

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДРОНИК Тетяна Анатоліївна

УДК: 616.34+616.37]-039.31-084-085-053.31

**ОПТИМІЗАЦІЯ КАТАМНЕСТИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ  
ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ  
З ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ВНАСЛІДОК  
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

14.01.10 – Педіатрія

22 – Охорона здоров'я

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Чернівці – 2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор Годованець Юлія Дмитрівна,  
Буковинський державний медичний університет МОЗ України,  
професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної  
медицини.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор Токарчук Надія Іванівна,  
Вінницький національний медичний університет  
імені М. І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри  
педіатрії №1;

член-кореспондент Національної академії медичних наук  
України, доктор медичних наук, професор  
Шунько Єлизавета Євгеніївна,  
Національний університет охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика, заслужений діяч науки і техніки України,  
в.о. завідувача кафедри педіатрії, неонатології,  
дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології.

Захист дисертації відбудеться «14» березня 2025 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 76.600.02 Буковинського державного медичного університету МОЗ України (58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Буковинського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 58000, м. Чернівці, вул. Богомольця, 2.

Автореферат розісланий «12» лютого 2025 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор



Сніжана СОКОЛЬНИК

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку передчасно народжуються біля 15 млн. дітей. Передчасні пологи терміном до 37 тижнів вагітності є глобальною медичною та соціально-економічною проблемою, що виступає однією з основних чинників ризику неонатальної та дитячої смертності у віці до 5 років і пов'язана з виникненням несприятливих короткострокових та довгострокових наслідків для фізичного, нервово-психічного розвитку, а також, є предиктором розвитку хронічних захворювань. Біля 80% недоношених дітей народжуються з поєднаною патологією [Похилько В.І. та ін., 2020; Шунько Є.Є. та ін., 2023; Khandre V. et al., 2022; Ohuma E. et al., 2023].

Щороку кількість передчасно народжених дітей (ПНД) у світі, зокрема в Україні прогресивно зростає – приблизно 10% усіх дітей народжується раніше фізіологічного терміну. За даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», показник передчасних пологів в Україні коливається у межах 5,8% [Знаменська Т.К. та ін., 2021; Яблонь О.С. та ін., 2022]. Хоча досягнення в сфері інтенсивної терапії новонароджених значно покращили виживання серед недоношених, передчасне народження залишається основною причиною біля 50% випадків неонатальної захворюваності та смертності, особливо в групі дітей гестаційним віком менше 32-го тижня [Антипкін Ю.Г. та ін., 2021; Omar S.A. et al., 2022].

ПНД притаманна морфо-функціональна незрілість (МФН) організму та специфічність розвитку певних патологічних процесів, що обумовлює відмінності виживання, показників захворюваності та частоти віддалених наслідків порівняно з доношеними дітьми. Ця когорта немовлят належить до групи підвищеного ризику формування затримки психо-фізичного розвитку внаслідок перенесеної перинатальної патології, ятрогенного впливу інтенсивної терапії та призводить до розвитку хронічної патології, спричиняючи зниження якості життя [Павлишин Г.А. та ін., 2022; Lembo Ch. et al., 2021; Wolbocean C. et al., 2023]. Вище зазначене обґрунтовує доцільність організації у подальшому катамнестичного спостереження та реабілітації у медичному, соціальному та економічному аспектах з метою повноцінного відновлювального лікування та допомоги родинам, які мають означену категорію дітей [Цвіренко С.М. та ін., 2023; Nantsi E. et al., 2024]. Підвищення ефективності спостереження даної категорії дітей реалізується впровадженням методів раннього втручання, що забезпечує вчасне виявлення несприятливих наслідків передчасного народження та проведення відповідної корекції згідно із сучасними світовими стандартами [Piga O.O. та ін., 2020; Spittle A.J., 2020; Andrés M.M. et al., 2021].

МФН організму ПНД є причиною суттєвих порушень обмінних процесів за умов гіпоксичного ураження, що обумовлює розвиток поєднаної дисфункції систем органів, обумовлюючи важкість перебігу перинатальної патології [Волосовець О.П. та ін., 2022; Henderickx J.G.E. et al., 2021; Weeks C.L. et al., 2021]. Протягом останніх 10 років спостерігається тенденція до зростання темпів приросту поширеності захворювань органів травлення у дитячому віці на 18,6% [Денисова М.Ф. та ін., 2023]. У дітей перших місяців життя найпоширенішою патологією шлунково-

кишкового тракту (ШКТ) є функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР), які зустрічаються з частотою 27,1-50,0% [Шадрін О.Г. та ін., 2024; Кісельова М.М., 2024; Gordon M. et al., 2023]. Патологія травної системи у дітей має поєднаний характер із залученням у патологічний процес одночасно кількох відділів ШКТ [Сокольник С.В. та ін., 2021; Токарчук Н.І. та ін., 2024].

За умов передчасного народження дитини незрілість процесів травлення, всмоктування та моторики у поєднанні з недостатньою активністю ферментних систем є критичною проблемою для становлення адекватного ентерального харчування та є причиною розвитку ускладнень з боку гастроінтестинальної системи (ГІС) – від харчової непереносимості до некротичного ентероколіту [Абатуров О.Є., 2023; Arévalo Sureda E. et al., 2021; Embleton N.D. et al., 2022]. Формування кумулятивного дефіциту поживних речовин при порушеннях функцій травної системи від народження спричиняють у дітей ризик затримки психофізичного розвитку, сприяють розвитку негативних віддалених неврологічних наслідків. Багато з таких ускладнень мають довічні наслідки для здоров'я, росту й розвитку – як у немовлячому віці, так і в подальші роки життя [Няньковський С.Л. та ін., 2023; Andrés M.M. et al., 2021; Martín-Adrados A. et al., 2024].

Таким чином, ПНД, які перенесли різні форми перинатальної патології, після виписки з родопомічного закладу потребують безперервного спостереження та спеціалізованої медичної допомоги, з урахуванням ймовірності формування її віддалених наслідків. Актуальною потребою є узагальнення рекомендацій щодо складових катамнестичного спостереження та реабілітації даної категорії дітей, у тому числі, для профілактики розвитку захворювань гастроінтестинальної системи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках комплексних науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України на тему: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015-12.2019 рр.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 01.2020-12.2026 рр.).

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності надання допомоги дітям раннього віку, які мають гастроінтестинальні порушення внаслідок перенесеної перинатальної патології, шляхом своєчасного виявлення груп ризику на основі аналізу анамнестичних даних та удосконаленого комплексу клініко-лабораторної діагностики поєднаних порушень функціонального стану підшлункової залози (ПЗ) та кишечника.

#### **Завдання:**

1. Дослідити чинники ризику розвитку гастроінтестинальних порушень у ПНД шляхом вивчення анамнезу та особливостей перебігу вагітності й пологів у матерів.

