

Р.В. Марушко

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОПРОТЕКЦІЇ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ТА ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКА

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Мета: вивчення стану преепітеліального слизового бар'єру кишечника у дітей раннього віку з функціональними та хронічними запальними захворюваннями кишечника.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилося 150 дітей віком від 6 місяців до 3 років: 50 дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом (ХННК), 50 дітей з функціональним закрепом (ФЗ) та 50 дітей з функціональною діареєю (ФД). Контрольну групу склали 30 умовно здорових дітей відповідного віку. Верифікацію діагнозу проводили на підставі збору анамнестичних даних, результатів загальноклінічних та лабораторних, у тому числі бактеріологічних, інструментальних досліджень.

Результати. Встановлено, що у дітей раннього віку при функціональних захворюваннях кишечника (ФЗ і ФД) і, особливо, в умовах перебігу ХННК відбуваються виразні порушення якості преепітеліального слизового бар'єру, які супроводжуються деструктивними змінами його метаболізму. У дітей з ФЗ порушення у структурі слизового бар'єру більш виразні, ніж у дітей з ФД. При ХННК відбувається підвищення складових сіало- та фукоглікопротеїнів, зниження вмісту сульфоглікопротеїнів. При функціональних захворюваннях кишечника такі зміни менш виразні.

Висновки. Зміни структури слизового бар'єру в умовах хронічного запального процесу є однією з патогенетичних ланок формування та маніфестації цієї патології, а при функціональних захворюваннях — факторами ризику розвитку більш глибоких патологічних змін у слизовій кишечника.

Ключові слова: діти раннього віку, хронічний неспецифічний невиразковий коліт, функціональна діарея, функціональний закреп, муцини.

Вступ

Особливості кишкової цитопротекції при різних захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є одним з напрямків наукових досліджень на сучасному етапі. Це пов'язано з тим, що порушення захисного бар'єру слизової на сьогодні розглядаються як головні патогенетичні механізми формування кишкової патології, як функціонального, так і запального характеру.

Преепітеліальна слизова плівка, яка покриває кишковий епітелій, є анатомічною структурою, захисні функції якої раніше розглядалися у контексті її хімічних та фізичних властивостей та як статичні і постійні. Але останні наукові дані вказують на те, що слизова плівка функціонує як динамічний захисний бар'єр. Онтогенетичні зміни у складі інтестинального слизу, які корелюють з нормальним розвитком індигенної мікрофлори та формуванням набутого імунітету, також пов'язані зі слизовим бар'єром, який грає значну роль у підтримці кишкового гомеостазу [6,7].

На сьогодні структура преепітеліального слизового бар'єру достатньо вивчена. Він складається з великої групи глікопротеїнів або муцинів, які розподіляються на дві групи — секреторні та трансмембранні. Трансмембранні глікопротеїни вбудовані у мембрани епітеліоцитів і виконують «якірну» функцію. Секреторні муцини прикріплюються до трансмембранних та формують гелеподібний прошарок, або слизову плівку [1].

Встановлено, що слизовий прошарок містить значну кількість як неспецифічних факторів захисту (в'язкість, рН, низькомолекулярні метаболіти), так і спеціалізовану систему захисту, у якій беруть участь імунні фактори, зокрема секреторний IgA, що є основним фактором захисту слизової кишечника, та інші [5,8].

Достатній рівень синтезу та екскреції муцинів інтестинальними (Goblet cells) епітеліоцитами є важливим механізмом у ланці підтримки захисту слизової кишечника. Незважаючи на те, що еволюційно система відновлення муцинів інтестинальними епітеліоцитами достатньо розвинута, вона

також характеризується високою вразливістю. Різні негативні фактори можуть призводити до пригнічення синтезу та секреції муцинів, зміни структури їх основних компонентів — сіалових, сульфо- та фукоглікопротеїнів.

При запальних захворюваннях кишечника відбувається розпад муцинових глікопротеїнів, які є первинними ланками захисту слизової кишечника, а деструкція та значні зміни функціонального статусу епітеліоцитів при цій патології сприяють подальшому розпаду муцинових глікопротеїнів, при цьому виділяються їх структурні компоненти, зокрема вільні, білково- та олігозв'язані форми. Концентрація продуктів розпаду слизового бар'єру залежить від ступеня запального процесу, його тривалості та розповсюдження [2,4].

