

Д.А. Холод, Д.А. Шкурупій

**ПЕРЕДУМОВИ І МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СИНДРОМУ
ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У
НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ІНТЕНСИВНОЇ
ТЕРАПІЇ**

Під синдромом гастроінтестинальної недостатності (СГІН) розуміють пригнічення функції кишківника нижче мінімуму, який необхідний для поглинання мікроелементів чи/або води і електролітів, що вимагає внутрішньовенного введення добавок для підтримки здоров'я, чи/або росту [1, с. 174]. За даними літературних джерел [2, с. 45; 3, с. 16] СГІН виникає у 30-50% пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії (ІТ) і може бути як причиною, так і наслідком формування критичних станів. Локальні і системні механізми формування даного стану досліджені переважно у дорослого населення і мало вивчені у новонароджених, що зумовлює необхідність систематизації літературних даних з цього питання.

Незалежно від причини при формуванні критичних станів діють загальні механізми, що приводять до розвитку СГІН. Серед них найбільш значимими можна вважати парез, ішемічне пошкодження, синдром надлишкової бактеріальної колонізації кишечника. Вони тісно переплітаються між собою і підсилюють дію один одного [4, с. 384-394; 5, с. 946-947].

Формування СГІН з високою імовірністю можна очікувати саме у новонароджених. Передумовами для цього є наявність анатомо-функціональних особливостей цих пацієнтів, які разом із особливостями патогенезу неонатальних нозологічних форм, створюють умови для реалізації як даного стану, так і його наслідків. Про це свідчить висока частота розвитку функціональних порушень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яка за даними різних авторів сягає 70% [5, с. 943; 6, с. 62-63].

Гіпоксія і ішемія як основа гастроінтестинальних порушень в інтенсивній терапії новонароджених

Базовими механізмами формування СГІН є класичні ланки патогенезу критичних станів - гіпоксія і ішемія. Вони призводять до перерозподілу крові в основних органах та системах. При цьому інтенсивність кровотоку в судинах ШКТ знижується, що веде до зниження перфузії тканин кишки, особливо її слизової оболонки. На фоні гіпоксичного пошкодження стінки кишківника порушується пристінкове та внутрішньопорожнинне травлення, що призводить до розвитку бродильних процесів, які підвищують внутрішньочеревний тиск з розвитком абдомінального компартмент-синдрому, сприяючи процесам бактеріальної транслокації і посилюючи порушення кишкової перфузії. Бактеріальна транслокація провокує розвиток синдромів системної запальної відповіді і поліорганної недостатності, а абдомінальний компартмент-синдром, призводить до зменшення екскурсії діафрагми і, як наслідок - розвитку дихальної недостатності та посилення гіпоксії [7, с. 29-34].

Більш того, сам факт проведення ІТ провокує системні реакції, пов'язані з кишечником. Описаний розвиток так званого синдрому «двох ударів», причиною якого є відновлення перфузії кишечника на тлі ІТ після періоду ішемії. Патогенетична ланка «ішемія–реперфузія» за рахунок різкого відновлення всмоктування активує каскад прозапальних цитокінів навіть при невеликих дозах ендотоксину [8, с. 34-37].

Таким чином, через замкнене патогенетичне коло формуються системні критичні наслідки СГІН.

Організм немовляти більш схильний до прояву та поглиблення гіпоксичного стану. Так, в нервовій системі переважають вегетативні симпатико-тонічні впливи, які тримають судини в постійному підвищеному тонусі. В умовах критичного стану це викликає швидку декомпенсацію дихальної системи. Дихальний центру новонароджених має

меншу чутливість до зниження парціального тиску кисню, що затримує адаптацію системи дихання при виникненні гіпоксії, а менші абсолютні показники альвеолярної вентиляції, зумовлюють прогресивне зменшення обсягу величин альвеолярної вентиляції при збільшенні об'єму мертвого простору. Горизонтальне розташування ребер і високе стояння діафрагми також сприяють швидкому розвитку дихальної недостатності. Низька буферна ємність артеріальної крові сприяє формуванню метаболічного ацидозу, а фізіологічно підвищена потреба в енергопластичних матеріалах, призводить до прискореного розвитку загального енергодефіциту. Висока частота ураження дихальної системи у новонароджених також сприяє підвищенню ризику формування тканинної гіпоксії як наслідку вентиляційної дихальної недостатності [9, с. 17; 10, с. 4].

Слід зазначити, що багато літературних джерел висвітлюють участь гіпоксичних процесів в ураженні ШКТ новонароджених, хоча жодне з них не фіксує гіпоксичне ураження органів ШКТ як окрему нозологічну форму, незважаючи на існування тотожних за механізмом синдромів на кшталт «гіпоксична кардіоміопатія новонароджених» чи «гіпоксична нефропатія новонароджених» [10, с. 4; 11, с. 677-678].

