовища і визначали спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори, ступінь мікробного обсіменіння. Підраховували кількість мікроорганізмів кожного виду окремо після підрахунку колоній та перерахунку даних у десяткові логарифми.

В залежності від результатів бактеріологічного дослідження фекальної мікрофлори визначено 3 групи: 120 дітей, результати яких відповідали віковим нормативам, склали 1-у (контрольну) групу, 160 – з ознаками порушень мікробного пейзажу кишечнику І–ІІ ст. увійшли до 2-ої гр., а 180– з КД ІІІ–ІV ст. – до 3-ої,
з них 257 (75,5 %) немовлят мали прояви дисбіозу шкіри або ротоглотки.

У переважної більшості дітей 2-ої та 3-ої гр. дисбіотичні порушення були обумовлені стафілококами (золотистим – 58,2 %, епідермальним з гемолізом – 40,0 %) та ентеробактеріями (кишкова паличка гемолітична – 29,1 %, кишкова паличка зі зміненими ферментативними властивостями – 26,2 %, кишкова паличка лактозонегативна – 31,1 %, клебсієла – 35,8 %, протей – 28,2 %, ентеробактерії – 27,6 % дітей). Значимою була контамінація кишечнику грибами роду Кандіда – 39,7 % дітей. У 93,8 % дітей 3-ої гр. встановлена асоціація декількох видів мікроорганізмів у різних комбінаціях. До складу асоціацій входили різні види кокової флори (золотистий стафілокок, стафілокок епідермальний із гемолізом, стафілокок сапрофітний) та представники ентеробактерій (клебсієла, ентеробактер, протей). Двовидові асоціації були у 26,7 % дітей, трьох- та чотирьохвидові –
у 73,3 %. Спектр та частота різних видів у дітей 2-ої та 3-ої гр. не відрізнялись, однак абсолютна кількість бактерій на 1,0 г випорожнень мала вірогідну різницю. Присутність представників анаеробної мікрофлори зареєстровано у більшості дітей 2-ої гр.: біфідумбактерії – 81,5 %, лактобацили – 85,0 %. Разом з тим, і кількісний вміст у дітей 2-ої гр. був вірогідно вищим, ніж в 3-ій: біфідобактерії –
[lg (7,5±0,4) КУО/г], лактобацили – [lg (6,2±0,7) КУО/г], а майже у половини дітей 3-ої гр. виявлено зниження абсолютної кількості біфідо- [lg (5,2±0,1) КУО/г] та лактофлори [lg (5,3±0,6) КУО/г] відносно дітей 1-ої та 2-ої гр., Р <0,05.

Аналіз кількісного рівня ППБ свідчив про активну контамінацію кишечнику дітей 3-ої гр. стафілококом золотистим – [lg (7,7±0,2) КУО/г], грибами роду Кандіда – [lg (6,8±0,4) КУО/г] та різними видами ентеробактерій: ентеробактер –
[lg (7,4±0,2) КУО/г], кишкова паличка зі слабкими ферментативними властивостями – [lg (7,3±0,5) КУО/г], гемолітична кишкова паличка – [lg (6,3±0,4) КУО/г], клебсієла – [lg (7,6±0,3) КУО/г], протей – [lg (8,4±0,1) КУО/г], що перевищували показники у дітей 1-ої та 2-ої гр., Р<0,05

Різноманітність видового спектру фекальної мікрофлори, наявність значної кількості асоціативних симбіозів ППБ та зміна їх концентрацій в динаміці спостереження значно ускладнювали статистичний аналіз отриманих даних, визначення кореляційних зв’язків між концентраціями фекальної мікрофлори, слизу, імуноглобулінів та доведення ефективності проведеної терапії. В зв’язку з цим визначали середньостатистичні показники абсолютної кількості виділених
на момент дослідження основних асоціативних симбіозів ППБ: в 1-ій гр. концентрація ППБ в 1 г випорожнень склала [lg (2,37±0,12) КУО/г], в 2-й ­­–
[lg (5,41±0,085) КУО/г], а в 3-й – [lg (14,13±0,27) КУО/г], Р1-2<0,05; Р1-3<0,05;
Р2-3 <0,05.

Інфекційну захворюваність у групах визначали шляхом підрахунку частоти епізодів гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), захворювань дихальних (фарінготонзиліти, бронхіти, пневмонії), сечовивідних шляхів, гострих ентероколітів, піодермій протягом року. Отримані результати представляли в балах: «0» балів – частота гострих захворювань та/або їх рецидиви не більше 1–3 разів на рік, «1» бал – від 4 до 6 разів, «2» бали – більше шести разів.

Фізичний розвиток дітей оцінювали згідно наказу МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р. «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років». Дослідження показників розвитку включало лонгітудинальне дослідження дітей, вимір маси тіла. Точність виміру довжини тіла складала 1,0 мм, а маси тіла – 0,1 кг. Для статистичного аналізу показників фізичного розвитку однорічних дітей провели оцінку розподілення індексів маси тіла (кг) / довжина (см), маса тіла (кг) / вік (міс.). За відповідними графіками визначали стандартні відхилення (–1, –2 і т.д. SD або +1, +2 і т.д. SD) від нормативних показників.

Для визначення біохімічного та імунологічного статусу в групах ідентичних за віком та характером вигодовування дітей проведені дослідження сироватки крові, копрофільтратів, слини. У дітей, яким при народженні було розраховано високий прогностичний ризик розвитку мікроекологічних порушень кишечнику, проведені порівняльні клініко-бактеріологічні, біохімічні та імунологічні дослідження в динаміці першого року життя.

Для оцінки стану слизового бар’єру кишечнику в копрофільтратах визначенні концентрації ГАГ, гексоз, пов’язаних з білками (БЗГ), вільної та зв’язаної фукози (ВФ і ЗФ) і рівня білка, на 1мг якого розраховували концентрацію вищеназваних показників. Копрофільтрати (10,0 %) виготовляли шляхом гомогенізації калу на фізіологічному розчині не пізніше 2–3 годин після акту дефекації. Отриманий гомогенат центрифугували 20 хв. (8000 об./хв.) в холодовій центрифузі К-24, а потім фільтрували. В отриманих копрофільтратах визначали:

а) значення рН на апараті Acidimetr – А-333 (ЧНР);

б) концентрацію білка (мг/мл) за методом Лоурі (1987);

в) ГАГ (мкмоль/мг білка) за методом Філіповського Г. К. (1995);

г) БЗГ (мкмоль/мг білка) за Меншиковим В. В.(1987);

д) ВФ та ЗФ (мкмоль/мг білка) за методом Шараєва П. Н. (1997).

Імунологічний статус дітей оцінювали на підставі визначення концентрацій цитокінів в сироватці крові (IL-1β, ІL-6, ІL-8, sIL-6r, ІL-10, ІL-4, TNF), SIgA в слині та лізоцим в калі методом імуноферментного аналізу Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) за рекомендованими протоколами до відповідних тест-систем:

а) інтерлейкіни в сироватці крові та лізоцим в копрофільтратах – тест-системи Biosource, Netherlands;

б) SIgA в слині – тест-системи ООО «Hema-Medica», Германія.

Імуноглобуліни (IgG, IgM, IgA, SIgA) в копрофільтратах визначали методом радіальної імунодифузії в гелі по Манчіні (1965).

Дані клінічних та лабораторних досліджень оброблені методами математичної статистики, що прийняті в бiологiї та медицині. Зв’язок між показниками вивчали шляхом вимірювання кореляції рангів за допомогою коефіцієнту Спірмана. Вірогідності вiдмiнностей між порівняльними показниками визначалися за критеріями (t) Ст’юдента та методом кутового перетворення Фішера. Цифрові дані оброблялись за допомогою варіабельної статистики, результати вважались вірогідними при Р<0,05. Формування бази даних проводили за програмами «SPSS for DOS». При значній кількості змінних, що брали участь в аналізі, для оптимального поділу об’єктів на групи використовували метод покрокового дискримінантного аналізу. Обчислювальні операції на ЕОМ ЕС 1060 здійснювали за допомогою пакета програм Microsoft Excel (SAS та SPSS).

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі захворюваності обстежених дітей встановлено, що 69,1 % дітей 1-ої гр. протягом першого року життя практично не хворіли, у 9,1 % – в анамнезі діагностовано фарінготрахеіти вірусної етіології, у 13,3 % – гострі алергічні реакції (медикаментозна алергія), у 6,6 % – гастроезофагальнорефлюксі хвороби.

У 60,6 % дітей з КД І–ІІ ст. діагностувались функціональні захворювання ШКТ (закреп, діарея, ГЕР), у 33,7 % – інфекції верхніх дихальних шляхів, у 31,8 % – інфекційно-алергічні захворювання шкіри (піодермія, атопічний дерматит, гастроінтестінальна алергія, кропив’янка), які мали необтяжений перебіг, легкий або середній ступінь тяжкості, відповідали на коректну медикаментозну терапію, не потребували інтенсивної терапії (Р1-2 < 0,05).

При ІІІ–ІV ст. КД практично у всіх дітей (94,4 %) виявлені функціональні та органічні (постінфекційні ентероколіти – 25,5 %) захворювання ШКТ, шкіри (51,1 %), респіраторного тракту (81,1 %), у 34,4 % цих дітей до процесу залучались нижні відділи бронхолегеневої системи (бронхіти, пневмонії), Р2-3<0,05. У 40,5 % дітей цієї групи захворювання мали середньоважкий або важкий перебіг та потребували лікування в умовах стаціонару, а майже 26,1 % з них були резистентні до проведеної терапії, що часто призводило до рецидивів основного захворювання та ранньої хронізації, (Р2-3<0,05).

У всіх дітей з порушенням мікробіоти кишечнику клінічно значимими були інтоксикаційний, абдомінальний больовий, астеноневротичний, дермоінтестинальний, диспепсичний та дискінетичний синдроми. Частота та інтенсивність їх проявів залежали від ступеня КД: субфебрілітет встановлено у 5,5 % дітей 2-ої та 15,0 %
3-ої гр.; зниження апетиту – у 16,2 % та 47,2 % дітей (Р2-3<0,05); регургітація – 21,8 % та 57,6 % (Р2-3<0,05); абдомінальний больовий синдром – у 18,1 % та 40,5 % (Р2-3<0,05); моторно-евакуаторні дисфункції ШКТ – 15,7 % та 64,9 % (Р2-3<0,05); функціональні порушення травлення – у 22,5 % та 94,4 % (Р2-3<0,05) дітей, відповідно. У дітей з фізіологічними мікробіотами подібні симптоми майже не виявлялись або їх клінічна значимість була мінімальною (Р1-3<0,05; Р1-2<0,05).