При функціональних порушеннях кишечника не відбувається глибоких деструктивних змін у його слизовій, але дискінетичні порушення насамперед призводять до змін метаболічної активності епітеліальних клітин товстої кишки, які регулюють якість слизової плівки, представлені муциновими глікопротеїнами, та її кількісний склад [3].

З огляду на це, оцінка стану слизового бар'єру кишечника може бути проведена шляхом визначення концентрації структурних компонентів глікопротеїнів у копрофільтратах, вихід яких у порожнину кишечника є результатом розпаду та відновлення слизового прошарку, що постійно має місце як в нормі, так і, особливо, в умовах розвитку патології.

Мета роботи — вивчення стану преепітеліального слизового бар'єру кишечника при функціональній діарей, функціональному закрепі, хронічному неспецифічному невиразковому коліті у дітей раннього віку.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 150 дітей віком від 6 місяців до 3 років, які були розподілені на три групи: 50 дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом (ХННК), 50 дітей з функціональним закрепом (ФЗ) та 50 дітей з функціональною діареєю (ФД).

Таблиця 1

Концентрація структурних компонентів сіалоглікопротеїнів у копрофільтратах обстежених дітей (M±m)

Показник	Група обстежених дітей			
	ФД (n=50)	ФЗ (n=50)	ХННК (n=50)	Контроль (n=30)
Вільна сіалова кислота, мкМоль/мг білка	(5,9±0,4)*	(6,2±0,4)*	(7,4±2,25)**	5,3±0,2
Білковозв'язана СК, мкМоль/мг білка	3,5±0,3	(4,5±0,5)*	(5,4±0,2)**	3,7±0,3
Глікозв'язана СК, мкМоль/мг білка	2,5±0,2	(3,2±0,3)*	(3,7±0,3)**	1,9±0,1

Примітка: * – різниця достовірна з контрольною групою, p<0,05; ** – різниця достовірна з контрольною та групою дітей з функціональним закрепом та діареєю, p<0,05.

Таблиця 2

Концентрація вільної та загальної фукози у копрофільтратах обстежених дітей (M±m)

Показник	Група обстежених дітей			
	ФД (n=50)	ФЗ (n=50)	ХННК (n=50)	Контроль (n=30)
Загальна фукоза, мкмоль/мг білка	2,05 ±0,09	(4,15±0,35)*	(5,95±0,07)**	1,85 ±0,09
Вільна фукоза, мкмоль/мг білка	1,12 ±0,07	(3,55±0,17)*	(4,08±0,22)*	0,93 ±0,07
Вільна фукоза/загальна фукоза, %	54,6	85,5	68,5	50,2

Примітка: * – різниця достовірна з контрольною групою, p<0,05; ** – різниця достовірна з контрольною та групою дітей з функціональним закрепом та діареєю, p<0,05.

Верифікацію діагнозу ХННК проводили на підставі збору анамнестичних даних (перебіг захворювання понад три місяці), проведення загальноклінічних та лабораторних досліджень, у тому числі бактеріологічних, аналізу даних копрофільтратів. За показаннями проводились інструментальні дослідження.

При постановці діагнозів ФЗ та ФД використовували Римські критерії III [9].

Контрольну групу склали 30 умовно здорових дітей відповідного віку.

Оцінку стану слизового бар'єру кишечника проводили шляхом визначення концентрації сіало-, сульфо- та фукоглікопротеїнів та їх компонентів у копрофільтратах.

Дані досліджень оброблялися методами математичної статистики з використанням параметричних методів. Критичне значення рівня значущості приймалося 5%. Аналіз даних проводився за допомогою пакетів програм Statistica 6 та Excell XP.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження стану преєпітеліального слизового бар'єру виявили порушення структури різних класів муцинових глікопротеїнів у слизовій оболонці кишечника, як в умовах перебігу хронічного запального процесу, так і при функціональних захворюваннях.