2. Визначити клінічні особливості порушень функціонального стану травної системи у дітей в неонатальному періоді за умов перинатальної патології за даними карт розвитку новонародженого (Ф № 097/о) та у грудному віці на основі виписок з історій хвороби (Ф № 027/о) та карт амбулаторного спостереження (Ф № 025/о).
3. Дослідити результати показників загального та біохімічного аналізу крові, а також провести аналіз показників, які характеризують ферментативну активність ПЗ у недоношених дітей при перинатальній патології (показники активності амілази, ліпази, трипсину).
4. Визначити та провести аналіз особливостей копрограми та показників копрофільтрату при перинатальній патології у передчасно народжених дітей: рівень альбуміну, альфа-1-антитрипсину (А1АТ), фекальної еластази-1 (ФЕ-1), РМN-еластази, фекального кальпротектину (ФК).
5. Провести аналіз результатів клініко-параклінічного спостереження дітей, у яких зберігаються ФГП за наявності в анамнезі порушень неонатальної адаптації, у віці перших 6-ти місяців життя.
6. Визначити можливості прогнозування розвитку ФГП у дітей грудного віку з урахуванням поєднаної дисфункції ПЗ та кишечника, приймаючи до уваги дані анамнезу та особливості клініко-лабораторного обстеження у гострому періоді захворювань неонатального періоду, а також, результатів подальшого динамічного спостереження.
7. На основі отриманих даних обґрунтувати необхідність впровадження в програму катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей додаткових заходів прогнозування та діагностики поєднаних порушень ПЗ та кишечника в комплексі гастроінтестинальної патології.

*Об'єкт дослідження* – перебіг раннього неонатального періоду та перебіг грудного віку у дітей, народжених раніше фізіологічного терміну гестації, з ознаками порушень функціонального стану травної системи при перинатальній патології.

*Предмет дослідження* – результати збору анамнезу, дані клінічного обстеження передчасно народжених дітей в неонатальному періоді, клінічні прояви порушень функціонального стану травної системи при перинатальній патології, біохімічний аналіз сироватки крові, копрограма, дослідження показників копрофільтрату.

**Методи дослідження:** анкетно-опитувальні, клінічні, додаткові параклінічні методи (загальний аналіз крові, копрограма (кількість нейтральних жирів, слизу та епітелію)); біохімічні методи дослідження сироватки крові (рівень загального білка та альбуміну, загального білірубіну та його фракцій, глюкози, активності АлАТ, АсАТ; іонів кальцію та натрію; активність амілази, ліпази, трипсину, у сироватці крові); дослідження показників копрофільтрату (рівень альбуміну, А1АТ, ФЕ-1, РМN-еластази, ФК).

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

У науковій роботі поглиблено уявлення щодо факторів ризику, причин та механізмів розвитку порушень функціонального стану гастроінтестинальної

системи у ПНД при перинатальній патології, які мають пролонгований характер і зберігаються у грудному віці, з урахуванням анамнезу, особливостей перебігу гестаційного періоду та пологів у матері, даних динамічного спостереження та комплексного клініко-лабораторного обстеження при народженні та у віці 6 місяців життя.

Вперше показано діагностичну цінність комплексу клініко-лабораторних маркерів поєднаних порушень функціонального стану ПЗ та кишечника в комплексі гастроінтестинальних порушень при перинатальній патології у ПНД з урахуванням рівня чутливості та специфічності показників. Зокрема, серед клінічних ознак травної дисфункції відзначено: послаблення або відсутність смоктального рефлексу, зниження толерантності до їжі, зригування та стаз, явища парезу кишечника із затримкою відходження меконію та перехідного стільця, метеоризм, стійкі ознаки дисфункції травної системи у комплексі синдрому поліорганної недостатності (СПОН). Перелік додаткових лабораторних методів дослідження, що засвідчив доцільність їх включення до комплексу діагностичних заходів, включав: показники ферментативної активності ПЗ у сироватці крові (активність амілази – ЧТ 98,0%, СП 86,96%; ліпази – ЧТ 92,0%, СП 86,96%; трипсину – ЧТ 88,0%, СП 97,14%); показники копрофільтрату (рівень ФК – ЧТ 98,04%, СП 100,0%; PMN-еластази – ЧТ 92,16%, СП 100,0 %; А1АТ – ЧТ 74,51%, СП 100,0%; альбуміну – ЧТ 100,0%, СП 97,06%; ФЕ-1 – ЧТ 78,43%, СП 100,0%).

Результатами дисертаційної роботи зазначено, що характерними клінічними ознаками ФГПР у дітей грудного віку, які мали в анамнезі передчасне народження, є: погане смоктання, порушення апетиту, зригування, метеоризм, кишкові кольки, які супроводжуються неспокоєм та тривалим плачем, схильність до закріпів або до розріджених випорожнень. Додаткові лабораторні методи дослідження, які показали достатній рівень чутливості і специфічності для підтвердження діагнозу, включали дослідження рівня ФК – ЧТ 91,3%, СП 88,89%, PMN-еластази – ЧТ 96,15%, СП 94,44%, А1АТ – ЧТ 73,08%, СП 83,33%, альбуміну – ЧТ 58,82%, СП 88,2%, ФЕ-1 – ЧТ 95%, СП 70,59%.

Вперше проведено аналіз патофізіологічних механізмів порушень харчової толерантності у ПНД в комплексі клінічних ознак перинатальної патології, а також, у динаміці розвитку на першому півріччі життя при формуванні ФГПР. Зокрема, підтверджено наявність недостатності процесів всмоктування, перетравлення їжі та моторно-евакуаційної функції ШКТ, що супроводжується наявністю місцевого запалення слизової оболонки кишечника.

На основі отриманих даних, з метою прогнозування та своєчасної діагностики ФГПР у дітей грудного віку, в анамнезі яких передчасне народження, запропоновано включення до програми катамнестичного спостереження, лікування та реабілітації комплексу клінічних та лабораторних показників, які дозволяють виявити поєднану дисфункцію ПЗ та кишечника.

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

Результати проведених досліджень дозволили запропонувати комплекс прогнозування та діагностики порушень функціонального стану ГІС з виявленням поєднаної дисфункції ПЗ та кишечника при перинатальній патології у ПНД.

Уточнена клініко-лабораторна діагностика харчової інтолерантності з використанням додаткових лабораторних методів дослідження в неонатальному періоді дозволяє провести відповідну корекцію терапевтичних заходів для профілактики розвитку функціональних порушень системи травлення.

Запропонований алгоритм прогнозування та діагностики ФГПР у ПНД, який передбачає включення до програми катamnестичного спостереження додаткового комплексу клініко-лабораторних показників, які характеризують стан системи травлення, дозволяє удосконалити підходи до своєчасної діагностики порушень з метою профілактики розвитку функціональної та хронічної патології ШКТ.

Результати наукової роботи, спрямовані на удосконалення системи катamnестичного спостереження та реабілітації ПНД з наслідками перинатальної патології, засвідчили необхідність проведення подальших досліджень, спрямованих на пошук засобів медикаментозної корекції поєднаних порушень функціонального стану ПЗ та кишечника з урахуванням основних патофізіологічних механізмів гіпоксичного запалення організму, на ранніх етапах їх розвитку.