У 95,5 % дітей з КД діагностовано дефіцитні анемії, рахіт, гіпотрофії, лактазна недостатність, незносність білка коров’ячого молока, частота яких збільшувалась пропорційно зростанню тяжкості мікроекологічних порушень: анемії встановлені у 4,1 % дітей 1-ої, 23,7 % – 2-ої та 30,5 % – 3-ої груп (Р1-2<0,05, Р1-3<0,05); рахіт
І–ІІ ст. – у 13,3 %, 17,5 %, 86,6 % дітей (Р2-3<0,05, Р1-3<0,05); гіповітамінози (В, А, С) – 2,5 %, 5,0 %, 36,6 %, відповідно, (Р2-3<0,05, Р1-3<0,05). Подібні аліментарнозалежні стани обумовлювались розвитком симптомів мальабсорбції та мальдигесції, недостатністю мікро-, макронутрієнтного складу в умовах дефіциту аутофлори кишечнику і розцінювались як фактори ризику зниження рівня адаптаційних можливостей організму та часто обтяжували перебіг основного захворювання.

Наявність дермоінтестінальних алергічних реакцій встановлено у 13,3 % дітей 1-ої гр., 22,5 % – 2-ої гр. та майже у 51,5 % – 3-ої гр. (Р1-3<0,05; Р2-3<0,05). Маніфестація клінічних проявів атопії частіше відбувалась в перші місяці життя у вигляді дерматиту, гастроінтестінальної алергії (у 75,0 % дітей у віці до 6 місяців та у 25,0 % – до одного року), що супроводжувалось функціональними розладами травлення, зміною кінетики ШКТ, жовчовивідних шляхів, розвитком інтоксикації та комплексу трофологічної недостатності.

При визначенні фізичного стану однорічних дітей встановлено, що більша частина дітей 1-ої (88,3 %) та 2-ої (81,8 %) груп мали нормофізичний розвиток, а у дітей 3-ої гр. відхилення індексів основних антропометричних показників (маса, зріст) більше ±2SD зустрічались у 69,9 % дітей (Р2-3<0,05, Р1-3<0,05). Тобто у них майже з однаковою частотою виявлялись гіпо- та паратрофічні стани, які обумовлювались глибокими порушення трофічних та метаболічних процесів на конституційно несприятливому фоні з частими рецидивами тяжкого, схильного до затяжного перебігу основного захворювання, наявністю супутніх захворювань, нераціональним вигодовуванням та тривалим призначенням елімінаційних дієт. Така дисгармонійність фізичного розвитку при тяжкому ступені розгальмування фекального мікробіоценозу була суттєвою ознакою, яка характеризувала зниження загального стану здоров’я та низьку оцінку якості заходів, спрямованих на зниження захворюваності у цього контингенту дітей.

При аналізі частоти інфекційних захворювань протягом першого року життя залежно від ступеня КД встановлено, що у 90,8 % дітей 1-ої гр. їх частота не перевищувала 1–3 разів на рік [середній бал (0,09±0,006)], у 68,1 % з КД І–ІІ ст. – [(0,78±0,07) балів], а 90,0 % дітей з КД ІІІ–ІV ст. хворіли більше 4 разів на рік – [(1,16±0,04) балів], (Р1-2<0,05; Р1-3<0,05; Р2-3<0,05), що вказувало на залежність між високим рівнем захворюваності дітей та ступенем зниження колонізаційної резистентності організму. Провідне місце у структурі захворюваності займали ГРІ, які діагностовано у 9,1 % дітей 1-ої гр. та 73,5 % дітей в 2-ій та 3-ій гр., з яких 55,8 % протягом року хворіли 1–2 рази, а 17,7 % – три рази і більше (Р1-2<0,05,
Р1-3<0,05).

Нами не виявлено достовірної різниці в кількості епізодів інфекційних захворювань протягом року на одну дитину при грудному вигодовуванні (2,21) та ранньому штучному вигодовуванні (2,98), Р>0,05. Отримані дані пояснюються низьким рівнем здоров’я матерів – годувальниць з високим ризиком перинатального інфікування, що поєднувалось з існуючою в популяції мультитрофологічною недостатністю, контамінацією грудного молока вірусно-бактеріальною флорою при низькому рівні місцевих факторів імунного захисту (Е. Е. Шунько, 2003, Л. І. Тутченко, 2003, С. В. Мальцев, 2002).

**На основі аналізу анамнестичних даних встановлені основні соціально-біологічні, соціально-гігієнічні та медико-біологічні фактори, які впливали на організм дитини в анте-, пери- та постнатальному періодах, визначали його вихідну протиінфекційну та імунологічну компетентність та могли стати значимою причиною порушень основних мікробних симбіозів.**

Вагомими були екологічно несприятливі фактори зовнішнього середовища, нестабільність соціально-економічних умов життя, що часто асоціювались з погіршенням стану здоров’я жінок репродуктивного періоду. Так, 76,6 % сімей дітей з КД ІІІ–ІV ст. складалися більш ніж з трьох членів, один з яких часто хворів або мав часті загострення хронічних захворювань (Р1-3<0,05); в 84,4 % випадках до догляду за дитиною в цій групі допускались інші люди (Р1-3<0,05); 35,0 % сімей мали незадовільні умови життя, мешкали в гуртожитках або комунальних квартирах (Р1-3<0,05). Хронічні запальні захворювання (ШКТ, ротоглотки, сечовивідної системи, шкіри, ЛОР-органів та ін.) встановлені у 105,1 % матерів дітей 2-ої гр. та майже у 176,4 % – 3-ої гр., що достовірно перевищує дані (14,1 %) у матерів дітей без порушень мікробіоти (Р1-3<0,05; Р1-2<0,05). Клінічні ознаки харчової алергії, екземи, нейродерміту, алергічного рініту визначено у 35,8 % батьків дітей з КД І–ІІ ст., 36,1 % – з КД ІІІ–ІV ст. та лише у 10,0 % – без порушень мікробіоти кишечнику (Р1-3<0,05; Р1-2<0,05).

Обтяжений акушерський анамнез мали 84,4 % матерів дітей з ІІІ–ІV ст. КД, 55,6 % – з І–ІІ ст. КД та лише 4,6 % матерів здорових дітей (Р1-2<0,05; Р1-3<0,05). Серед антенатальних предикторів з найбільшою частотою зустрічались: запальні гінекологічні процеси, фетоплацентарна недостатність, самочинні чи медичні аборти, безпліддя, патологічний перебіг вагітності (загроза переривання, гестоз
ІІ половини, анемія).

Встановлено високий інфекційний індекс (кількість гострих та/або загострень хронічних інфекційних захворювань у однієї жінки під час вагітності) в анамнезі дітей, який зростав відповідно ступеню тяжкості виявленого дисбіозу: 2-а гр. – 1,5, 3-я гр. – 1,8, тобто відповідно в 1,7 та 2,1 раза вищим, ніж в 1-й гр. (0,84). Майже у половини дітей з дисбіозом матері під час вагітності хворіли на гострі інфекційні захворювання (респіраторного тракту, сечовивідних шляхів, ШКТ), мали загострення хронічних вірусних або бактеріальних інфекцій більше двох разів (герпес І або ІІ типу, ЦМВ, токсоплазмоз, хламідіоз, мікоплазмоз, стафілокок та ін.). Розповсюдження перинатальних інфекцій, наявність хронічних запальних екстрагенітальних захворювань призводило до тривалої персістенції у таких жінок вірулентних та резистентних до лікування бактеріальних штамів, які могли передаватись при контакті від матері до дитини та ще на ранніх етапах філогенезу порушувати формування аутохтонних симбіозів (P. E. Perez, 2007). У цього контингенту жінок вірогідне існування генетичнодетермінованого недосконалого місцевого імунітету чи морфофункціональних дефектів основних складових приепітеліальних структур, що могло бути визначальним у формуванні цитопротекторних механізмів та адгезивних властивостей анаеробної флори в парах «новонароджений – породілля». Особливо негативний вплив на формування патологічних мікробіоценозів у дітей мала маніфестація інфекційного процесу у внутрішньоутробному періоді, коли порушувались основні функції плаценти з накопиченням в ній живих клітин вірулентної флори, які пошкоджували як плаценту, так і тканини плоду. Внутрішньоутробні інфекції в анамнезі дітей 1-ої гр. були відсутні та виявлялись у 8,7 % дітей 2-ої гр. та 48,3 % – 3-ої гр. (Р1-3<0,05;
Р2-3<0,05).

В анамнезі у 92,2 % дітей з КД ІІІ–ІV ст., у 18,7 % – з КД І–ІІ ст. виявлені інфекційні процеси в постнатальному періоді: гнійно-септичні інфекції (омфаліт, кон’юнктивіт, отит, остеомієліт та ін.) або локальні форми гнійно-запальних захворювань (везикулопустульоз, параніхії, панариції), Р1-3<0,05; Р2-3<0,05. Всім дітям призначалась інтенсивна терапія з включенням антибактеріальних препаратів, вони вчасно не прикладалися до грудей та не отримували грудне молоко. Саме у цієї категорії дітей відмічені тяжкі резистентні до лікування дисбіози, які супроводжувались сенсибілізацією, ферментопатіями, імунодефіцитними станами. При цьому спотворювався мікробний склад та властивості аутобіоценозів, утворювались патологічні симбіози, які не тільки не виконували свою фізіологічну функцію, а й самі являлись вогнищем ендогенної інфекції.

Для створення математичної моделі прогнозування розвитку патологічних симбіозів здійснили ретроспективний аналіз предикторів, які могли бути визначальними для їх формування. Частотна їх характеристика вивчена за допомогою розробленої уніфікованої анкети з бальною оцінкою та аналізом факторів навколишнього середовища, медико-біологічних та соціально-економічних чинників. Вибір ознак для прогнозу був заснований на проведенні покрокового дискримінантного аналізу факторів ризику (О. М. Наследов, 2007, В. О. Медик, 2007).

При обробці даних на ЕОМ із 50 найбільш значимих факторів відповідно розробленій карті відібрано сім перемінних «Х», які вносять найбільший внесок до розподілу дітей на групи: групу дітей, у яких прогнозується виникнення мікробних дисбіозів та групу дітей, у яких виникнення дисбіозу не прогнозується. До них віднесені: X6 –кількість членів родини, що проживають разом з дитиною; X13 – обтяжений акушерський анамнез; X16 – наявність інфекційних захворювань в постнатальному періоді; X20 – характер вигодовування; X35 – наявність абдомінального больового синдрому; X36 – наявність функціональних дисфункцій ШКТ; X41 – наявність патологічних домішок в копрограмі.

Спосіб прогнозування ймовірності виникнення патологічних симбіозів у дітей здійснювали таким чином: у дитини визначали цифрові показники факторів ризику відповідно індикації «Х» за відповідною таблицею. Отримані цифрові значення підставляють у відповідні формули для підрахунку F1 и F2:

F1 = -45,75 + 7,47Х35 + 9,08X41 + 5,45X36 + 0,48X20 – 1,39X13 + 3,76X16 + 6,41Х6,

F2 = -7,44 + 0,18X35 + 2,92X41 + 0,88Х36 + 3,32X20 + 0,19X13 + 0,72X16 + 4,43Х6,

де F1 – імовірність переходу в групу здорових;

F2 – імовірність переходу в групу хворих;

X  – фактори ризику;

[мінус 45,75] та [мінус 7,44] – два постійних вільних члена вказаних формул.

При F1<F2 прогнозують імовірність виникнення мікробного дисбіозу, при F1>F2 таку імовірність вважають відсутньою.