Значне збільшення вмісту як вільних сіалових кислот, так і їх білково- та глікозв'язаних компонентів, у копрофільтратах хворих на ХННК дітей свідчить про деструктивні процеси, які відбуваються у слизовій оболонці кишечника в умовах перебігу хронічного запального процесу, при цьому порушуються не тільки зв'язки муцинових глікопротеїнів з мембранами епітеліоцитів, але й відбувається деструкція клітинних структур (табл. 1). Це обумовлено тим, що глікопротеїни, до складу яких входить сіалова кислота, є молекулярним елементом багатьох

ендогенних структур кишкової порожнини, пристінкової зони травного каналу та основним структурним компонентом шару слизу на поверхні травного тракту.

Враховуючи дані літератури [1], які свідчать, що підвищення сіалової кислоти та її компонентів у крові є маркерами запального процесу та процесів деструкції в організмі людини при різних захворюваннях, визначення значного підвищення концентрації сіалової кислоти та її зв'язаних форм у копрофільтратах при ХННК відображає наявність запального та деструктивних процесів у слизовій оболонці кишечника, при цьому більш високий рівень сіалової кислоти та її продуктів відповідає більш виразним змінам слизової кишкового тракту.

При функціональних порушеннях відбуваються зміни структури преєпітеліального бар'єру слизової кишечника, але не такі виразні, як при ХННК. При порівнянні вивчених показників у копрофільтратах дітей з функціональним захворюваннями ШКТ слід зазначити, що при ФЗ слизова біоплівка зазнає більших змін, ніж при ФД. Можна припустити, що уповільнення транзиту в товстій кишці гірше впливає на слизову кишечника.

Результати досліджень концентрації вільної та загальної фукози у копрофільтратах (табл. 2) свідчили, що концентрація загальної фукози у дітей з ХННК майже в 3,0 рази перевищувала її концентрацію у здорових дітей (p<0,05). При цьому рівень вільної фукози у дітей з ХННК становив 68,5% проти 50,2% у дітей групи контролю.

При функціональних захворюваннях кишечника слід відмітити значні зміни структури фукоглікопротеїнів слизової біоплівки у дітей з ФЗ, в той час як при ФД показники загальної та вільної фукози не мали достовірних змін порівняно з групою контролю.

Для з'ясування особливостей процесу сульфатування у товстому кишечнику при функціональних захворюваннях та ХННК були вивчені такі показники, як рівень

Таблиця 3

Концентрація сіркоглікопротеїдів та білка сіркоглікопротеїнів у копрофільтратах обстежених дітей (M±m)

Показник	Група обстежених дітей			
	ФД (n=50)	ФЗ (n=50)	ХННК (n=50)	Контроль (n=30)
Сульфо-глікопротеїди, мкмоль/мг білка	(1,12±0,09)*	(0,98±0,35)*	0,67±0,19)**	1,64±0,23
Білок сульфо-глікопротеїдів, мкг/мл	782,8±33,5	(682,8±33,5)*	(482,8±33,5)**	838,3 ±59,7

Примітка: * – різниця достовірна з контрольною групою, p<0,05; ** – різниця достовірна з контрольною та групою дітей з функціональним закрепом та діареєю, p<0,05.

сульфоглікопротеїнів та концентрації білка цих глікопротеїнів у копрофільтратах (табл. 3).

Аналіз проведених досліджень свідчить, що концентрація сульфоглікопротеїнів та білка сульфоглікопротеїнів у дітей з ХННК була нижчою, ніж у здорових ($p < 0,05$).

Найбільш виразні зміни концентрації сульфоглікопротеїнів відбувалися при тяжкому перебігу запального процесу у кишечнику — $0,526 \pm 0,23$ мкмоль/мг білка, при середньоважкому — $0,679 \pm 0,19$ мкмоль/мг білка і легкому перебігу $0,985 \pm 0,19$ мкмоль/мг білка ($p < 0,05$).

При функціональних захворюваннях кишечника також відбувалося зниження концентрації сіркоглікопротеїнів, але не таке виразне, як при ХННК. Білок сіркоглікопротеїнів був вищим при функціональному закріпі ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені дослідження показали, що у дітей раннього віку при функціональних захворюваннях кишечника (функціональний закріп, функціональна діарея) і, особливо, в умовах перебігу ХННК відбуваються виразні порушення якості преепітеліального слизового бар'єру, які супроводжуються деструктивними змінами його метаболізму.