Результати роботи впроваджені у практику роботи неонатологічних відділень закладів охорони здоров'я: КНП “Центральна Міська Клінічна лікарня” м. Чернівці, КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр” Чернівецької обласної ради, КНП “Івано-Франківський обласний перинатальний центр” Івано-Франківської обласної ради, КНП “Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування”, що підтверджено відповідними актами впровадження. Розроблено і впроваджено у практику роботи неонатологічних відділень родопомічних закладів нововведення “Спосіб діагностики порушень функціонального стану кишечника у новонароджених дітей при перинатальній патології”, внесено до державного реєстру галузевих нововведень МОЗ України (№ 284/4/17. Випуск 4. 2018).

Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі при викладанні дисциплін “Неонатологія”, “Педіатрія”, “Дитяча анестезіологія” в системі післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку лікарів на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

#### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора Годованець Ю.Д., на базі кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету. Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук, здійснила аналіз опублікованих джерел вітчизняної та зарубіжної літератури відповідно до наукового напрямку дисертаційної роботи; спільно з науковим керівником визначила мету і завдання наукового дослідження; забезпечила організацію та проведення комплексу клініко-лабораторного обстеження ПНД в неонатальному періоді та у грудному віці, приймала участь у заборі матеріалу для проведення спеціальних методів дослідження.

Дисертантом особисто проведено аналіз даних обмінних карт вагітних, історій пологів, карт розвитку новонароджених, історій розвитку дитини. Самостійно проведено статистичну обробку отриманих результатів, аналіз та узагальнення

даних, написано розділи дисертації. Спільно з керівником сформульовані основні наукові положення дисертації, висновки та обґрунтовано практичні рекомендації. Самостійно підготовлені виступи на наукових конференціях, направлені до друку наукові праці. У наукових працях, здійснених у співавторстві, автором надано матеріали щодо клінічного спостереження ПНД, статистичного аналізу отриманих лабораторних результатів та підготовка матеріалів до друку. При апробації результатів дисертації на наукових форумах та конференціях автором самостійно підготовлено матеріали доповідей та проведено їх презентацію.

#### **Апробація результатів дисертації.**

Основні наукові положення дисертаційної роботи оприлюднені на Науковому симпозіумі з міжнародною участю “Актуальні питання дитячої гастроентерології та нутриціології” (м. Київ-Чернівці, 2014); Науково-практичному симпозіумі “Сучасні досягнення в дієтології гастроентерологічних захворювань у дітей” (м. Чернівці, 2015); Науково-практичній конференції “Інноваційні технології медичної допомоги новонародженим” (м. Київ, 2015); Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина: перспективи розвитку та інноваційні технології медичної допомоги новонародженим” (м. Чернівці, 2015); 1st Congress of joint European Neonatal Societies - jENS Budapest (Budapest, Hungary, 2015); Науковому симпозіумі з міжнародною участю “Стандарти медичної допомоги новонародженим – реалії практики та перспективи впровадження” (м. Київ, 2016); III, IV Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 2016, 2017 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні проблеми педіатричної дієтології”, Науково-практичному симпозіумі “Актуальні питання дитячої нутриціології” (м. Чернівці – м. Київ, 2017); Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Розвиток неонатології в Україні – історія, витоки, сучасність та перспективи” (м. Київ, 2018); VII міжнародному конгресі неонатологів України “Досягнення і виклики у виходжуванні недоношених дітей в Україні” (м. Київ, 2019); Всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю II Полтавські перинатальні читання ім. М.Н. Максимовича-Амбодика “Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров’я України: проблеми і перспективи” (м. Полтава, 2020); Live online congress of joint European Neonatal Societies, (м. Мадрид, Іспанія, 2021); Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти” (м. Львів, 2021); Науково-практичній конференції з міжнародною участю III Полтавські Перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: “Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби” (м. Полтава, 2021); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення», присвячена 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії в м. Харкові (м. Харків, 2022); Науково-практичній конференції з міжнародною участю IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: “Здоров’я жінки та дитини: нові виклики сьогодення та можливості”



присвячена 10-річчю роботи Перинатального центру КП “Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради” (м. Полтава, 2022); Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті” присвячена пам’яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка (Резніковські читання) (м. Одеса, 2022); Науково-практичній конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика “Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення” (м. Полтава, 2023); 97-й, 98-й, 101-й, 102-й 103-й, 104-й, 105-й Підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 2016, 2017, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024).

**Публікації за темою дисертації.** За результатами наукових досліджень, представлених в дисертаційній роботі, опубліковано 26 наукових праць: 2 статті у журналах, включених до БД Scopus, 2 – у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у співавторстві у міжнародній монографії; 19 тез – у матеріалах вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів та симпозіумів. Зареєстровано та впроваджено 1 деклараційний патент та 1 нововведення, внесене до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров’я.

**Структура та обсяг дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи викладено на 228 сторінках; складається з анотації, списку публікацій, опублікованих за темою дисертації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалу і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 16 таблицями та 3 діаграмами, які розміщені на 20 сторінках, 6 рисунками. Перелік використаних джерел включає 286 найменувань, з них 211 іноземних джерел та займає 39 сторінок. Додатки розташовані на 23 сторінках.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

### **Матеріал та методи дослідження.**

Загальна кількість дітей, які увійшли до програми дослідження, складала 209, які народилися гестаційним віком менше 37 тижнів, серед яких було 148 новонароджених дітей та 61 дитина віком 6-7 місяців. З урахуванням мети і завдань дослідження було сформовано 4 групи спостереження:

- I група - 91 дитина гестаційним віком при народженні 29-36/6 тижнів, у яких відмічались клінічні ознаки перинатальної патології середнього та важкого ступеню з ознаками порушень функціонального стану системи травлення. Дана група відповідно була розподілена на 3 підгрупи з урахуванням терміну гестації та ваги при народженні.
- II група (контрольна) - 57 умовно здорових дітей гестаційним віком при народженні 34-36/6 тижнів, результати додаткових параклінічних методів

обстеження яких використовувалися для порівняння результатів обстеження новонароджених I групи.

- III група - 36 дітей грудного віку (6-7 місяців життя), що мали в анамнезі передчасне народження та перенесену перинатальну патологію, у яких відмічалися клінічні ознаки ФГПР.
- IV група (контрольна) - 25 дітей грудного віку (6-7 місяців життя), дані клініко-параклінічного обстеження яких слугували контрольними показниками для оцінки результатів додаткового параклінічного обстеження III групи.

Критерії включення: новонароджені діти гестаційного віку від 29 до 37 тижнів, грудний вік 6-7 місяців життя; наявність клінічних ознак перинатальної патології середнього та важкого ступеню; клінічні ознаки порушень харчової толерантності, інформована згода батьків дитини на участь у дослідженні.