Якщо F1 менше за F2, знаходять рівень імовірності розвитку КД за формулою:

 1

F1 = –––––––––,

 -e k1 + e k2

де e – експонента і дорівнює 2,718;

к1 – різниця між меншою та більшою величиною;

к2 – константа і дорівнює 0 (тому e = 1).

Величину ek1 і ek2 визначають за допомогою табличних показників функції e-х.

При F1>0,75 прогнозують високий рівень імовірності виникнення дисбіозу, при F1 від 0,75 до 0,6 рівень імовірності виникнення дисбіозу вважають середнім, а при F1 менш, ніж 0,6 – низьким.

Для оцінки функціонального стану ШКТ та окремих показників СО кишечнику при персистенції ППБ проведені біохімічні дослідження копрофільтратів у дітей віком від 1 до 6 місяців. Оцінка означених показників проводилась залежно від ступеню дисбіозу та характеру вигодовування (грудним молоком або адаптованими молочними сумішами без додавання пре- та пробіотичних компонентів). Під час забору матеріалу всі діти не мали гострих інфекційних захворювань, не отримували антибактеріальну чи біотерапію.

При визначенні рН копрофільтратів у дітей з КД І–ІІ ст. на грудному вигодовуванні показники в межах фізіологічних норм (6,55±0,4, в коридорі 6,1–7,0) встановлені у 35,7 %, кислі (5,1±0,9) – в 50,0 %, лужні (8,35±0,55) – в 14,3 % дітей. При КД ІІІ–ІV ст. кількість проб з лужною та кислою реакцією поділились порівну, а нормативних показників не виявлено в жодному зразку. У дітей на штучному вигодовуванні частота проб з лужною реакцією зростала відповідно збільшенню ступеня бактеріального навантаження кишечнику: КД І–ІІ ст. – 70,5 %, КД ІІІ–ІV ст. – 87,8 %. Отримані дані доводять, що при вигодовуванні штучними сумішами або збільшенні концентрації ППБ, яка представлена в більшості протеолітичною мікрофлорою, відмічається залуження кишечного хімусу, що є досить агресивним: зменшується висота крипт, пошкоджується ендотелій, що згодом прихводить до його атрофії (П. Мак Неллі, 1999, Г. Рафф, 2001). Значні коливання градієнту величин рН в копрофільтратах дітей з КД свідчать про суттєві порушення в механізмах внутрішньоклітинної регуляції продукції та видалення протонів, які обумовлюють перебудову пристінкового градієнту рН та топологію поверхневого епітелію зі змінами направленості біохімічних процесів і запуском імунологічних (алергічних) реакцій (Г. Рафф, 2001).

Концентрація білку в копрофільтратах (при аліментарному споживанні
2,0±0,2 г/кг маси тіла на добу та концентрації сироваткового альбуміну в межах 0,62±0,05 ммоль/л) у дітей з однаковим ступенем КД не мала вірогідної залежності від виду вигодовування, P>0,05 (табл. 1). Поряд з цим, у дітей з КД ІІІ–ІV ст. встановлено збільшення вмісту білка відносно 1-ої та 2-ої гр. (Р<0,05), що розцінювалось як наслідок недостатності його ферментації та всмоктування. Не виключено, що джерелом білка у цього контингенту дітей можуть бути злущені клітини, секрети, бактерії. Тому їм необхідно проводити терапію, спрямовану не тільки на зменшення запальних процесів, оптимізацію ферментативної активності та нормалізацію видового складу місцевого мікробіоценозу, а й на застосування продуктів, в яких білок був би змінений на більш доступний до засвоєння (адаптований, гідролізований). Дані виміру рН кишечного вмісту та концентрацій білку в копрофільтратах відображають суттєві порушення процесів травлення і загального функціонування ШКТ у дітей з КД, що спричиняють зміни в метаболізмі СО та її структурній дезорганізації.

Для детальної оцінки функціонального стану слизового бар’єру кишечнику визначено концентрації фукоглікопротеїдів, які придають слизу в’язкість, витривалість до перетравлюючої дії кишечних ферментів, бактеріальних та харчових токсинів, вуглеводовмісних протеїнів: глікозаміногліканів (ГАГ), білкозв’язаних гексоз (БЗГ), вільної (ВФ) та загальної фукози (ЗФ) в копрофільтратах при різних ступенях бактеріальної агресії кишечнику.

Встановлено, що концентрація ГАГ у дітей на грудному та штучному вигодовуванні зростала відповідно ступеню порушень мікробіоти кишечнику та мала найвищі значення у дітей 3-ї гр. (Р1-3<0,05; Р2-3<0,05). Паралельно зі збільшенням ГАГ зростали концентрації ЗФ та ВФ – мономерів олігосахаридних ланцюгів високомолекулярних структур, джерелом яких являються сіромукоїди, церулоплазмін, імуноглобуліни, глікопротеіни слизових та лізосом клітин, а також фуколіпіди і компоненти рецепторів біомембран. Збільшення концентрацій фукоз при зростанні проліферативної активності ППБ доводить їх значиму роль в процесах руйнації рецепторного прошарку СО, деструкції поверхневого пристіночного захисного бар’єру, що супроводжується активним виходом фукози в просвіт кишечнику.

Таблиця 1

**Біохімічні показники в копрофільтратах дітей залежно від ступеня дисбактеріозу та характеру вигодовування, (M±m)**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Значення показника в групах, (n) |
| 1-а, n=47 | 2-а, n=45 | 3-я, n=49 |
| Грудне, n=28 | Штучне, n=17 | Грудне, n=16 | Штучне, n=33 |
| Білок, мг/мл | 1,62±0,32 | 1,73±0,20 | (2,33±0,81)\* | (2,96± ±0,51)\* ■ | (3,70±±0,13)\*▲ |
| ГАГ, мкмоль/мг | 0,23±0,01 | (0,39±0,09)\* | 0,29±0,03 | (0,75±±0,04)\*■ | (0,86±±0,04)\*▲ |
| БЗГ, мкмоль/мг | 2,55±0,13 | 1,92 ±0,16 | 2,02±0,07 | (1,63±±0,11)\* | (1,88±±0,17)\* |
| ЗФ, мкмоль/мг | 1,77±0,09 | (2,97±0,16)\* | (3,10±0,65)\* | (5,09±± 0,23)\*■ | (5,67±±0,80)\*▲ |
| ВФ, мкмоль/мг | 0,83±0,07 | (1,49±0,11)\* | (2,95±0,07)\* | (4,08±±0,20) \*■ | (4,18±±0,20)\*▲ |
| Примітки:1. \* – різниця групи контролю та дослідних груп вірогідна, Р<0,05;2. ■ – різниця в групах 2(грудне) та 3(грудне) вірогідна, Р<0,05.3. ▲ – різниця в групах 2 (штучне) та 3(штучне) вірогідна, Р<0,05. |

При аналізі відносного вмісту кількості ВФ в складі ЗФ залежно від ступеня КД та характеру вигодовування встановлено, що у дітей без порушень мікробіот ВФ складала лише 36,8 % від ЗФ, а при КД І–ІІ ст. – 47,9 % на грудному, 62,9 %, – штучному, при КД ІІІ–ІV ст. – 70,6 % при грудному, 73,0 % – на штучному вигодовуванні (Р1-3<0,05; Р1-2<0,05). Збільшення відносного вмісту ВФ розцінювалось як маркер виражених альтеративних процесів в СО, який найвиразніше проявлявся при тяжких ступенях КД у дітей на штучному вигодовуванні. При природному вигодовуванні вміст фукози в копрофільтратах був менш значимим, що обумовлено структурними особливостями компонентів грудного молока з їх цитопротекторною активністю.

Прямий корелятивний зв’язок між концентраціями ГАГ **(**τ=+0,721), ВФ (τ=+0,802), ЗФ **(**τ=+0,729**)** та абсолютною кількістю ППБ (КУО/г) дозволяє судити про направленість змін в обміні фукозовмісних глікопротеінів та гліколіпідів залежно від ступеня бактеріальної агресії кишечнику та підтверджує розвиток патологічних процесів, які супроводжуються розпадом гострофазних білків, імунних комплексів і клітинних елементів. Виражене збільшення вмісту фукоз і ГАГ в копрофільтратах обумовлювалось розвитком інтенсивних деструктивних процесів в ентероцитах СО кишечнику. Не виключено, що такі зміни пов’язані з деполімерізацією приепітеліального слизового прошарку та катаболічною спрямованістю його метаболізму. Активним джерелом запуску цих процесів можуть бути деструктивні навантаження, спричинені малоінвазивними ППБ. При високому ступені бактеріальної агресії кишечнику мають місце не тільки кількісні, але й молекулярно-структурні зміни окремих складових вуглеводовмісних комплексів з виходом в просвіт значної кількості ГП, не утилізованих в процесах бродіння, відображаючи ступінь альтеративного процесу СО кишечнику. Зазначені параметри рівня ГП свідчать про глибину пошкодження процесів цитопротекції і особливості їх обміну. При мікробному походженні глікокон’югатів вони виконують роль факторів патогенності та агресії, прояви яких найвиразніше спостерігались в характері та тяжкості протікання захворювань у дітей з КД (збільшення числа часто хворіючих дітей, частоти алергічних та аліментарнозалежних станів). На користь такого припущення вказує зворотна залежність між концентраціями БЗГ та ЗФ: у дітей 1-ої гр. співвідношення БЗГ до ЗФ склало 1,4, в 2-ій – 0,65, 3-ій – 0,33. Отримані величини співвідношень гексоз глікопротеінів відносно білка копрофільтрату у дітей 1-ої гр. (1,77±0,36) також вірогідно перевищували відповідні дані у дітей 2-ої (0,70±0,02) та 3-ої (0,36±0,08) груп (Р1-3<0,05; Р1-2<0,05).

Порівняльний аналіз величин співвідношення БЗГ та ГАГ відносно білків виявив їх залежність від величин рН копрофільтратів: найнижчі величини співвідношень ГАГ/білок (0,06±0,01) визначались при рН (7,1 – 8,9), а найвищі (0,29±0,07) – при рН (4,0 – 6,0), Р<0,05. Отримані дані вказують, що при залуженні кишкового вмісту має місце стимуляція протеолітичних процесів, а разом з тим – проліферація протеолітичної мікрофлори. На відміну від вищенаведених даних величини співвідношень БЗГ/білок у дітей з рН (7,1–8,9) не відрізнялись від аналогічних показників у дітей контрольної групи, а у дітей з низьким рН (4,0–6,0) реєструвалось виразне зниження індексу співвідношень (0,26±0,02), Р<0,05. Отримані відмінності вугледовмісних компонентів відносно білків можуть обумовлюватись змінами як з боку білкових молекул, так і активності цілого каскаду ферментативних реакцій і, зокрема, перевагою процесів протеолізу. Подібні результати пояснюються особливостями життєдіяльності бактеріальної мікрофлори – активного споживача певних вуглеводовмісних сполук як основного субстрату направленого їх метаболізму, та порушеннями реакцій глікозування білків при різних формах персістенції ППБ, що призводить до тривалого затягування відновних процесів. Такі умови негативно впливають на процеси репарації і реепіталізації пристінкового прошарку СО кишечнику, а отже – на функціональний стан ентероцитів обумовлюючи порушення їх транспортних і всмоктувальних через клітинних процесів, в результаті втрати гелеутворюючих властивостей СО (M. T. Droy, 2004). Зміни величин співвідношення БЗГ та ГАГ відносно білків вказували на існуючу залежність між катаболічною спрямованістю метаболічних процесів та інтенсивністю бактеріального навантаження ППБ, що призводило до порушень СО. Ці процеси можуть проявлятися в деполімеризації білково-мукополісахаридних комплексів з утворенням продуктів розпаду, появі в тканині амінокислот уронових кислот з розвитком ацидозу, аміносахарів, поліпептидів, низькомолекулярних полісахаридів. Така дезорганізація сполучної субстанції веде до підвищення проникливості тканин, інсудації білків, в тому числі і фібриногену, та сприяє денатурації колагену з формуванням хронічних процесів (K. Rusch, 2001).