Підвищений рівень компонентів сілової кислоти та фукози у копрофільтратах при ХННК свідчить не тільки про значні деструктивні процеси у слизовій товстості кишечника. В умовах тривалого перебігу запального процесу в слизовій кишечника організм дитини посилює свої адаптаційно-компенсаторні механізми, спрямовані на гіперпродукцію та включення в структуру муцинів сілової кислоти та фукози, що компенсує значні втрати цих класів глікопротеїнів. Це збігається з даними літератури, у яких повідомляється, що в умовах розвитку запального процесу в структурі муцинів відбувається ряд важливих перетворень, які пов'язані з процесами їх синтезу, а саме при зниженні спроможності епітеліоцитів до синтезу одного виду глікопротеїнів, компенсаторно підвищується продукція іншого класу глікопротеїнів [4].

Обмежені можливості сульфатування та продукції сульфоглікопротеїнів у дітей раннього віку можуть бути пов'язані з особливостями метаболізму сірковмісних амінокислот, серед яких важливе місце займає амінокислота цистеїн. У дітей раннього віку синтез цистеїну обмежений, а достатній рівень цієї амінокислоти забезпечується

при грудному вигодовуванні. Різні захворювання, особливо ШКТ, штучне або нераціональне вигодовування сприяють зниженню рівня цистеїна в організмі дитини, що, безперечно, відображається на якісних показниках слизової біоплівки кишечника.

При функціональних захворюваннях кишечника також відбуваються порушення якості преепітеліального слизового бар'єру, при цьому у дітей з ФЗ порушення в структурі слизового бар'єру більш виразні, ніж у дітей з ФД. Такі зміни свідчать, що, незважаючи на функціональний характер патології, як при ФЗ, так і при ФД, мають місце структурні зміни преепітеліального слизового бар'єру, які, безперечно, впливають на його захисні властивості.

Враховуючи отримані дані, слід брати до уваги, що тривалий перебіг функціональних захворювань кишечника на тлі негативних факторів може вести до зниження регенеративної спроможності відновлення муцинових глікопротеїнів, у результаті чого створюються умови для появи ускладнень та формування органічної патології у кишечнику.

Висновки

Результати проведених досліджень свідчать про те, що при ХННК склад глікопротеїнів у копрофільтратах зазнає значних змін — відбувається підвищення складових сіло-та фукоглікопротеїнів, зниження вмісту сульфоглікопротеїнів. При функціональних захворюваннях кишечника такі зміни менш виразні, ніж при ХННК.