Критерії виключення: термін гестації < 29 тижнів та  $\geq 37$  тижнів; вроджені вади розвитку, відсутність інформованої згоди батьків на участь у клінічному дослідженні.

Для вивчення даних анамнезу, з метою виявлення антенатальних та перинатальних факторів ризику, які викликали розвиток захворювань у дітей в періоді новонародженості, було проведено аналіз обмінних карт вагітних (Ф №113/0), історій пологів (Ф № 096/0), карт розвитку новонародженого (Ф № 097/0). Анамнестичні дані щодо особливостей народження, психофізичного розвитку та стану здоров'я дітей у грудному віці вивчалася за даними історій розвитку дитини (Ф № 112), виписок з історій хвороби (Ф № 027/о), карт амбулаторного спостереження (Ф № 025/о) та медичних карт стаціонарного хворого (Ф № 003/о), проведено анкетування матерів.

Перелік захворювань раннього неонатального періоду включав клінічні діагнози згідно МКХ X перегляду. Встановлення та верифікацію діагнозів, обстеження та лікування новонароджених було проведено відповідно до уніфікованих клінічних протоколів за напрямком «Неонатологія», діючих на період виконання наукової роботи.

У всіх дітей проведено оцінку терміну гестації при народженні та даних антропометричного дослідження (вага при народженні, довжина тіла, обвід голови, обвід грудної клітки). Оцінку відповідності дітей гестаційному віку при народженні проводили за шкалою Баллард та перцентильними таблицями. Оцінка загального стану новонароджених проводилась за загальноприйнятими методиками клінічного обстеження, зокрема з урахуванням оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя, результатів спостереження протягом неонатального періоду.

Важкість стану новонароджених визначалась з урахуванням особливостей перебігу захворювань за сукупністю клінічних ознак з використанням неонатальної шкали гострої фізіології Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAP-PE II). При важкій перинатальній патології ступінь важкості ПОН визначали за допомогою шкали Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD, 2001) [Cetinkaya M. et al., 2012; Sokou R. et al., 2021]. Для оцінки ефективності лікувальних заходів використовувалася неонатальна шкала терапевтичних втручань (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS) [Wu P.L. et al., 2015].

Для оцінки соматичного статусу використовувались загальноприйняті методи клінічного обстеження (загальний стан, свідомість, колір шкіри, рухова активність, активність фізіологічних рефлексів періоду новонародженості, огляд за основними системами органів). Неврологічний статус новонароджених оцінювали методом загального неврологічного обстеження з визначенням загальних клінічних ознак та наявності чи відсутності специфічної неврологічної симптоматики, стабільності вітальних функцій, з врахуванням ступеня МФН та терміну гестації при народженні. З метою оцінки ступеня важкості неонатальної енцефалопатії у ПНД була використана модифікована бальна шкала “Оцінка неврологічного статусу недоношеного новонародженого”, яка розроблена на основі загальноприйнятої класифікації Sarnat H.V.-Sarnat M.S. (1976) у модифікації Hill A., Volpe I.I. (1994). Інструментально підтвердження важкості перинатального пошкодження центральної нервової системи (ЦНС) проводилося за допомогою нейросонографічного обстеження.

Оцінку фізичного розвитку та стану здоров'я дітей в грудному віці проводили відповідно до наказу МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р. зі змінами, а також за міжнародними рекомендаціями щодо катamnестичного спостереження та реабілітації дітей з наслідками перинатальної патології [Nantsi E. et al., 2024].

Клінічна оцінка функціонального стану ГІС у ПНД з перинатальною патологією проводилась за класичними методиками, які використовуються у дітей, з урахуванням діагностичних критеріїв вікових ознак дисфункції зазначеної системи органів [Goldbloom R.V., 2011; Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. “Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними гастроінтестинальними розладами” зі змінами].

У ході наукової роботи для оцінки стану гомеостазу у новонароджених проведено дослідження комплексу додаткових параклінічних показників: загальний аналіз крові, біохімічні дослідження спектру сироватки крові (рівень загального білку, загального білірубіну та його фракцій, глюкози, сечовини, активності АлАТ, АсАТ; а також концентрації іонів кальцію, натрію та калію); досліджено показники біохімічного спектру крові, які характеризують функціональний стан ПЗ у новонароджених при перинатальній патології: активність амілази, ліпази, трипсину; визначено показники, які характеризують функціональний стан кишечника у новонароджених за умов перинатальної патології: копрограма, рівень альбуміну, А1АТ, ФЕ-1, PMN-еластази, ФК.

Загальноклінічні та біохімічні дослідження виконувалися з використанням напівавтоматичного біохімічного аналізатору Microlab 300 фірми Vital Scientific N.V. (Нідерланди), реактивів фірми ELITech Clinical System (Франція). Представлені дослідження проводилися на базі клінічної та біохімічної лабораторії КМУ “Міський клінічний пологовий будинок №2 м. Чернівці впродовж 2015-2019 рр.

Для поглибленого дослідження показників біохімічного спектру крові, які характеризують функціональний стан ПЗ у новонароджених при перинатальній патології проводилось визначення показників активності амілази, ліпази, трипсину у сироватці крові в умовах Німецько-Української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці, Україна) з використанням можливостей лабораторії «Gemeinschaftslabor

Cottbus» (м. Коттбус, Німеччина) та Навчально-наукової лабораторії БДМУ. Визначення рівня амілази у сироватці крові проводили ензимометричним методом, ліпази у сироватці крові – методом колометрії, рівень трипсину у сироватці крові визначали за допомогою радіо-імунологічного аналізу.

Для характеристики функціонального стану кишечника у новонароджених за умов перинатальної патології та у дітей грудного віку проводилась копрограма та визначення наступних показників копрофільтрату: рівня альбуміну, А1АТ, ФЕ-1, РМН-еластази, ФК. Визначення показників А1АТ, альбуміну, РМН-еластази, ФК та ФЕ-1 проведено за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA), реактиви фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина) на базі Німецько-Української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці, Україна) за участі лабораторії «Gemeinschaftslabor Cottbus» (м. Коттбус, Німеччина).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Good Clinical Practice (GCP) (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 - 2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 9.02.2015 р.; протокол №4 від 21.11.2024 р.).

Групування, аналіз та статистичну обробку отриманих даних проведено шляхом визначення середніх значень та їх стандартної похибки. Вірогідна відмінність статистичних показників визначалась за допомогою «t» критерія Стьюдента та методу кутового перетворення Фішера «ф». Статистичну обробку результатів здійснено на персональному комп'ютері з використанням пакету програмного забезпечення “Statistica” (StatSoft Inc., Version 10, США), Microsoft Excel (2010), Microsoft Office (2010) та MedCalc Software (Version 16.1). Рандомізація проводилась шляхом централізованого комп'ютерного розподілу груп з урахуванням результатів комплексного клініко-параклінічного обстеження. Статистично значимі відмінності між підгрупами ПНД з урахуванням терміну гестації надано з урахуванням поправки Бонферроні. Оцінка відмінностей якісних ознак між групами спостереження проводилася з використанням програмного забезпечення MedCalc (Statistical software package for biomedical research, 2023) з розрахунком коефіцієнту співвідношення шансів (КСШ, Odds Ratio, OR), відносного ризику (ВР, Relative Risk, RR) та 95% довірчого інтервалу (95% Confidence Interval, CI), статистично значимі відмінності між групами спостереження було враховано при значенні  $p < 0,05$ .