Адекватну оцінку якості слизового кишечного бар’єру у дітей можна вважати одним з інформативних показників, вивчення якого на найбільш доступних біологічних матеріалах (копрофільтратах), не тільки дозволяє поліпшити діагностику, оцінити ступінь пошкодження слизового бар’єру та спланувати обсяг лікувально-профілактичних заходів, але й може стати критерієм ефективності проведеної терапії.

Відповідно до поставлених задач, представляло інтерес визначення активності синтезу сироваткових цитокінів у дітей з різним ступенем проліферативної активності ППБ.

Встановлено, що концентрація одного з найбільш активних прозапальних цитокінів IL-1β у дітей КД була вищою, ніж у дітей без порушень мікрофлори, але вона не залежала від ступеня дисбіозу (табл. 2). Отримані дані доводять, що у дітей раннього віку при тривалій персистенції ППБ реакції активного запального процесу з синтезом Тh-лімфоцитів (Тh-л) слабо виражені. В цих умовах запускаються механізми затяжного запального процесу з переключенням на синтез В-лімфоцитів (В-л), а IL-1β може системно діяти синергічно з TNF, IL-6, IL-8.

Таблиця 2

**Показники концентрацій сироваткових інтерлейкінів в дослідних
групах дітей, (M±m)**

|  |  |
| --- | --- |
| Інтерлейкін | **Значення показника в групах дітей, (n)** |
| 1-а, (n=47) | 2-а, (n=45) | **3-я, (n=49)** |
| IL-1β pg/ml | 11,04±0,38 | (22,38±0,88)\* | (21,69±1,42) ■ |
| IL-6, pg/ml | 0,20±0,03 | (0,78±0,09)\* | (1,56±0,35) ■ ▲ |
| sIL-6r, ng/ml | 73,72±1,62 | 71,37±2,20 | (31,93±1,01) ■ ▲ |
| IL-6/sIL-6r | 0,003± 0,001 | (0,012 ±0,002)\* | (0,049 ± 0,010) ■▲ |
| IL-8 pg/ml | 6,48±0,30 | (10,38±0,62)\* | (21,47 ±0,94)■▲ |
| TNF pg/ml | 7,32±0,31 | (19,56±0,83)\* | (21,78 ±1,53)■ |
| IL-4 pg/ml | 1,14 ± 0,08 | (0,44±0,51)\* | (2,96± 0,09) ■▲ |
| IL-10 pg/ml | 1,89 ± 0,12 | (7,26 ± 0,23)\* | (9,80 ± 0,90)■ |
| Примітки:1. \* – різниця вірогідна між 1-ою та 2-ю групами, Р<0,05;2. ■ – різниця між показниками в 1-й та 3-й групах вірогідна, Р<0,05:3. ▲ – різниця між показниками в 2-й та 3-й групах вірогідна, Р<0,05. |

У 68,8 % дітей 2-ої та 59,2 % 3-ої гр. встановлено високі концентрації IL-6 в межах (0,35–0,98) pg/ml та (0,96–2,76) pg/ml. Разом з тим, відмічалось зменшення кількості рецепторного компоненту (sIL-6r) та підвищення показників співвідношень IL-6/sIL-6r, що обумовлювало зниження кінцевої результативної активності IL-6 пропорційно зростанню ступеня КД.

Залежність концентрації IL-8, який забезпечує активну проліферацію В-клітин з синтезом визначених антитіл, від ступеня КД найбільш вірогідна: у 86,6 % дітей
2-ої гр. IL-8 визначався в межах (6,47–12,05) pg/ml, а у всіх дітей 3-ої гр. – (19,42–27,03) pg/ml.

Синтез TNF вірогідно підвищувався порівняно з контрольною групою у всіх дітей з КД І–ІІ ст., а при більш вираженому мікробному навантаженні він майже з рівною частотою (59,2 %) мав як надмірно високі [(19,8–27,8) pg/ml)], так і низькі значення, що пояснюється зниженням ефективності синтезу TNF або нечутливістю відповідних рецепторів та сприяє підтриманню патологічного процесу в умовах персістенції ППБ.

Підвищення концентрацій протизапального цитокіну IL-10, який попереджує розвиток імунної гіперчутливості та полегшує перебіг запального процесу кишечнику, виникало залежно від ступеня тяжкості КД (Р1-3<0,05; Р1-2<0,05). Відносно IL-4 відмічалась зворотна залежність – досить високі показники у дітей контрольної групи і вірогідне зниження у дітей 2-ої гр., що свідчило про низьку продукцію гістіоцитів, В-л та збільшення цитотоксичної активності Т-л, макрофагів при збільшенні бактеріальної агресії (3-я гр.).

Отримані результати доводять, що у 55,4 % дітей з КД (86,6 % в 2-ій гр. та у 26,5 % в 3-ій гр.) з різним ступенем активності розвиваються запальні процеси по Тh-1 типу, про що свідчать збільшення концентрації прозапальних (IL-6, IL-8,
IL-6/sIL-6R, TNF) та зниження протизапальних цитокінів (IL-4). Подібна залежність може бути обумовлена антигенним навантаженням, спричиненим персістенцією вірулентної флори (ППБ). У 44,6 % дітей з КД (13,3 % – 2-ої та 73,5 % – 3-ої гр.) профіль цитокінів в більшій мірі відповідав Th2-типу (підвищення IL-6, IL-4) з переходом В-л в IgG-продукуючі плазматичні клітини, які не виділяються в просвіт та не здатні забезпечити захист поверхні слизової від персістуючого інфекту. Як наслідок цих процесів – активна проліферація ППБ та збільшення їх вірулентних властивостей.

Визначення концентрацій ІЛ у дітей на грудному та штучному вигодовуванні не виявило вірогідної залежності в дослідних групах (Р>0,05).

При дослідженні стану місцевого імунітету у обстежених дітей встановлено зниження SIgA в копрофільтратах залежно від проліферативної активності ППБ. Так у дітей з КД І–ІІ ст. його вміст складав [(0,41±0,06) g/l], а при КД ІІІ–ІV ст. лише [(0,07±0,02) g/l] порівняно з групою контролю [(0,83±0,07) g/l], Р<0,05.
У дітей без порушень мікробіоти кишечнику 86,2 % IgA представлено дімерною формулою з включенням секреторного компоненту (SIgA), у дітей з КД І–ІІ ст. – 54,6 %, а при КД ІІІ–ІV ст. – тільки 35,0 %.

Для оцінки патогенетичних механізмів патологічних процесів в умовах персістенції ППБ визначали коефіцієнти кореляційної залежності (r) між окремими цитокінами, біохімічними показниками СО, факторами місцевого імунітету та абсолютною кількістю ППБ у кишечнику.

Доведено зворотно пропорційну залежність між синтезом ІЛ-8 та TNF
(r=–0,331) при рівні значимості кореляційної залежності (Р=0,05) та прямо пропорційну – між ІЛ-6 та TNF (r=+0,325, Р=0,012). Біологічна суть цього явища, що здається парадоксальною, зводиться до того, що ІЛ-6 та ІЛ-8 ніби завершують формування запального процесу, виявляють значно більш високу активність в процесах активації термінальної фази диференціювання В-клітин з синтезом плазматичних IgA-клітин (Р. М. Хаітов, 1997). При проведенні кореляційного аналізу виявлено прямо пропорційну залежність між IL-10 та TNF (r=+0,417, Р=0,014), що пояснюється основною функцією IL-10 – пригнічення продукування цитокінів Тh-1 типу і активованими макрофагами. Характер розподілу дітей підтверджував існування певної залежності між TNF та IL-4 (r=–0,593, Р=0,001),
IL-4 та sIL-6r (r=+0,335, Р=0,05), що могло обумовлювати дефекти функціонування факторів вродженої резистентності. Враховуючи те, що надвисокі концентрації TNF як частини місцевої відповіді на бактеріальну інфекцію призводять до активації апоптозу ендотелію, погіршують якість регенерації епітелію, стимулюють зростання синтезу ІL-6 та IL-10, це може свідчити про прогностично несприятливий перебіг захворювань.

Прямо пропорційна залежність між IL-6, IL-8 та абсолютною кількістю ППБ в кишечнику доводить обумовленість надмірного їх синтезу суперантигенними навантаженням слабоінвазивними мікроорганізмами або їх тривалою персістенцією (табл. 3). Зважаючи на те, що цілий ряд патоген-асоційованих молекулярних патернів ліпополісахаридів (LPS), пептидогліканів, мурамілдипептидаз, молекул ДНК, бактеріальних та грибкових ліпопротеідів запускають комплекс активованих медіаторів запалення на поверхні епітеліального прошарку ШКТ визначення концентрацій IL-6, IL-8 може використовуватись для оцінки активності запального процесу, спричиненого ППБ, його прогнозу та можливості рецидивів.

Таблиця 3

**Кореляційні коефіцієнти у дітей з дисбіозом кишечнику**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Значення кореляційного коефіцієнту (r), рівня значимості кореляційної залежності (p) |
| ГАГ | ВФ | ППБ (КУО/г) |
| r | p | r | p | r | p |
| IL-6 | +0,538 | 0,001 | +0,085 | 0,531 | +0,306 | 0,04 |
| IL-8 | +0,048 | 0,731 | –0,132 | 0,331 | +0,456 | 0,0004 |
| TNF | +0,213 | 0,011 | +0,101 | 0,456 | +0,039 | 0,773 |
| IL-10 | +0,422 | 0,001 | –0,011 | 0,935 | +0,161 | 0,236 |
| IL-6/sIL-6r | +0,531 | 0,0001 | +0,261 | 0,05 | –0,177 | 0,189 |
| SIgA | –0,514 | 0,001 | –0,514 | 0,004 | –0,631 | 0,001 |

Кореляція між IL-6, TNF та складовою СО (ГАГ) визначала патогенетичну обумовленість взаємозалежності між кількістю ППБ, епітеліальними клітинами, слизом та в кінцевому результаті визначає якість відновленої архітектоніки СО.

Зворотна залежність між SIgA та кількістю ППБ свідчить про пригнічення основних імунологічних механізмів кишечного бар’єру в умовах збільшення мікробної проліферативної активності. Разом з тим, інтенсивність секреції ГП з ентероцитів, рівень якого залежить від щільності мікробного засівання кишечнику (τ=+0,721) та відображає інтенсивність альтеративних процесів СО кишечнику, супроводжується зниженням концентрацій SIgA.