Зміни структури преепітеліального слизового бар'єру в умовах прогресивного запального процесу в кишечнику є однією з патогенетичних ланок формування та маніфестації цієї патології, а при функціональних захворюваннях — факторами ризику розвитку більш глибоких патологічних змін у слизовій кишечника.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи результати дослідження, доцільним є вивчення стану преепітеліального слизового бар'єру у зіставленні з активністю біоактивних імунних факторів та станом мікроекології кишечника, що дозволить достовірно та своєчасно діагностувати захворювання кишечника у дітей раннього віку, удосконалити диференційовані підходи до профілактики і лікування хронічних запальних та функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Могильная Г. М. Гастроинтестинальный защитный барьер / Г. М. Могильная, В. Л. Могильная // Морфология. — 2007. — Т. 132, № 6. — С. 9—16.
2. Сенцова Т. Б. Мукозальный иммунитет и микрофлора кишечника в патогенезе атопического дерматита у детей / Т. Б. Сенцова, С. Н. Денисова, М. Ю. Белицкая // Вопр. детской диетол. — 2010. — Т. 8, № 5. — С. 20—27.
3. Шадрін О. Г. Особливості стану слизового бар'єру та мікрофлори кишечника у дітей раннього віку з функціональними закріпами / О. Г. Шадрін, В. К. Тищенко, Н. Ф. Чернега // Перинатол. та педіатрія. — 2007. — № 4 (32). — С. 69—72.
4. Шумилов П. В. Нерешенные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника у детей. Роль пристеночной микрофлоры кишечника / П. В. Шумилов // Педиатрич. фармакол. — 2010. — Т. 7, № 5. — С. 54—58.
5. Brandtzaeg P. Gate-keeper function of the intestinal epithelium / P. Brandtzaeg // Benef. Microbes. — 2013. — Vol. 4, № 1. — P. 67—82.
6. Dharmani P. Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens / P. Dharmani, V. Srivastava, V. Kissoon-Singh // J. Innate Immun. — 2009. — Vol. 1, № 2. — P. 123—135.
7. Johansson M. E. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions / M. E. Johansson, J. M. Larsson, G. C. Hansson // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 15, № 108. — P. 4659—4665.
8. Macpherson A. J. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body / A. J. Macpherson, M. B. Geuking, K. D. McCoy // Trends Immunol. — 2012. — Vol. 33, № 4. — P. 160—167.
9. ROME III: The Functional Gastrointestinal Disorders / Drossman D. A., Corazziari E., Delvaux M., Spiller R. C. [et al.] // Yale University Section of Digestive Disease: Degnon Associates. — 3rd edition. — 2006. — 1048 p.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОПРОТЕКЦИИ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Р.В. Марушко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель: изучение состояния преэпителиального слизистого барьера кишечника у детей раннего возраста с функциональными и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 150 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет: 50 детей с хроническим неспецифическим неязвенным колитом (ХННК), 50 детей с функциональным запором (ФЗ) и 50 детей с функциональной диареей (ФД). Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей соответствующего возраста. Верификацию диагноза проводили на основании данных анамнеза, результатов общеклинических и лабораторных, в том числе бактериологических, инструментальных исследований.

Результаты. Установлено, что у детей раннего возраста при функциональных заболеваниях кишечника (ФЗ и ФД) и, особенно, в условиях течения ХННК происходят выраженные нарушения качества преэпителиального слизистого барьера, которые сопровождаются деструктивными изменениями его метаболизма. У детей с ФЗ нарушения в структуре слизистого барьера более выражены, чем у детей с ФД. При ХННК происходит повышение составляющих сиало- и фукогликопротеинов, снижение содержания сульфогликопротеинов. При функциональных заболеваниях кишечника такие изменения менее выражены.

Выводы. Изменения структуры слизистого барьера в условиях хронического воспалительного процесса являются одним из патогенетических звеньев формирования и манифестации этой патологии, а при функциональных заболеваниях — факторами риска развития более глубоких патологических изменений в слизистой кишечника.

Ключевые слова: дети раннего возраста, хронический неспецифический неязвенный колит, функциональная диарея, функциональный запор, муцины.

FEATURES OF BOWEL CYTOPROTECTION IN INFANTS WITH FUNCTIONAL AND CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

R.V. Marushko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine» Kiev

Objective: The study of intestinal preepithelial mucosal barrier in infants with functional and chronic inflammatory bowel diseases.

Patients and methods. The 150 children aged from 6 months to 3 years were under observation: 50 children with chronic non-specific non-ulcerative colitis (CNNC), 50 children with functional constipation (FC) and 50 children with functional diarrhea (FD). The control group consisted of 30 apparently healthy school-age children. Verification of diagnosis was performed on the basis of anamnesis, clinical and laboratory results, including bacteriological and instrumental studies.

Results. It is found that infants with functional bowel disease (FC and FD), and especially in condition of CNNC course occur expressed violations of the qualities of the preepithelial mucosal barrier quality which are accompanied by destructive changes of its metabolism. Children with FC have more expressed disorders in the structure of the mucous barrier than children with FD. During the CNNC become the rise of in sialic- and fucoglycoproteins components and reduction of sulfoglycoproteins. During the functional bowel diseases such changes are less pronounced.

Conclusions. Changes of structure of the mucous barrier in a condition of chronic inflammation are one of the pathogenetic mechanisms of formation and manifestation of this pathology and during the functional diseases — as a risk factor of deeper lesions in the intestinal mucosa.

Key words: infants, chronic non-specific non-ulcerative colitis, functional diarrhea, functional constipation, mucins.

Сведения об авторах:

Марушко Ростислав Владимирович — к. мед. н., вед. науч. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 15.10.2013 г.