Порушення моторної та всмоктувальної функції кишківника у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії

Наступним механізмом формування СГІН є парез органів ШКТ. При критичних станах в стінці кишківника у більшості випадків спостерігається зниження активності перистальтичних рухів. Новонароджені більш схильні до розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ШКТ. Цьому сприяють особливості гормональної регуляції моторики кишківника вазоактивним інтестинальним пептидом. Слабка координація моторики призводить до нерівномірного пасажу харчової суміші по кишківнику та вимагає більших енергозатрат на виконання механічних функцій. Ця патологія ШКТ, у своїй більшості, має

доволі широкі клінічні прояви і описується як група функціональних порушень ШКТ. Частота їх розвитку доволі висока, наприклад, синдром зригування розвивається у 18% - 50%, а кишкові кольки у 20% - 70% [3, с. 16].

В умовах СГІН з розвитком парезу кількість ферментних систем та продуктивність їх роботи зменшуються у зв'язку з порушенням роботи ентероцитів, змін електролітного балансу та кислотності вмісту.

Порушуються й процеси всмоктування. В результаті в просвіті ШКТ накопичуються поживні речовини, які ферментуються бактеріальною флорою, що поступово розмножується у надлишковій кількості, поглиблюючи патологічні зміни гомеостазу кишківника. Порожнинне травлення в тонкій кишці здійснюється за рахунок травних секретів і їх ферментів, що надійшли в порожнину тонкої кишки. В умовах швидкого наростання мікроциркуляторних порушень змінюються зони активації ферментних систем, що призводить до розвитку аутолізу. Підвищується ферментативна проникність клітинних та лізосомальних мембран. Як наслідок, активовані протеолітичні ферменти та лізосомальні гідролази руйнують слизову оболонку [3, с. 16; 10, с. 4].

У новонароджених доміантним є мембранне травлення. Основним глікопротеїдом мембрани мікроборсинок вважається флоризингідролаза. Цей фермент має у своєму складі 2 активних центри, один з яких відповідає за розщеплення лактози, а інший - флоризину. У передчасно народжених і в умовах порушення кишкової перфузії відмічається знижена активність цих ферментних систем, що створює умови для внутрішньокишкової ферментації вуглеводів мікробіотою кишківника з активним її розмноженням. Особливістю новонароджених вважається також низька активність ліпази і ряду пептидаз. Білкове травлення змінюється ще в шлунку у зв'язку з низькою активністю пепсину в умовах фізіологічно кислотності шлункового соку. В кишківнику ентеропептидаза, трипсиноген, панкреатична еластаза, дуоденаза також

характеризуються зниженою активністю. ШКТ немовляти компенсує низьку ферментацію білкових молекул їх активним поглинанням у незміненому вигляді за рахунок фагоцитозу, через що, недоперетравлені білкові структури проникають у внутрішнє середовище організму, провокуючи (разом із бактеріальною транслокацією) імунні реакції [12, с. 13-22; 10, с. 4].

Ряд літературних джерел констатують той факт, що при використанні штучного вигодовування у новонароджених процеси травлення перебігають в режимі напруження компенсації. Це пов'язано із нефізіологічністю складу штучних харчових сумішей, порівняно із грудним молоком. Зокрема, з молоком матері дитина отримує фактори росту (епідермальний, інсуліноподібний, трансформуючий); воно на менший період затримується у шлунку, покращує його моторику, має у своєму складі фактори гуморального імунного та неспецифічного захисту, а також ферментні системи, що підтримують процеси травлення на необхідному рівні, заміщуючи часткову недостатність власних травних систем організму. З огляду на це, у новонароджених, які потребують ІТ, частота порушень травлення буде очікувано більшою за умови використання штучних харчових сумішей.

Явища цього процесу значно посилюються на фоні порушень рівноваги між захисними силами слизової оболонки кишківника та факторами агресії, як ендогенної так і бактеріальної природи. Захисні фактори слизової оболонки характеризуються своєю багато структурністю. Основними сполуками, які характеризують захисні властивості є глікопротеїди, гліколіпіди та протеоглікани, які формують компоненти муцину. Одним з маркерів патологічних процесів, що стосуються обміну цих сполук є глікозаміноглікани. Відповідають за їх синтез клітини покривного епітелію. Знаходячись у гіпоксичному стані, келихоподібні клітини внаслідок набутого енергодефіциту не можуть виконувати свою функцію по продукуванні бар'єрного слизу. Це призводить до розвитку

ушкодження слизової, яке розповсюджується від підслизового шару до просвіту кишки. Підтвердженням цього є дані, які свідчать про напруження захисних механізмів слизової оболонки ШКТ у новонароджених, що проявлялись зміною кількісних характеристик продукції глікозаміногліканів [5, с. 944-952; 12, с. 12-22; 13, с. 65-70].