Отже, кореляційний аналіз виявив високий ступінь взаємозв’язку між показниками колонізаційної резистентності приепітеліальних структур кишечнику, локального та системного імунітету. Незалежно від причин це призводить до підвищення проникності у внутрішнє середовище організму імунологічно значимих високомолекулярних фрагментів харчових і бактеріальних білкових молекул і за наявності перехресно реагуючих субстанцій – до формування з часом аутоімунної відповіді на них.

Проведено аналіз цитокінового профілю дітей одно- шестимісячного віку з клінічними ознаками дермоінтестінального синдрому, що був асоційованим з порушенням мікрофлори кишечнику. У 59,4 % дітей виявлені достовірно високі відносно контролю концентрації IL-4, IL-6, IL-10, а у 40,6 % дітей – прозапальних IL-8 та TNF. При аналізі фекальної мікрофлори у цих дітей визначено два основних варіанта дисбіотичних змін. У дітей з підвищеним синтезом IL-4, IL-6, IL-10
вміст індигенної мікрофлори (біфідо – [lg (5,2±0,1) КУО/г] і лактобактерій –
[lg (5,8±0,6) КУО/г] був достовірно нижчим порівняно з дітьми, цитокіновий профіль яких характеризувався підвищенням IL-8 та TNF (біфідо – [lg (8,5±0,4) КУО/г], лактобактерії – [lg (7,2±0,7) КУО/г]), Р<0,05. При цьому абсолютна кількість ППБ (стафілококи, гриби роду Кандіда, ентерококи та ін.) була вірогідно вищою, ніж в контролі, але не різнилася в групах: [lg (9,2±0,04) КУО/г] та [lg (10,1±0,05) КУО/г], відповідно, Р>0,05.

Отримані дані свідчили, що у дітей з високими концентраціями IL-8 і TNF запускалась імунна відповідь по Th1-типу. При цьому з різним ступенем активності на перший план виступали запальні реакції в результаті антигенного навантаження, спричиненого ППБ, а в основі патогенетичних процесів у цих дітей лежав розвиток бактеріальної гіперчутливості на агресію ППБ та дріжджів. Вагоме зменшення кількості біфідо-, лактофлори при активній проліферації ППБ супроводжувалось синтезом IL-6 та IL-4, IL-10 при зниженні концентрацій прозапальних сироваткових цитокінів та опосередковано визначало активність Th2-лімфоцитів. Хронічна незбалансованість активації Th-клонів в обох варіантах призводила до розвитку імунопатологічних станів та при переключенні на домінуючий вплив Th2-л знижувала потенціал ефективного ланцюга імунної системи, який визначав персістенцію вірусів, вірулентних бактерій та грибів з підвищенням активності механізмів синтезу IgЕ.

Проведеними дослідженнями показано, що спектр і динаміка продукуємих цитокінів в умовах активної проліферації ППБ з високою імуногенною і гістидиндекарбоксілазною активністю, які сприяють нагромадженню в біотопах високих концентрацій гістаміну з індукують IgE-антитіла, визначаються також концентраціями біфідо-, лактофлори.

Отримані результати дають підставу розглядати дисбіоз як інфекційно- алергійний стан з пошкодженням слизового бар’єру кишечнику та пригніченням імунобіологічних реакцій організму.

Визначення ролі Th1- і Th2 – профілів призводить до розуміння того, що постійний контроль за складом фекальної мікрофлори може змінити імунну відповідь в той чи інший бік і привести до відновлення імунологічного балансу. Закономірності відносно формування харчової та бактеріальної гіперсенсибілізації необхідно враховувати при проведенні комплексу терапевтичних заходів у такої категорії дітей.

На підставі отриманих результатів розроблена система профілактично-лікувальних заходів, спрямованих на відновлення та підтримку з перших днів життя фізіологічних мікробіоценозів дітей з ризиком розвитку мікроекологічних порушень. В основу запропонованої системи профілактики та лікування порушень мікробіоценозів у дітей покладені принципи, засновані на аналізі особливостей клінічного перебігу та результатів проведених досліджень:

1. Послідовна мікробіологічна корекція повинна розпочинатись у вагітних та продовжуватись у матерів-годувальниць після визначення категорій жінок груп ризику розвитку дисбіозів у їх новонароджених.
2. Створення фізіологічної мікробіоти у новонароджених є одним із найважливіших механізмів їх адаптації до умов навколишнього середовища, що визначає необхідність контролю та підтримки спрямованого заселення основних біотопів з перших днів життя.
3. Біотерапевтичні засоби повинні бути доведено безпечними та ефективними.
4. Комплексне, системне та послідовне застосування способів мікроекологічної корекції є найбільш обґрунтованим та дозволяє усунути недоліки існуючих на сьогоднішній день біотерапевтичних засобів.
5. Тривалість лікування, добова доза та необхідність підтримуючих (протирецидивних) курсів доцільно визначати, ґрунтуючись на ступені прогнозованого ризику, тяжкості клініко-бактеріологічних симптомів дисбіозу.
6. У дітей на штучному вигодовуванні перевагу має застосування продуктів функціонального харчування, які забезпечують дитину збалансованими харчовими нутрієнтами найбільш наближеними за складом до грудного молока, мають оздоровлюючі та імуннорегуляторні властивості, перш за все, шляхом оптимізації мікроекологічного статусу кишечнику.

Розроблений алгоритм передбачає підтримання мікробіологічної константи організму дитини в залежності від визначеного ступеня ризику розвитку дисбіотичних станів, характеру вигодовування, імунологічних та цитопротекторних властивостей організму немовляти (рис. 1).

У новонароджених при високому ступені ризику розвитку порушень мікробіоти рекомендовано:

а) при грудному вигодовуванні – матері та дитині курси мультикомпонентних пробіотиків кожні 3 місяці (20–30 днів);

б) при штучному вигодовуванні – високоадаптовані молочні суміші з додаванням пребіотичних волокон (олігосахаридів або лактулози) та підтримуючі (протирецидивні) курси пробіотиків кожні 3 місяці (20–30 днів).



У дітей з низьким прогнозованим ризиком розвитку порушень мікробіоти на грудному вигодовуванні доцільно обмежитись призначенням мультипробіотиків тільки жінці-годувальниці, а при штучному – використовувати високоадаптовані суміші.

При позитивному результаті (відсутність клінічної симптоматики, фізіологічних показниках мікробіот) – продовження біотерапевтичної корекції за визначеною схемою.

Негативний результат (клінічні прояви «кишкового синдрому», часті інфекційні захворювання та рецидиви основного захворювання, бактеріальна та харчова гіперсенсибілізація, дисбіози ІІ–ІV ст.) визначає необхідність подальшої біотерапевтичної корекції по схемі, запропонованій для дітей з високим ризиком дисбіозу.

Додатково таким дітям доцільно проводити адекватний курс високоактивних антимікробних препаратів, репарантів, ферментів, вітамінів, гепатопротекторів. При наявності суттєвого залуження кишечного середовища (рН>6,4) для підвищення життєстійкості нормофлори та створення комфортних умов для її проліферації поряд з застосуванням продуктів функціонального харчування (олігосахариди, коротколанцюжкові жирні кислоти та ін.) та пробіотиками виникає необхідність в додатковому призначенні препаратів лактулози по 5–10 мл/добу 7–10 днів з поступовим зменшенням до повної відміни протягом 5–6 тижнів. При розвитку харчової гіперсенсибілізації до білків коров’ячого молока та збільшенні екскреції білка з калом проводиться його заміна на більш доступний до засвоєння, адаптований або гідролізований.

Надане теоретичне узагальнення дає можливість оптимізувати методи клінічного застосування останніх досягнень мікробної екології та є обґрунтуванням для вирішення наукової проблеми – підвищення ефективності профілактики та лікування мікроекологічних порушень у дітей, починаючи з перших днів життя.

Контролем ефективності впровадження системи в практику охорони здоров’я стали визначення стану здоров’я, захворюваності, фізичного розвитку, динаміка показників мікроекологічного, імунологічного, біохімічного статусу у дітей з розрахованим високим коефіцієнтом ризику розвитку КД протягом першого року життя.

В умовах консультативної поліклініки ДУ «Інституту ПАГ АМНУ» проведені спостереження за 215 доношеними новонародженими, яким проводилась комплексна корекція мікробіологічних порушень (1-а гр. – 57 на грудному, 2-а гр. – 48 дітей, які вигодовувались високоадаптованими молочними сумішами з пребіотиками (галакто-, фруктоолігосахарів), та у дітей, яким в силу різних причин подібна система в повному обсязі не була застосована (3-я гр. – 54 дитини на грудному вигодовуванні, 4-а гр. – 56 дітей, які отримували традиційні високоадаптовані молочні суміші.).

В катамнестичних дослідженнях в групах дітей з проведеною мікроекологічною корекцією частота діагностики функціональних розладів ШКТ (закреп, діарея, диспепсичні розлади) зменшилась в 4,2 раза, аліментарнозалежних станів (гіпотрофія, гіповітаміноз) – в 3,0, дефіцитних анемій – в 1,5, а рахітичних деформацій – 1,7 раза, інфекційно-алергічних захворювань шкіри – в 2,0 раза. Діти, яким не проводилась корекція, в 2,3 раза частіше хворіли на гострі інфекційні захворювання (ШКТ та дихальної системи), в 2,1 – ЛОР-органів, в 3,6 раза частіше потребували лікування в умовах стаціонарів, що було безпосередньою ознакою визначення тяжкості перебігу хвороби.

В динаміці перших місяців життя у дітей, які отримували комплекс заходів мікроекологічної корекції при вигодовуванні грудним молоком та сумішами з олігосахаридами, частота виявлення та інтенсивність симптомів вірогідно різнилися від дітей при традиційному введенні грудного чи штучного вигодовування: кишкові дисфункції (Р2-4<0,05, Р1-3<0,05), абдомінальний больовий (Р1-3<0,05, Р1-2<0,05), дискінетичний, диспепсичний (Р2-4<0,05, Р1-3<0,05).

Частота захворюваності на інфекційну патологію в 2-ій гр. була вірогідно вищою (43,7 %), ніж в 1-ій гр. (14,0 %), що обумовлено наявністю в грудному молоці факторів імунологічного захисту. Разом з тим, загальна кількість інфекційних захворювань на одну дитину протягом року в 1-й гр. (0,84) була в 2,3 раза нижчою, ніж в 3-й (1,94), а в 2-й (1,8) – в 1,3 раза меншою, ніж в 4-й гр. (2,55). Тобто, при відсутності відповідної корекції мікробіот у дітей 3-ої гр. показник інфекційної захворюваності відповідав такому у дітей 2-ої гр., що свідчить, з одного боку, на користь імунорегуляторних та репаративних властивостей пребіотичних компонентів, які входять до складу сумішей, а з іншого – повністю забезпечують організм життєво важливими нутрієнтами, які беруть участь в процесах імунного захисту. Кількість дітей в 3-ій та 4-ій групах, які хворіли більше шести раз на рік була в 3,6 раза вищою, ніж в 1-ій та 2-ій. Вірогідну різницю мала і бальна оцінка між 1-ю – (0,45±0,06), 2-ю – (0,72±0,03) та 3-ю – (1,42±0,07), 4-ю групами – (1,46±0,08), Р2-4 < 0,05, Р1-3<0,05.