#### **Результати досліджень та їх обговорення.**

За даними історій пологів матерів I групи виявлено, що 28 дітей (30,77%) народилися від першої вагітності, 63 дитини (69,23%) – від повторних вагітностей. Згідно даних історій пологів матерів II групи, 26 дітей (45,61%) народились від першої вагітності; 31 дитина (54,39%) – від повторних вагітностей. Аналіз порядкового номеру пологів показав, що у I групі 35 жінок (38,46%) мали перші

пологи, 56 жінок (61,54%) – повторні пологи. У II групі перші пологи мали 29 жінок (50,88%), повторні пологи – 28 жінок (49,12 %).

Аналіз факторів екстрагенітальної та гінекологічної патології матерів груп спостереження продемонстрував, що перебіг даної вагітності найчастіше був ускладнений патологією ендокринної системи ( $p=0,0143$ , КСШ 2,54; 95% ДІ 1,20-5,35), зокрема дифузним нетоксичним зобом I-II ст. ( $p=0,0303$ , КСШ 2,38; 95% ДІ 1,08-5,21); захворюваннями сечовидільної системи ( $p=0,0451$ , КСШ 2,00; 95% ДІ 1,02-3,94); а також хронічною гінекологічною патологією ( $p=0,0372$ , КСШ 2,07; 95% ДІ 1,04-4,09); певне значення мала колонізація організму жінки умовно-патогенною мікрофлорою ( $p<0,0001$ , КСШ 5,17; 95% ДІ 2,45-10,92).

Аналіз факторів обтяженого акушерського анамнезу у матерів показав, що ПНД з перинатальною патологією статистично значно частіше народжувалися від матерів, які мали певні патологічні процеси при підготовці до даної вагітності, такі як: непліддя, штучні переривання попередніх вагітностей, народження дітей раніше фізіологічного терміну гестації, позаматкові вагітності ( $p=0,0034$ , КСШ 2,85; 95% ДІ 1,41-5,76) а також перинатальні втрати в анамнезі (самовільні викидні, мертвородження, відмерлі вагітності, перинатальна смертність) ( $p=0,0090$ , КСШ 3,16; 95% ДІ 1,33-7,51).

Аналіз перебігу гестаційного періоду у матерів продемонстрував, що найбільший відсоток ускладнень був пов'язаний з гестозами першої та другої половини вагітності ( $p=0,0173$ , КСШ 3,22; 95% ДІ 1,23-8,43); зокрема, при наявності у жінок преєклампсії – 14 випадків (15,38%) та еклампсії тяжкого ступеню – 2 випадки (2,20%). Встановлені тенденції до збільшення частоти виявлення у матерів загрози переривання вагітності в різних термінах у жінок I та II груп – відповідно 47 (51,65%) та 24 (42,11%) випадків; істміко-цервікальної недостатності – 10 (10,98%) та 2 (3,5%) випадків; плацентарної дисфункції – 28 (30,77%) та 12 (21,05%) випадків,  $p>0,05$ .

Перебіг пологів характеризувався статистично значимо більшою частотою пологорозриву шляхом кесарева розтину ( $p=0,0371$ , КСШ 0,48; 95% ДІ 0,25-0,96). За результатами досліджень відмічено, що статистично значущий вплив на формування важкої перинатальної патології за умов передчасного народження, за нашими даними, мала патологія прикріплення плаценти і пуповини ( $p=0,0017$ , КСШ 5,89; 95% ДІ 1,94-17,86). Відмічено тенденцію до більшої частоти випадків дистресу плоду у I групі, порівняно з II групою – відповідно 16 (17,58%) та 5 (8,77%) випадків, передчасний розрив плідних оболонок під час пологів мав місце у 36 випадках (39,56%) у новонароджених I групи та у 23 дітей (40,35%) II групи,  $p>0,05$ . Тривалість безводного проміжку більше 6 годин була відмічена у 26 (28,57%) та 22 (38,59%) випадках пологів відповідно у I та II групах,  $p>0,05$ . Таким чином, узагальнюючи результати аналізу даних соматичного стану здоров'я, гінекологічного та акушерського анамнезу у матерів обстежених дітей I дослідної групи, слід відмітити комплекс несприятливих антенатальних та перинатальних факторів ризику, які підвищують ймовірність передчасних пологів та сприяють розвитку важкої перинатальної патології у ПНД.

Порівняльний аналіз гестаційного віку новонароджених груп спостереження показав, що у I групі 25 дітей (27,5%) народилося в терміні гестації 29-31/6 тижні, з вагою при народженні 1500 грам і менше; 35 дітей (38,5%) – 32-33/6 тижні гестації, з вагою 1501-2000 г; та 31 новонароджений (34,1%) – 34-36/6 тижнів гестації, з вагою при народженні 2001-2499 г. У II групі 57 передчасно народжених умовно здорових дітей народилися в терміні гестації 34-36/6 тижнів. В обох групах переважали хлопчики – відповідно 49 (53,8 %) та 32 (56,1%), дівчатка - 42 (46,2%) та 25 (43,9%). Порівняльна оцінка антропометричних показників у новонароджених I та II груп спостереження: вага при народженні відповідно  $1809,34 \pm 437,36$  г та  $2293,0 \pm 166,73$  г довжина тіла –  $42,8 \pm 2,97$  см та  $45,5 \pm 1,30$  см, обвід голови –  $29,8 \pm 3,10$  см та  $31,6 \pm 1,18$  см, обвід огруддя –  $27,9 \pm 2,63$  см та  $29,5 \pm 1,32$  см ( $p < 0,0001$ ).

Оцінка ранньої неонатальної адаптації за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя у дітей I групи складала  $5,53 \pm 0,97$  та  $6,73 \pm 0,80$  бали,  $p < 0,0001$ ; у новонароджених II групи – відповідно  $6,90 \pm 0,59$  та  $7,67 \pm 0,58$  бали,  $p < 0,0001$ , з них 29 дітей (31,87%) потребували проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Новонароджені I групи потребували проведення реанімаційних заходів при народженні, зокрема: санація трахеї була проведена 57 дітям (62,6%); оксигенотерапія вільним потоком – 51 дитині (56,0%); ШВЛ маскою і мішком - 53 дітям (58,2%); ШВЛ ендотрахеальною інтубаційною трубкою і мішком – 46 дітям (50,5%). При цьому, серед дітей, яким була проведена інтубація трахеї, достовірно переважали діти, які мали термін гестації від 29-31/6 тижнів – 20 дітей (22,0%).