Імунні механізми і їх роль у формуванні системних наслідків синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії

Наявність СГІН у дорослого контингенту пацієнтів традиційно розглядається як пусковий механізм формування системних імунно-патологічних реакцій, ключовою ланкою яких є патогенетичний вплив бактерій та їх токсинів. Гіпоксичне ураження ШКТ характеризується відмиранням ентероцитів та порушенням цілісності слизового бар'єру. З наукових праць відомо, що кількість та патогенність бактерій, які знаходяться в ШКТ, в умовах критичного стану значно збільшується. Мікроорганізми активують процеси бродіння та гниття з виділенням токсичних продуктів розпаду, які, у свою чергу, формують локальне та системне запалення з розвитком набряку, порушенням мікроциркуляції, подальшим пошкодженням та формуванням кола патологічних процесів. За специфічних умов бактерії та токсини можуть проникати через слизовий бар'єр кишкової стінки, викликаючи клінічну картину сепсису. В літературі цей патологічний процес описується як «бактеріальна транслокація». Загальноприйнятий механізм її розвитку такий: надлишкова колонізація кишківника бактеріями супроводжується їх адгезією до поверхні епітеліальних клітин з наступним проникненням через слизовий бар'єр, досягненням базальної мембрани та виходом за межі ШКТ [6, с. 63-65; 12, с. 12-22]. Зі значною долею вірогідності можливо припустити, що рівень регіонарної та системної запальної відповіді залежить від ступеню

виразності бактеріальної транслокації та рівня «напруженості» імунної системи.

При кишковому стазі та парезі характерним є обсіменіння проксимальних відділів тонкої кишки, за рахунок умовно-патогенної мікрофлори, внаслідок ретроградної міграції мікробіоти товстого кишківника [10, с. 4].

У новонароджених фактор мікробної колонізації кишечника має заздалегідь більше значення в формуванні СГН у зв'язку із його несформованістю. Кишківник новонародженого перші 10-20 годин вважається стерильним. Бактеріальне заселення ШКТ починається з першої доби життя. З 7-9-ї доби у здорових доношених дітей, які отримують грудне вигодовування, досягається нормальний рівень кишкової мікрофлори з переважанням *B. bifidus*. При штучному вигодовуванні якісний та кількісний склад бактеріальної флори змінюється в сторону умовно патогенних мікроорганізмів - *B. Coli*, *B. Acidophilus*, *B. Bifidus* і ентерококів [12, с. 11-22; 13, с. 65-70].

В протиінфекційному захисті нормальній мікрофлорі кишечника належить одна з головних ролей. Найважливішим джерелом, що забезпечує формування мікробних локусів новонародженого, є материнський організм, зокрема - мікроорганізми її пологових шляхів. Після народження зв'язок дитини з матір'ю завершується, і на процес колонізації впливають уже фактори зовнішнього середовища. Якісний та кількісний склад мікрофлори контролюються різноманітними імунними та неімунними механізмами. Таким чином, з одного боку склад мікрофлори кишківника відображає особливості фізіологічного стану захисних систем організму, а з іншого - залежить від ступеню бактеріальної контамінації зовнішнього середовища [13, с. 65-70].

Процеси контамінації у новонароджених в критичних станах, що перебувають на лікуванні у відділеннях ІТ, значно відрізняються. Їх контакт з материнським організмом різко обмежений, тому домінуючим

фактором в процесі формування мікрофлори кишківника є вплив госпітальних штамів даного відділення. Інфікування більш агресивною госпітальною флорою частіше пов'язане зі зменшеним ресурсом факторів природного захисту, незрілістю захисних механізмів клітинного та гуморального імунітету, відсутністю колонізаційної резистентності, що створюється нормальною мікрофлорою [5, с. 943-948; 10, с. 4].

Період новонародженості можна виділити як один із критичних періодів розвитку імунної системи, оскільки основними факторами захисту гуморальної ланки імунітету виступають майже виключно материнські антитіла, отримані трансплацентарним шляхом та з грудним молоком, а макрофагально-моноцитарна ланка з нейтрофільними гранулоцитами проходять етапи формування імунної відповіді та зміну кількісного та якісного складу імунокомпетентних клітин. Первинний імунологічний статус здорового новонародженого розцінюють як транзиторний імунодефіцитний стан, який є біологічно доцільним. Завдяки цьому більшість захисних механізмів спрямовані на стримування надмірної і поступове формування нормергічної імунної відповіді [6, с. 63-66].