Більшість дітей 1-ї та 2-ї гр. наприкінці першого року життя мали нормофізичний розвиток, відповідно 84,3 % та 79,2 %. У 57,3 % дітей 4-ї групи відмічався дисгармонічний розвиток (Р2-4<0,05). Нами відмічено збільшення масо- ростових показників у кожної третьої дитини на штучному вигодовуванні (34,1 %), що з одного боку свідчило про якість сучасних високоадаптованих сумішей, а з іншого – про досить високий вміст білку в сумішах.

Бактеріологічні дослідження основних біотопів новонароджених з групи ризику показали, що наприкінці раннього неонатального періоду становлення системи мікробіоценозу у них порушено, що проявлялось вірогідним зниженням індигенної мікрофлори та інтенсивним заселенням кишечнику, ротоглотки та шкіри ППБ з переважанням патогенних видів стафілококу та грибкової флори. Результати бактеріологічного дослідження дітей у місячному віці показали, що діти 1-ї гр.
мали високу концентрацію біфідо- [lg (11,2±0,5)] КУО/г і лактобактерій
[lg (8,6±0,7)] КУО/г. ППБ в цій групі були виділені: Klebsiella у 38,5 %, Proteus –
у 28,0 %, Сitrobacter – у 38,5 %, стафілококи з ознаками патогенності – у 10,5 %,
а гриби роду Candida в епідеміологічно значущій концентрації – лише у 15,7 % дітей. Переважно двокомпонетні асоціації ППБ встановлені у 14,0 % дітей 1-ї гр. Переведення дітей 2-ї гр. на вигодовування сумішшю з пребіотиками дозволило підтримувати фізіологічні концентрації біфідо- [lg (9,4±0,7)] КУО/г і лактобактерій [lg (7,25±0,4)] КУО/г порівняно з їх даними в неонатальному періодах та у дітей
4-ої гр., Р2-4<0,05. При цьому практично у всіх дітей 1-ої та 2-ої гр. виявлені лакто- та біфідумбактерії в діагностичних титрах. Концентрація біфідобактерій у дітей
2-ї гр. залишалася нижчою, ніж в 1-ій гр. (Р1-2<0,05), що обумовлено більш вираженими біфідогенними властивостями грудного молока, вмістом імунологічних факторів, які перешкоджають колонізації кишечнику патогенними бактеріями, грибами та вірусами. По іншим якісним та кількісним показникам мікробіоценозу кишечнику вірогідних відмінностей між дітьми 1-ї та 2-ї гр. не виявлено. Діти 3-ої гр. мали низькі концентрації пробіотичної мікрофлори порівняно з дітьми 1-ої гр., але вищі, ніж в 4-ій (Р1-3<0,05, Р3-4<0,05). Виражені негативні тенденції в стані мікробіоценозу кишечнику зберігались у найменш захищеної групи дітей на штучному вигодовуванні, у яких виявлено низький рівень індигенної флори, високу частота висівання та концентрацію ППБ (Р2-4<0,05, Р3-4<0,05). Дво-, трикомпонентні асоціації ППБ виявлені у 36 (64,3 %) цих дітей.

Результати катамнестичних мікробіологічних досліджень свідчили, що впровадження лікувально-профілактичного комплексу у 84,3 % дітей 1-ої та у 79,1 % дітей 2-ої груп дозволило стримати розвиток тяжких клінічнозначимих форм КД, справляло виражений позитивний вплив на стан мікробіоценозу кишок – підтримання популяційної стабільності біфідо- лактофлори протягом року та зменшення колонізаційної агресивності ППБ (рис. 2).

**%**

 Рис. 2. Частота дисбактеріозу кишечнику у дітей протягом першого року життя

Встановлено, що у всіх групах дітей в періоді новонародженості спостерігається дещо підвищена екскреція білків (2,77 мг/мл) та знижена продукція слизу (0,16 мкмоль/мл ГАГ) в кишечнику порівнянні із дітьми шестимісячного віку, Р<0,05. Подібні вікові особливості вказували на напруження цитопротекторних процесів у новонароджених та підтверджували необхідність заходів по поліпшенню засвоєння молочного білка, протекції та відновленню мукоцелюлярного покриву (рис. 3). У дітей 4 гр. вже з перших місяців життя відмічається підвищення концентрації ГАГ, ЗФ та ВФ (Р2-4<0,05, Р3-4<0,05), що свідчило про подразнення слизової оболонки кишечнику та її альтерацію. В подальшому ці процеси посилюються, інтенсивно змінюючи формування цитопротекторного бар’єру та приепітеліального прошарку СО. Застосування системи мікроекологічної корекції у дітей 2-ої гр. дозволило не тільки запобігти розвитку КД за рахунок створення оптимальних ендогенних умов для колонізації кишечнику індигенною мікрофлорою, а й оптимізувати регенераційні і функціональні здібності ентероциту, процеси цитопротекції, стримати патологічне формування мукоцелюлярного покриву кишечнику та утримувати його на рівні дітей на грудному вигодовуванні.

**Мкмоль/мг**

**2 група**

**4 група**

**3 група**

**1 група**

Рис. 3. Динаміка біохімічних показників в копрофільтратах дітей

В результаті проведеного комплексу заходів біотерапевтичної корекції протягом перших місяців життя утримувались відносно стабільні концентрації імуноглобулінів, специфічних (SIgA в слині) та неспецифічних (лізоцим) факторів місцевого імунітету кишечнику на рівні їх у дітей на грудному вигодовуванні, що опосередковано свідчило про вирівнювання балансу Th1- та Th2- клітинної ланки імунної системи, збільшення здатності протидіяти адгезії мікроорганізмів, їх токсинів, харчових і бактеріальних алергенів на епітелії СО.

Таким чином, доведено нормалізуючий вплив на організм системи мікроекологічної корекції, що проявлялось в підтриманні задовільного нутрітивного статусу дитини, функціонального стану ШКТ, фізичного розвитку, зниженні частоти інфекційної захворюваності, гіперсенсибілізації, створенні оптимальних ендогенних умов для колонізації кишечнику власною БЛ-флорою, оптимізації регенераційних і функціональних здібностей ентероциту, процесів цитопротекції та урівноваженні балансу Th1- та Th2- клітинної ланки імунної системи на локальному та системному рівнях.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуальної проблеми педіатрії – покращення стану здоров’я дітей першого року життя шляхом прогнозування розвитку порушень мікробіоценозів кишечнику та розробки системи профілактично-лікувальних заходів мікроекологічної корекції на підставі вивчення змін функціонального стану кишечнику, особливостей мікроекологічних порушень, стану слизового бар’єру кишечнику та імунологічної реактивності організму.

1. **Порушення мікробіоценозу кишечнику має суттєвий вплив на стан здоров’я та фізичний розвиток дітей першого року життя, що проявляється збільшенням частоти інфекційних захворювань (у** **68,1 % дітей з дисбіозом І–ІІ ст. та 90,0 % дітей з дисбіозом ІІІ–ІV ст.), маніфестацією дермо-інтестинальних алергічних реакцій (22,5 % і 51,5 %) та супроводжується дисгармонійним фізичним розвитком – у 18,1 % та 69,3 % дітей, відповідно.**
2. **Захворювання ШКТ, дихальних шляхів, ЛОР-органів, шкіри у дітей першого року життя в 73,9 % випадків асоціюються з порушеннями складу фекальної мікрофлори та в 75,5 % – з дисбіозом шкіри та/або ротоглотки. Збільшення бактеріальної контамінації кишечнику потенційно-патогенними бактеріями визначає тяжкість клінічного перебігу, розвиток ускладнень, рецидивів основного захворювання, спричиняє зміни функціональної активності ШКТ, порушує нутрітивний статус з розвитком аліментарнозалежних станів та клінічних проявів харчової гіперсенсибілізації.**
3. **Основними предикторами мікроекологічних порушень є несприятливі фактори анте- пери-, постнатального періодів, які визначають вихідну протиінфекційну та імунологічну компетентність організму дитини першого року життя. Найбільш поширеними серед них є обтяжений акушерський анамнез (у 84,4 % дітей з дисбіозом ІІІ–ІV ст., 55,6 % – І–ІІ ст. та 4,1 % – без дисбіозу); екстрагенітальна патологія у матерів (на одну дитину відповідно 2,12, 1,23 та 0,24); високий інфекційний індекс під час вагітності (1,8, 1,5 та 0,84); внутрішньоутробне інфікування та гнійно-септичні процеси неонатального періоду (92,2 %, 18,7 %); сімейний алергологічний анамнез (у 36,1 % дітей при дисбіозах І–ІV ст. та 10,0 % дітей без дисбіозу).**
4. **На підставі проведеного покрокового дискримінантного аналізу соціально-економічних та медико-біологічних факторів ризику створена математична модель прогнозування розвитку мікроекологічних порушень основних біотопів, яка дозволяє з імовірністю 90,5 % розраховувати їх розвиток у конкретної дитини і відповідно проводити індивідуалізовані лікувально-профілактичні заходи.**
5. **Збільшення мікробної агресії кишечнику супроводжується закисленням або залуженням кишечного вмісту, що впливає на метаболізм слизу та його структурну дезорганізацію. Процеси зв’язування вуглеводів з білками зазнають виразного пригнічення в умовах лужного середовища та активації – при синтезі глікопротеінів в умовах закислення кишкового вмісту.**
6. **При високій контамінації кишечнику ППБ [Lg (14,8±3,6) КУО/г] розвиваються кількісні та молекулярно-структурні зміни окремих складових вуглеводвмісних комплексів: збільшується концентрація ГАГ [(0,75±0,06) мкмоль/мг], загальної [(5,67±0,80) мкмоль/мг] та вільної фукози [(4,49±0,27) мкмоль/мг], знижується вміст БЗГ [(1,88±0,17) мкмоль/мг]. Наявність прямого корелятивного зв’язку між абсолютною кількістю ППБ та концентрацією ГАГ (τ=+0,721), рівнем вільної (τ=+0,802) та загальної фукози (τ=+0,728) при зворотно пропорційній залежності між концентраціями SIgA та ППБ в кишечнику (τ=–0,631), глікозаміногліканами (τ=–0,513), вільною фукозою (τ=–0,514) свідчить про пригнічення одного з локальних захисних механізмів кишечного бар’єру (SIgA) в умовах проліферації бактеріальних алергенів та інтенсивної секреції фукоглікопротеідів з ентероцитів.**
7. **Направленість змін в обміні фукозовмісних глікопротеінів, гліколіпідів (ГАГ, фукоз, гексоз) та секреторних імуноглобулінів, яка визначається ступенем бактеріальної агресії кишечнику ППБ, доводить порушення захисних функцій слизової оболонки кишечнику та зниження її колонізаційної резистентності з ризиком розвитку бактеріальної та харчової гіперсенсибілізації, запально- деструктивних змін на локальному і системному рівнях.**
8. **У дітей з порушеннями мікробіоти кишечнику в періоді ремісії основного захворювання імунологічні процеси характеризуються дисбалансом Th1- і Th2- лімфоцитів, про що свідчить відповідний цитокіновий профіль:**

– у 86,6 % дітей з мікробними дисбіозами І–ІІ ст. розвивається імунна відповідь по Тh-1 типу (підвищується концентрація прозапальних IL-1β, IL-6 та IL-8 та знижується – протизапальних IL-4);

– у 73,5 % дітей з дисбіозом ІІІ–ІV ст. домінує імунна відповідь з підвищенням прозапальних (IL-8, IL-6, TNF) та протизапальних (IL-4 і IL-10) цитокінів.