Порушення адаптації у новонароджених I групи в ранньому неонатальному періоді були зумовлені у 91 випадках (100%) – проявами респіраторного дистрес синдрому (РДС) новонароджених (дихальні розлади за шкалою Downes 1-3 бали – у 21 дитини (23,1%), 4-6 балів – у 27 дітей (29,7%), більше 7 балів – у 43 дітей (47,3%)); гострою асфіксією – у 25 випадках (27,5%); неонатальною енцефалопатією – у 80 випадках (87,9%), яка проявлялася у 64 дітей (70,33%) синдромом пригнічення, у 60 дітей (65,93%) – синдромом вегето-вісцеральних розладів, у 5 новонароджених (5,5%) – синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, у 6 (6,6%) – гідроцефальним синдромом; діабетичною фетопатією – у 2 випадках (2,2%); антенатальним ураженням плоду – 13 (14,3%). Геморагічне ураження центральної нервової системи виявлено у 53 дітей (58,24%): у 45 дітей (49,50%) – наявність субепендимального крововиливу I-II ст., у 8 дітей (8,8%) – внутрішньошлуночкового крововиливу за даними нейросонографічного дослідження. Серед супутньої патології у 84 випадках (92,3%) у новонароджених була загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування. Від багатоплідної вагітності народилось 29 дітей (31,9%). Усі діти мали ознаки МФН. У 42 дітей (46,2%) впродовж першого тижня життя сформувався синдром поліорганної недостатності (СПОН), у комплексі якого були прояви серцево-судинної недостатності у 29 дітей (31,9 %), геморагічний синдром – у 11 дітей (12,1 %), анемічний синдром – у 12 дітей (13,2 %), судомний синдром – у 2 дітей (2,20 %).

Новонароджені діти з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня потребували проведення вентиляційної підтримки у режимі інвазивної тригерної ШВЛ у 45 дітей (49,45%) I групи при відсутності показів до проведення

ШВЛ у дітей II групи. Самостійне дихання з постійним позитивним тиском наприкінці видиху через назальні канюлі проводилось у 28 дітей (30,77%) I групи. Введення препаратів екзогенного сурфактанту було виконано 45 дітям (49,45%) I групи. У ході дослідження встановлено статистично значущі відмінності щодо частоти застосування комплексної антибіотикотерапії ( $p=0,0204$ , КСШ 6,65; 95% ДІ 1,34-32,94), та, зокрема, цефалоспоринів III генерації у ПНД ( $p=0,0445$ , КСШ 9,74; 95% ДІ 1,06-84,96).

Незважаючи на неоднорідність нозологічних форм перинатальної патології, у новонароджених були виявлені клінічні ознаки, що свідчили про порушення функціонального стану травної системи, а саме: у всіх пацієнтів (100%) було відмічено відсутність або послаблення смоктального рефлексу, у 81 дитини (89,0%) відзначалося суттєве зниження толерантності до їжі, що супроводжувалося зригуваннями та стазом у 64 випадках (70,3%); явищами парезу кишечника із затримкою відходження меконію та перехідних випорожнень – у 57 випадках (62,6%); метеоризмом – у 43 випадках (47,3%), стійкі та тривалі ознаки дисфункції травної системи, як один з проявів СПОН у 42 новонароджених (46,2%).

При дослідженні показників біохімічного спектру сироватки крові, які характеризують ферментативну активність ПЗ, у новонароджених дітей I групи спостереження, які мали клінічні ознаки порушень функціонального стану травної системи, порівняно з контролем, було виявлено значне зниження рівня трипсину в сироватці крові – відповідно  $368,3 \pm 17,93$  мкг/л та  $424,3 \pm 12,18$  мкг/л,  $p < 0,0001$ ; зниження рівня ліпази у сироватці крові – відповідно  $17,7 \pm 0,68$  Од/л та  $19,4 \pm 0,43$  Од/л,  $p < 0,0001$ , та достовірно нижчий рівень амілази в сироватці крові – відповідно  $8,3 \pm 0,36$  Од/л та  $24,0 \pm 0,43$  Од/л,  $p < 0,0001$ . Низька активність панкреатичних ферментів у сироватці крові свідчить за наявність зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у ПНД, що є одним з патофізіологічних механізмів розвитку харчової інтолерантності при перинатальній патології. Зниження рівня та недостатня активність панкреатичних ферментів призводить до обмеженої здатності щодо всмоктування основних харчових інгредієнтів.

Для об'єктивної оцінки ферментативної активності ПЗ у ПНД за умов перенесеної перинатальної патології проведено визначення діагностичної та прогностичної цінності показників активності амілази, ліпази, трипсину у сироватці крові за допомогою аналізу операційної характеристичної кривої. Узагальнюючи результати аналізу ROC-кривих та їх операційних характеристик, у ПНД груп спостереження в якості скринінгової моделі діагностики порушень функціонального стану ПЗ можуть бути визначені наступні зміни лабораторних показників: зниження активності амілази при пороговому значенні  $< 23,2$  Од/л (AUROC 0,924 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 98,0%, СП 86,96%), зниження активності ліпази при пороговому значенні  $< 18,4$  Од/л (AUROC 0,913 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 92,0%, СП 86,96%), зниження активності трипсину при пороговому значенні  $< 388$  мкг/г (AUROC 0,955 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 88,0%, СП 97,14%).

Копрограма ПНД в неонатальному періоді характеризувалася наявністю підвищеної кількості нейтральних жирів у 38 немовлят (74,51%) I групи спостереження порівняно з 1 дитиною (3,22%) II контрольної групи,  $p < 0,0001$ ; слизу

– 42 дітей (82,35%) та 1 дитина (3,22%) відповідно,  $p < 0,0001$ ; а також епітелію у 31 дитини (60,78%) у I дослідній групі порівняно з 2 дітьми (6,45%) II групи,  $p < 0,0001$ , що вказує на недостатність процесів секреції та травлення в кишечнику.

Згідно отриманих даних, у передчасно народжених новонароджених з перинатальною патологією, які мали клінічні ознаки порушень функціонального стану ГПС, було відмічено порівняно з контролем суттєве підвищення рівня АІАТ у копрофільтраті – відповідно  $464,61 \pm 24,502$  мкг/г та  $196,80 \pm 10,196$  мкг/г,  $p < 0,0001$ , що підтверджує порушення функції кишкового бар'єру та підвищену проникність для білків плазми крові.

У дітей I групи, порівняно з II групою, у копрофільтраті було виявлено підвищення рівня PMN-еластази – відповідно  $85,57 \pm 2,427$  нг/г та  $58,58 \pm 0,480$  нг/г,  $p < 0,0001$ , що підтверджує міграцію нейтрофілів та свідчить про підвищення кишкової проникності внаслідок активації механізмів запалення слизової оболонки кишечника. Рівень альбуміну у копрофільтраті ПНД I групи був вищим, порівняно з контрольною групою – відповідно  $49,07 \pm 2,473$  мкг/г та  $7,99 \pm 0,558$  мкг/г,  $p < 0,0001$ , що свідчить про порушення процесів пристінкового всмоктування та підтверджує підвищену проникливість кишкової стінки.