Даний період має ряд особливостей:

- високий абсолютний вміст Т-супресорів при низькій активності НК-клітин (природних кілерів);
- невідповідність CD-лімфоцитів їх хелперській або супресорній функції (всі Т-клітини несуть маркер незрілості CD45-RA);
- фагоцитоз характеризується зниженим хемотаксисом та бактерицидністю фагоцитів, зниженими показниками внутрішньоклітинного переварювання бактерій;
- відсутні клітини імунної пам'яті;
- продукція інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлини, макрофагального та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючих факторів знижена. У зв'язку з цим чутливість новонароджених до інфекцій підвищена;

- рівень активності інтерлейкінів-4, 10, трансформуючого фактору росту- β , фактору проліферації Т-лімфоцитів підвищуються в процесі неонатального розвитку немовляти, зміщуючи рівновагу в сторону прозапальних цитокінів;
- материнські трансплацентарні імуноглобуліни G і секреторний імуноглобулін A материнського молока виступають основною системою захисту слизових оболонок новонародженого від інфекцій;
- рівні імуноглобулінів A та M знижені у 6-8 разів, у порівнянні з дорослими;
- формування першого фізіологічного «лейкоцитарного перехресту» на 5-6 добу життя, який характеризується підвищенням показника імунорегуляторного індексу, наростанням кількості лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів та зменшенням кількості нейтрофілів.

За умов розвитку фетоплацентарної недостатності і внутрішньоутробного інфікування, гестаційні особливості імунної відповіді активують фетальну імунну систему до продукції прозапальних цитокінів, формуючи специфічний імунозапальний процес, відомий в літературі як синдром фетальної запальної відповіді. Даний патологічний процес призводить до передчасних пологів з народженням немовляти, із уже схибленою імунною реактивністю, що формують синдром поліорганної недостатності [6, с. 63-66].

Проведений аналіз літературних даних дозволяє стверджувати, що:

1. СГІН займає одне з провідних місць в патогенезі критичних станів, поглиблюючи тяжкість загального стану пацієнтів, підвищуючи відсоток інвалідизації та смертності.
2. Патогенетична основа СГІН досліджена переважно у дорослих пацієнтів, на відміну від новонароджених.
3. Анатомо-функціональні та патогенетичні особливості неонатального періоду створюють умови для більш часті

маніфестації та тяжчих проявів СГІН, що слід враховувати в клініці ІТ.

Список використаних джерел

1. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clinical Nutrition*. 2015. № 34(2). P. 171-180.
2. Алексеева Е.В., Попова Т.С., Сальников П.С. и др. Анализ изменений электрической активности желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. *Общая Реаниматология*. 2013. Т IX. № 5. С. 45-55.
3. Nguyen N.Q., Ng M.P., Chapman M. et al. The impact of admission diagnosis on gastric emptying in critically ill patients. *Crit. Care*. 2007. №11 (1). R16.
4. Reintam Blaser A., Malbrain M.L., Starkopf J. et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med*. 2012. №38 (3). P. 384-394.
5. Verstraete EH, Mahieu L, De Coen K et al. Impact of healthcare-associated sepsis on mortality in critically ill infants. *Eur J Pediatr*. 2016. №175(7). P. 943-952.
6. Kholod D., Shkurupii D., Sonnik E. Immune changes in newborn infants with gastrointestinal failure requiring intensive care. *Georgian Med News*. 2016. P. 62-66.
7. Li B., Wang J.R., Ma Y.L. Bowel sounds and monitoring gastrointestinal motility in critically ill patients. *Clin. Nurse Spec*. 2012. №26 (1). P. 29-34.
8. Косовских А.А., Кан С.Л., Чурляев Ю.А. и др. Функциональное состояние микроциркуляции кишечника при разлитом перитоните. *Общая реаниматология*. 2012. Т 8. №2. С. 33-37.
9. Sankayali I., Boyacilar O., Demirag K. Neuromuscular dysfunction in experimental sepsis and glutamine. *Clin. Nutr. Suppl*. 2012. Vol. 7. P. 17.

10. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S et al. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *Peer J*. 2016. Okt. 5. P.4
11. An Y, Liu L, Li QY et al. Risk factors for concurrent sepsis in neonates with necrotizing enterocolitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016. P. 677-758.
12. McCarthy AJ, Negus D, Martin P. et al. Pathoadaptive Mutations of *Escherichia coli* K1 in Experimental Neonatal Systemic Infection. *PLoS One*. 2016. Nov. 18. P. 11-22.
13. Ortégón L, Puentes-Herrera M, Corrales IF et al. Colonization and infection in the newborn infant: Does chlorhexidine play a role in infection prevention? *Arch Argent Pediatr*. 2017. №115(1). P. 65-70.