1. **Дисбаланс T-клонів (Th1 і Th2) та синтез відповідних цитокінів у дітей з харчовою алергією визначається кількістю індигенної мікрофлори: при концентрації біфідо- [lg (8,5±0,4) КУО/г] і лактобактерій [lg (7,2±0,7) КУО/г] збільшується синтез прозапальних IL-8 та TNF, а при зменшенні біфідо-
[lg (5,2±0,1) КУО/г] і лактобактерій [lg (5,8±0,6) КУО/г] – IL-4, IL-6, IL-10.**
2. **Розроблений алгоритм лікувально-профілактичних заходів з застосуванням біопрепаратів та продуктів функціонального харчування для дітей першого року життя з високим ризиком розвитку порушень мікроекології, який передбачає підтримання мікробіологічної константи організму дитини в залежності від визначеного ступеня ризику розвитку дисбіотичних станів та характеру вигодовування, має виражений нормалізуючий вплив на організм, що проявляється в підтриманні задовільного нутрітивного статусу у 74,3 % дітей, функціонального стану ШКТ – 83,9 %, гармонізації фізичного розвитку – 84,3 %, відсутності інфекційних захворювань – 52,3 % та проявів гіперсенсибілізації у 83,9 % дітей протягом першого року життя.**
3. **Запровадження комплексу мікроекологічної корекції дозволяє у 84,3 % дітей на грудному та у 79,1 % дітей на штучному вигодовуванні сформувати фізіологічну неонатальну екосистему з селективним пригніченням контамінтальних бактерій та протягом року стримати розвиток тяжких форм дисбіозу кишечнику, оптимізувати процеси цитопротекції з фізіологічним мукоцелюлярним покривом, регенераційні і функціональні здібності ентероциту, утримувати високі концентрації специфічних (SIgA) і неспецифічних (лізоцим) факторів місцевого імунітету.**

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

У дітей з перших днів життя в умовах пологових будинків, дитячих амбулаторій та стаціонарів рекомендовано визначати ризик розвитку порушень мікроекології кишечнику з використанням методу математичного прогнозування, який дає можливість з вірогідністю 90,5 % прогнозувати виникнення порушень колонізаційної резистентності та своєчасно формувати групи ризику зазначених станів.

Дітям першого року життя з ризиком розвитку порушень мікробіот в практику охорони здоров’я рекомендується включення алгоритму лікувально-профілактичних заходів з застосуванням біопрепаратів та продуктів функціонального харчування, який передбачає підтримання мікробіологічної константи організму дитини залежно від визначеного ступеня ризику розвитку дисбіотичних станів та характеру вигодовування.

При високому ризику розвитку КД у дітей на грудному вигодовуванні призначати курси мультикомпонентних пробіотиків кожні 3 місяці тривалістю 20–30 днів матері та дитині; при штучному вигодовуванні поряд з курсами пробіотикотерапії – продукти функціонального харчування (високоадаптовані молочні суміші з пребіотичними компонентами), які здійснюють позитивний вплив на підтримку фізіологічної константи мікробіот.

У дітей з низьким прогнозованим ризиком розвитку порушень мікробіоти на грудному вигодовуванні мультипробіотики доцільно призначати тільки жінці-годувальниці, а при штучному – використовувати високоадаптовані суміші.

При позитивному результаті (відсутність клінічної симптоматики, фізіологічних показниках мікробіот) – продовження біотерапевтичної корекції за визначеною схемою протягом першого року життя. При отриманні негативного результату (клінічні прояви «кишкового синдрому», часті інфекційні захворювання та рецидиви основного захворювання, бактеріальна та харчова гіперсенсибілізація, дисбіози ІІІ–ІV ст.) подальшу біотерапевтичну корекцію проводити по схемі, запропонованій для дітей з високим ризиком дисбіозу. Додатково таким дітям доцільно проводити адекватний курс високоактивних антимікробних препаратів, репарантів, ферментів, вітамінів, гепатопротекторів.

Для диференційної діагностики функціональних та органічних захворювань кишечнику рекомендовано визначення концентрації ГАГ та ЗФ. Розвиток запального процесу супроводжується зростанням концентрації ГАГ понад
0,75 мкмоль/мг, ЗФ – 2,98 мкмоль/мг. Своєчасна діагностика зазначеної патології сприятиме підвищенню ефективності патогенетичного лікування та стане об’єктивним критерієм його оцінки. Спосіб діагностики може бути застосований у амбулаторних та стаціонарних дитячих медичних закладах районного та обласного рівнів.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дитяче харчування та засоби догляду за малюками в Україні / [Отт В. Д. , Місник В. П., Коваленко Г. Б. , Муквіч О. М. та ін.]; під наук. ред. В. Д. Отт. – К. : Гармонія, 1999. – 132 с. (Здобувачем особисто підготовлено IV розділ монографії).
2. Муквич Е. Н. Новый мультипробиотик «Апибакт» и перспективы его применения в лечении детей с заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с дисбиозом кишечника / Е. М. Лук’янова, Ю. Г. Антипкин, Д. С. Янковский, Е. Н. Муквич // Здоровье женщины. – 2005. – № 1(21). – С. 205–211. (Здобувачем особисто проведено аналіз літератури, статистична обробка даних і підготовка до друку).
3. Муквіч О. М. Профілактика та лікування мікроекологічних порушень у дітей раннього віку / Ю. Г. Антипкін, О. Г. Шадрін, О. М. Муквіч //Современная педиатрия. – 2008. – № 3(20). – С. 133–137. (Здобувачем особисто проведено аналіз отриманих результатів у дітей, статистична обробка даних, висновки, підготовка до друку).
4. Муквіч О. М. Микробиоценоз и функциональное состояние слизистого барьера кишечника у детей, вскармливаемых смесью с пребиотиками / В. Д. Отт, О. М. Муквіч, В. К. Тищенко // Здоровье женщины. – 2003. – № 3(15). – С. 115–118. (Здобувачем особисто зібрано матеріал, проведено аналіз даних бактеріологічного та біохімічного обстежень, здійснена статистична обробка даних).
5. Муквіч О. М. Вплив суміші «Nutrilon» з пребіотиком на імунологічні та цитопротекторні процеси у дітей з порушеннями мікрофлори кишечника / О. М. Муквіч, В. Д. Отт // Современная педиатрия. – 2005. – № 1 (6). – С. 175–180. (Здобувачем особисто проведено аналіз та узагальнення отриманих даних цитокінового профіля крові та глікопротеінів в копрофільтратах, статистична обробка даних, підготовка до друку).
6. Муквіч О. М. Ефективність молочної суміші «НАН від 6 місяців з біфідобактеріями» у дітей з кишковим дисбактеріозом / В. Д. Отт, О. М. Муквіч // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 5(387). – С. 48–51. (Здобувачем особисто отримано матеріал та проведена їх статистична обробка).
7. Муквич Е. Н. Некоторые аспекты диагностики и диетотерапии пищевой гиперчувствительности у детей / Е. Н. Муквич // Современная педиатрия. – 2007. – № 4 (17). – С. 119–122.
8. Муквіч О. М. Сучасні дані про роль пребіотиків в дитячому харчуванні / В. Д. Отт, О. М. Муквіч // Проблеми харчування. – 2005. – № 2 (7). – С. 30–34. (Здобувачем особисто проведено узагальнення отриманих даних, їх аналіз, підготовка до друку).
9. Муквіч О. М. Лікувально-профілактична ефективність функціонального харчування у дітей раннього віку з харчовою алергією / О. Г. Шадрін, О. М. Муквіч, В. М. Фісун [та ін.] // Современная педиатрия. – 2008. – № 2(19). – С. 118–122. (Здобувачем особисто проведено узагальнення отриманих даних, описані вступ, результати та висновки).
10. Муквіч О. М. Особливості формування місцевого імунітету у дітей на ранньому штучному вигодовуванні / О. Г. Шадрін, О. М. Муквіч // Здоровье ребенка. – 2008. – № 2 (11). – С. 7–9. (Здобувачем особисто проведено аналіз показників місцевого імунітету у дітей перших місяців життя, статистична обробка даних, висновки, підготовка до друку).
11. Муквіч О. М. Прогнозування розвитку патологічних мікробних симбіозів у дітей першого року життя / О. М. Муквіч // Репродуктивное здоровье женшины. – 2008. – № 3 (37). – С. 225–227.
12. Муквіч О. М. Порівняльна оцінка впливу протирецидивних курсів мультипробіотика «Апібакт» на стан здоров’я та фізичний розвиток дітей / О. М. Муквіч // Перинатологія та педіатрія. – 2008. – № 2 (34). – С. 92–96.
13. Муквіч О. М. Особливості корекції функціональних дисфункцій кишечнику та порушень цитопротекторного бар’єру у дітей / О. М. Муквіч // Современная педиатрия. – 2008. – № 1 (18). – С. 71–75.
14. Муквіч О. М. Оцінка цитокінового профілю дітей із порушеннями мікробіоти кишечнику та його патогенетична обумовленість / О. М. Муквіч  // Здоровье ребенка. – 2008. – № 4 (13). – С. 55–58.
15. Муквіч О. М. Порушення мікробіоценозу кишечнику та його корекція при гастроентерологічних захворюваннях дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, О. М. Муквіч, Т. О. Лисяна // Здоровье женшины. – 2008. – № 3 (34). – С. 171–175. (Здобувачем особисто проведено забір матеріалу, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних).
16. Муквіч О. М. Алгоритм мікроекологічної корекції основних біотопів дітей першого року життя / О. Г. Шадрін, О. М. Муквіч // Здоровье ребенка. – 2008. – № 3 (12).– С. 79–83. (Здобувачем особисто проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів у дітей).
17. Муквіч О. М. Характеристика імунних реакцій при гіперчутливості у дітей з мікроекологічними порушеннями кишечника / О. М. Муквіч  // ПАГ. – 2008. – № 5(429). – С. 21–24
18. Патент на винахід 55913А Україна, UA, C12N1/20, A 61K35/74. Спосіб одержання пробіотика «Апібакт» / Д. С. Янківській, Г. С. Димент, А. М. Філенко, О. П. Потребчук, Л. Д. Товкачевська, В. М. Дубонос, В. А. Передерій, О. М. Муквіч ; заявник та патентовласник ТОВ – фірма «О. Д. Пролісок». – № 2002076088; заяв. 22.072007 ; опубл. 15.04.2003, Бюл. «Промислова власність»№ 4.
19. Патент на корисну модель 27748 Україна, UA, МПК (2006), А61В 10/00. Спосіб діагностики функціональної та органічної патології кишечнику у дітей / О. М. Муквіч, О. Г. Шадрін, В. К. Тищенко ; заявник та патентовласник ДУ «Інститут ПАГ АМНУ» – № 200707984 ; заяв. 16.07.2007 ; опубл. 12.11.2007, Бюл. № 18.
20. Муквіч О. М. Оцінка стану здоров’я дітей першого року життя з мікробними дисбіозами кишечника // Перинатологія та педіатрія. – 2008. – № 3 (35). – С. 117–120.
21. Муквіч О. М. Вплив характеру вигодовування на стан здоров’я та мікробіоценоз основних біотопів у дітей перших місяців життя / О. Г. Шадрін, О. М. Муквіч, Т. Л. Марушко, Т. О. Лісяна // Современная педиатрия. – 2008. – № 4 (21). – С. 159–164. (Здобувачем особисто проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів у дітей, статистична обробка даних)
22. Муквіч О. М. Клінічна та біологічна роль пребіотиків в дитячому харчуванні / В. Д. Отт, О. М. Муквіч // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – № 2. – С. 52–56. (Здобувачем особисто проведено підбір літературних джерел та їх аналіз).
23. Муквіч О. М. Дисбіоз кишечнику та його корекція при гастроентерологічних захворюваннях дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, О. М. Муквіч, Т. О. Лісяна [та ін.] // Роль пробіотиків в охороні здоров’я матері та дитини : [зб. наук. праць / наук. ред. акад. НАН та АМН України, проф. О. М. Лук’янова]. – К., 2006. – С. 37–42. (Здобувачем особисто проведено аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, висновки, підготовка до друку).