У дітей I групи, порівняно з групою контролю, у копрофільтраті було виявлено підвищення рівня ФК – відповідно  $384,22 \pm 22,778$  мкг/г та  $43,85 \pm 2,209$  мкг/г,  $p < 0,0001$ , що підтверджує наявність у кишечнику гострого нейтрофільного запалення, яке супроводжується міграцією гранулоцитів та інфільтрацією нейтрофілів внаслідок підвищення проникності слизової оболонки та незрілості імунної системи в ранньому неонатальному періоді.

Отримані дані продемонстрували зниження рівня ФЕ-1 у копрофільтраті новонароджених I групи порівняно з контрольною групою – відповідно  $106,04 \pm 5,895$  мкг/г та  $207,50 \pm 7,434$  мкг/г,  $p < 0,0001$ , що підтверджує певну недостатність зовнішньосекреторної функції ПЗ за умов перинатальної патології та МФН організму новонароджених, та при підвищенні рівня АІАТ може виступати фактором харчової інтолерантності.

Узагальнюючи результати аналізу ROC-кривих та їх операційних характеристик у передчасно народжених новонароджених груп спостереження, в якості скринінгової моделі діагностики порушень функціонального стану кишечника були визначені наступні відхилення лабораторних показників: підвищення рівня ФК при пороговому значенні  $>71$  мкг/г (AUROC 0,998 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 98,04 %, СП 100 %); рівня PMN-еластази при пороговому значенні  $>64$  нг/г (AUROC 0,948 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 92,16 %, СП 100 %); рівня АІАТ при пороговому значенні  $>331,6$  мкг/г (AUROC 0,922 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 74,51 %, СП 100 %); рівня альбуміну при пороговому значенні  $>13,9$  мкг/г (AUROC 0,999 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 100 %, СП 97,06 %); рівня ФЕ-1 при пороговому значенні  $\leq 137$  мкг/г (AUROC 0,947 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 78,43 %, СП 100 %).

Отримані дані надали підставу для удосконалення комплексу діагностики, на який отримано патент на корисну модель № 111526 від 10.11.2016 р., «Спосіб діагностики порушень функціонального стану кишечника у новонароджених дітей при перинатальній патології» (Годованець О.С., Дроник Т.А., Курик О.В.) та



Нововведення в систему охорони здоров'я України № 284/4/17 (Випуск 4) – 2018 «Спосіб діагностики порушень функціонального стану кишечника у новонароджених дітей при перинатальній патології» (Годованець О.С., Дроник Т.А., Курик О.В.).

Для вивчення особливостей функціонального стану травної системи у дітей грудного віку за умов передчасного народження, які мали в анамнезі перенесену перинатальну патологію, було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження у віці 6-7 міс. Зокрема, при народженні 7 дітей (19,44%) мали діагноз асфіксії середнього та важкого ступеню, 29 дітей (80,56%) – неонатальної енцефалопатії, 23 дітей (63,89%) – РДС. Супутня патологія була представлена: пологовою травмою у 2 дітей (5,56%), ранньою анемією недоношених – 5 дітей (13,89%), неонатальною жовтяницею – 7 дітей (19,44%), судомним синдромом – 3 дітей (8,33%); у 3 випадках (8,33%) було діагностовано внутрішньошлуночковий крововилив, у 4 випадках (11,11%) – перивентрикулярну лейкомаляцію, ПОН була діагностована у 8 дітей (22,22%).

Згідно карт розвитку дітей III групи, у динаміці катамнестичного спостереження у них були зафіксовані наступні діагнози: гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, пізній відновний період – 32 дитини (88,89%); синдром затримки психо-мовного розвитку – у 19 дітей (52,78%); синдром затримки фізичного розвитку – у 22 дітей (61,11%); гіпертензійно-гідроцефальний синдром – у 3 дітей (8,33%); патологічна неврологічна симптоматика була виявлена в 13 випадках (36,11%); залізодефіцитна анемія – у 15 дітей (41,67%); прояви atopічного дерматиту – у 8 випадках (22,2%); рахіту – у 5 дітей (13,89%); білково-енергетична недостатність – у 6 дітей (16,67%); дисплазія кульшових суглобів – у 4 дітей (11,11%); парези – у 2 дітей (5,56%). Протягом першого півріччя життя у дітей також відмічалися гострі захворювання, з приводу яких вони проходили стаціонарне лікування, а саме: ГРВІ – 11 випадків (35,48%), назофарингіт – 4 випадків (12,9%), гострий обструктивний бронхіт – 4 дітей (12,9%), бронхіоліт – 1 дитина (3,22%), кишкові інфекції – 4 дитини (12,9%). Дана категорія дітей потребувала медикаментозної терапії з приводу основного та супутніх захворювань згідно існуючих протоколів. Зокрема, відповідно показань, призначалися антибіотики, нестероїдні протизапальні та протисудомні препарати, що поряд з основною патологією підвищує ризик розвитку порушень з боку ШКТ.

При проведенні катамнестичного спостереження немовлят у всіх дітей III групи спостерігались клінічні симптоми ФГПР, а саме: погане смоктання – 6 випадків (16,67%), порушення апетиту – 13 випадків (36,11%), зригування – 14 випадків (38,89%), схильність до розріджених випорожнень – 3 випадки (8,33%), схильність до закрепів – 11 випадків (30,56%), метеоризм – 9 випадків (25,00%), кишкові кольки, які супроводжувались неспокоєм та тривалим плачем – 13 (36,11%).

За результатами дослідження копрограми дітей грудного віку (III група) виявлено підвищений вміст нейтрального жиру у 29 дітей (80,56%), кількості епітелію – у 31 дитини (86,11%) та лейкоцитів – у 12 дітей (33,33%). Макроскопічно у копрофільтраті відмічалися слиз та неперетравлені домішки їжі. Результати дослідження копрофільтрату показали суттєві відмінності, порівняно з контрольною

групою (IV група) зокрема: підвищений рівень ФК – відповідно  $269,91 \pm 10,871$  мкг/г та  $38,16 \pm 1,259$  мкг/г,  $p < 0,0001$ ; PMN-еластази –  $137,391 \pm 3,83$  нг/г та  $38,413 \pm 1,30$  нг/г,  $p < 0,0001$ ; А1АТ –  $318,04 \pm 13,72$  мкг/г та  $158,45 \pm 4,71$  мкг/г,  $p < 0,0001$  та альбуміну відповідно –  $3,13 \pm 0,151$  мкг/г та  $2,531 \pm 0,149$  мкг/г,  $p < 0,0001$ , що свідчить за наявність місцевого нейтрофільного запалення та, внаслідок цього порушення цілісності кишкового бар'єру з підвищеною проникливістю слизової оболонки кишечника. Підвищений рівень А1АТ призводить до пригнічення активності протеолітичних ферментів, що може бути причиною зниженого апетиту в дітей. Зменшення рівня ФЕ-1 відповідно  $497,48 \pm 3,676$  мкг/г та  $686,33 \pm 14,681$  мкг/г,  $p < 0,0001$  свідчить про певну недостатність зовнішньосекреторної функції ПЗ, та при підвищенні рівня А1АТ може виступати одним з факторів формування харчової інтолерантності.