**АНОТАЦІЯ**

**Муквіч О. М. Порушення мікробіоценозів у дітей першого року життя (прогнозування, профілактика та лікування).** –Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України». – Київ, 2008.

Робота присвячена питанням прогнозування, профілактики та лікування мікроекологічних порушень кишечнику у дітей першого року життя.

Вивчено залежність між станом здоров’я, фізичним розвитком дітей першого року життя та наявністю дисбіотичних змін кишечнику. Встановлено вплив ступеня бактеріального навантаження ППБ кишечнику на тяжкість клінічного перебігу, розвиток ускладнень, рецидивів основного захворювання, функціональну активність ШКТ, нутрітивний статус.

Виявлені основні предиктори мікроекологічних порушень та створена математична модель прогнозування розвитку кишечного дисбіозу, яка дозволяє своєчасно проводити індивідуалізовані профілактично-лікувальні заходи.

Досліджені біохімічні маркери захисного слизового бар’єру кишечнику (рН, ГАГ, фукоз, гексоз), рівні про- та протизапальних цитокінів, локального імунного захисту при різних ступенях бактеріальної агресії кишечнику. Встановлені основні патогенетичні механізми дисбіотичних розладів, які обумовлюються кількісними та молекулярно-структурними змінами окремих складових вуглеводовмісних комплексів, дисбалансом Th1- і Th2- лімфоцитів, про що свідчить відповідний цитокіновий профіль, зниженням локальних захисних специфічних (SІgA) та неспецифічних (лізоцим) механізмів.

Розроблений алгоритм лікувально-профілактичних заходів з застосуванням біопрепаратів та продуктів функціонального харчування для дітей першого року життя з високим ризиком розвитку порушень мікроекології та доведена його ефективність в катамнезі 12місяців.

**Ключові слова:** дисбактеріоз, біотоп, діти, слизова оболонка, глікопротеіни, імуноглобулін, цитокін, функціональне харчування, мультипробіотик, пребіотик.

**АННОТАЦИЯ**

**Муквич Е. Н. Нарушения микробиоценозов у детей первого года жизни (прогнозирование, профилактика и лечение).** –Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины». – Киев, 2008.

Работа посвящена вопросам прогнозирования, профилактики и лечения микроэкологических нарушений кишечника у детей первого года жизни.

Изучена зависимость состояния здоровья, физического развития детей первого года жизни от наличия дисбиотических изменений кишечника. Доказано, что степень бактериальной обсемененности ППБ кишечника определяет тяжесть клинического течения, развитие осложнений и рецидивов основного заболевания, изменения функциональной активности ЖКТу 94,4 % детей, нарушает нутритивный статус с высокой частотой (95,5 %) развития алиментарнозависимых состояний и пищевой гиперсенсибилизации (37,6 %).

Выявлены основные предикторы микроэкологических нарушений кишечника, создана математическая модель прогнозирования их развития, которая позволяет своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Доказано, что при увеличении микробной агрессии происходят существенные нарушения пищеварения и структурная дезорганизация общего функционирования ЖКТ, которые сопровождаются колебаниями кислотно-щелочного баланса кишечного содержимого и определяют изменения в метаболизме слизи и ее структурной дезорганизации.

Установленные нарушения защитных функций слизистых оболочек кишечника (SIgA, рН, синтез ГАГ, фукоз, гексоз), направленность изменений в обмене фукозосодержащих гликопротеинов и гликолипидов определялись степенью бактериальной агрессии кишечника потенциально-патогенными бактериями и свидетельствовали о снижении колонизационной резистентности слизистой оболочки с риском развития воспалительно-деструктурных и аллергических реакций на локальном и системном уровнях.

При анализе цитокинового профиля у детей с нарушением колонизационной резистентности выявлен дисбаланс Th1- и Th2- лимфоцитов. У 86,6 % детей с дисбиозом І–ІІ ст. формируется иммунный ответ по Тh-1 типу (повышается концентрация IL-1β, IL-6, IL-8 и снижается – IL-4), а у 73,5 % детей с дисбиозом ІІІ–ІV ст. повышен синтез IL-8, IL-6, TNF и IL-4 и IL-10 цитокинов.

Установлена зависимость между характером бактериальной контаминации кишечника и показателями системного иммунитета. В условиях повышенной бактериальной контаминации дисбаланс T-клонов с запуском механизмов бактериальной или пищевой гиперсенсибилизации и синтезом соответствующих цитокинов определялся количеством индигенной бифидо-лактофлоры.

Разработан и внедрен в практику алгоритм лечебно-профилактических мероприятий с применением биопрепаратов и продуктов функционального питания для детей первого года жизни с высоким риском развития нарушений микроекологии, который предусматривает поддержание микробиологической константы организма ребенка в зависимости от степени риска развития дисбиоза, характера вскармливания, микробной нагрузки ППБ, иммунологических и цитопротекторных особенностей. Доказано, что применение системы биотерапевтической коррекции оказывало выраженное нормализующее влияние на организм, что проявлялось в поддержании удовлетворительного нутритивного статуса у 74,3 % детей, функционального состояния ЖКТ (83,9 %), гармонизации физического развития (84,3 %), отсутствии инфекционных заболеваний (52,3 %) и гиперсенсибилизации (83,9 %) детей на протяжении первого года жизни.

**Ключевые слова:** дисбактериоз, биотоп, дети, слизистая оболочка, гликопротеины, иммуноглобулин, цитокин, функциональное питание, мультипробиотик, пребиотик.

**SUMMARY**

**Mukvich E. N. Disordered microbiocenosis in children of first-year of life (prognostication, prophylaxis and treatment).** – Manuscript.

Dissertation for the Doctor of Medical Sciences degree in specialty 14.01.10 – Pediatrics. – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Academy of Medical Sciences of Ukraine». – Kyiv, 2008.

Work is devoted to the questions of prognostication, prophylaxis and treatment of microecologic disorders of intestine in children of the first year of life.

Researched dependency between general health, physical development of children of the first year of life and the disbiotic changes of intestine. Proved that the PPB bacterial number of intestine determines severity of clinical course, development of complications and relapses in main disease, causes changes in functional activity of GIT in 94,4 % children, violates nutritional status accompanied with the high-frequency (95,5 %) of development of alimentary-depending states and food hypersensivity (37,6 %).

Discovered main predictors of microecological disorders and elaborated mathematical model of prognostication of development of microecological disorders of basic biotopes, which allows to asses the possibility of their development and to carry out timely medical and preventive measures.

Proved that the activation of microbial aggression on intestine is followed by the significant maldigestion and structural disorganization of the general functioning of GIT accompanied with acidulation and alkalization of intestinal material, which cause change in metabolism of mucous and its structural disorganization.

Determined disorders of protective functions of mucous membranes of intestine (SIgA, pH, synthesis of GAG, fucose, hexose), directivity of changes in metabolism of fucose-bearing glycoproteins and glicolipids were determined by the degree of bacterial aggression on intestine and certified the decline in colonization resistance with the risk of development of inflammatory-destructive, allergic and autoimmune reactions on local and system levels.

Analysis of cytokine profile in children with disorders in colonization resistance of mucous membranes in the period of remission of the main disease detected the misbalance of Th1- and Th2-lymphocytes: 86,6 % children with disbiosis at I–II stage showed the immune response of Th1-type and 73,5 % children with disbiosis at ІІІ–ІV – the increased synthesis of pro- (IL-1β, IL-8, IL-6, TNF) and anti-inflammatory (IL-4 and
IL-10) cytokines.

Proved dependency between the character of bacterial contamination of intestine and indexes of system immunity. In the conditions of high bacterial persistence of PPB the misbalance of T-clones with the start up of the mechanisms of bacterial or atopic sensibilization and synthesis of respective cytokines was determined by the quantity of indigenic bifido-lactoflora.

Pathogenically grounded, developed and put in practice the scheme of medical and preventive measures with the use of bioproducts and functional food stuffs for the children of the first year of life having the high risk of development of disordered microecology, which provides for the maintenance of microbiological constant of organism of the child depending on the degree of risk of development of disbiosis, character of feeding, microbial loading of PPB, immunological and cytoprotective features of organism. Proved that the application of the system of biotherapeutic correction caused normalizing influence on organism, which was expressed in maintenance of satisfactory nutritional status in 74,3 % children, functional status of GIT (83,9 %), harmonization of physical development (84,3 %), absence of infectious diseases (52,3 %) and hypersensibilization (83,9 %) of children during the first year of life.

**Key words:** disbacteriosis, biotop, children, mucous, glycoproteins, immunoglobulin, cytokine, functional feeding, multiprobiotic, prebiotic.

**ПЕРЕЛIК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

абс.ч. – абсолютне число

БЛ-флора – біфідо-лактобактерії

БЗГ – зв’язана з білком гексоза

В-л – В-лімфоцити

ВФ – вільна фукоза

ГАГ – глікозаміноглікани

ГРІ – гостра респіраторна інфекція

ГП – глікопротеіни

ЗФ – загальна фукоза

Ig A, Ig G, Ig M, SІg A, Ig E – імуноглобуліни

IL-1β, ІL-6, ІL-8, ІL-6r, ІL-4, ІL-10, TNF – інтерлейкіни

КД – кишковий дисбактеріоз

КУО – колоніє утворюючі одиниці

М – середньоарифметична величина

m – середньоарифметична похибка

n – кількість дітей у групі

ППБ – потенційно-патогенні бактерії

Р – вірогідність

рН – кислотність

ст. – ступінь

CО – слизова оболонка

SD – стандартні відхилення

Th1, Th2 – популяції Т-лімфоцитів

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

***Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке:*** [***http://www.mydisser.com/search.html***](http://www.mydisser.com/search.html)