Узагальнюючи результати аналізу ROC-кривих та їх операційних характеристик у дітей грудного віку в якості скринінгової моделі діагностики порушень функціонального стану кишечника можуть бути визначені наступні зміни лабораторних показників: підвищення рівня ФК при пороговому значенні  $>54,33$  мкг/г (AUROC 0,929 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 91,3%, СП 88,89%), підвищення рівня PMN-еластази при пороговому значенні  $>44$  нг/г (AUROC 0,986 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 96,15%, СП 94,44%), підвищення рівня А1АТ при пороговому значенні  $>271$  мкг/г (AUROC 0,814 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 73,08%, СП 83,33%), підвищення рівня альбуміну при пороговому значенні  $>2,9$  мкг/г (AUROC 0,771 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 58,82%, СП 88,2%), зниження рівня ФЕ-1 при пороговому значенні  $\leq 500$  мкг/г (AUROC 0,786 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 95%, СП 70,59%).

Таким чином, для своєчасного прогнозування та діагностики ФГПР, обумовлених поєднаною дисфункцією ПЗ та кишечника у дітей грудного віку за умов передчасного народження та перенесеної перинатальної патології, впродовж катамнестичного спостереження слід проводити комплексну оцінку динаміки психосоматичного розвитку, факторів ризику та ознак порушень харчової толерантності в комплексі клінічних проявів захворювань, а також, додаткове обстеження з використанням традиційних та спеціальних лабораторних методів, які дозволяють визначити основні механізми патології для призначення відповідної терапевтичної корекції.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування для вирішення актуального завдання неонатології та педіатрії – удосконалення методів діагностики, профілактики та медичної допомоги дітям раннього віку, які народилися передчасно та мають порушення функціонального стану гастроінтестинальної системи внаслідок перинатальної патології, на основі аналізу анамнестичних даних та удосконаленого комплексу клініко-лабораторної діагностики поєднаних порушень функціонального стану підшлункової залози та кишечника.

1. Високий ризик розвитку гастроінтестинальних порушень у ПНД при перинатальній патології відзначається за наявності в анамнезі у матері комплексу несприятливих факторів, серед яких найбільш значущими є: захворювання ендокринної та сечовидільної системи, хронічна гінекологічна патологія,

колонізація умовно-патогенною мікрофлорою, обтяжений акушерський анамнез, перинатальні втрати в анамнезі, гестоз, загроза переривання вагітності на різних термінах, патологія прикріплення плаценти і пуповини, передчасний розрив навколоплідних оболонок, пологорозршення шляхом кесарева розтину, у т.ч. ургентний кесарев розтин.

2.Прогностично несприятливими постнатальними факторами щодо розвитку гастроінтестинальних порушень у ПНД є: оцінка за шкалою Апгар 5 балів і нижче наприкінці 1-ї хвилини (КСШ 0,19; 95% ДІ 0,06-0,59,  $p=0,0041$ ) та 5-ї хвилини життя (КСШ 0,18; 95% ДІ 0,05-0,72,  $p=0,0149$ ), асфіксія при народженні (КСШ 0,16; 95% ДІ 0,04–0,60,  $p=0,0062$ ); РДС важкого ступеня при народженні (КСШ 7,39; 95% ДІ 2,26-24,23,  $p=0,0010$ ). Додатковими факторами, що асоціюються з розвитком зазначеної дисфункції є використання антибіотикотерапії без профілактики порушень мікробіоценозу кишечника (КСШ 6,65; 95% ДІ 1,34-32,94,  $p=0,0204$ ), зокрема, цефалоспоринів III генерації у ПНД (КСШ 9,74; 95% ДІ 1,06-84,96,  $p=0,0445$ ).

3. Клінічними симптомами, які свідчать за наявність порушень функціонального стану травної системи у ПНД при перинатальній патології в ранньому неонатальному періоді є: послаблення або відсутність смоктального рефлексу (100%), зниження толерантності до їжі (89,0%), зригування та стаз (70,3%), явища парезу кишечника із затримкою відходження меконію та перехідних випорожнень (62,6%); метеоризм (47,3%), стійкі та тривалі ознаки дисфункції травної системи у комплексі синдрому поліорганної недостатності (46,2%).

4. Параклінічними критеріями, які свідчать за порушення ферментативної активності підшлункової залози у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді є зниження у сироватці крові активності амілази  $<23,2$  Од/л, активності ліпази  $<18,4$  Од/л та активності трипсину  $<388$  мкг/г.

Лабораторними критеріями, які підтверджують наявність порушень функціонального стану кишечника у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології в неонатальному періоді, є підвищення в копрограмі кількості нейтральних жирів, слизу та епітелію. Для своєчасного прогнозування та діагностики ФГПР у передчасно народжених дітей доцільно використовувати додаткові параклінічні маркери патології, враховуючи підтверджену діагностичну цінність показників копрофільтрату: підвищення рівнів ФК  $>71$  мкг/г, РМН-еластази  $>64$  нг/г, АІАТ  $>331,6$  мкг/г, альбуміну  $>13,9$  мкг/г, зниження рівня ФЕ-1  $\leq 137$  мкг/г у копрофільтраті.

5. Поєднані порушення функціонального стану ГС у дітей мають пролонгований характер та зберігаються у грудному віці. Клінічні ознаки ФГПР відмічаються при гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС (88,89%) із затримкою фізичного (61,11%), психо-мовного розвитку (52,78%); при залізодефіцитній анемії (41,67%); атопічному дерматиті (22,2%); білково-енергетичній недостатності (16,67%) та рахіті (13,89%).

Характерними клінічними симптомами формування ФГПР у немовлячому віці є: зригування (38,89%), порушення апетиту (36,11%), метеоризм (25,0%), кишкові кольки, які супроводжуються неспокоєм та тривалим плачем (36,11%), схильність

до закрєпів (30,56%), погане смоктання (16,67%), схильність до розріджених випорожнень (8,33%).

Лабораторними маркерами, які підтверджують наявність поєднаної дисфункції підшлункової залози та кишечника у дітей грудного віку є: підвищення рівнів ФК >54,33 мкг/г, РМН-еластази >44 нг/г, АІАТ >271 мкг/г, альбуміну >2,9 мкг/г, зниження рівня ФЕ-1  $\leq$ 500 мкг/г за результатами дослідження копрофільтрату.

6. Алгоритм прогнозування та своєчасної діагностики ФГР у ПНД в період катamnестичного спостереження та реабілітації повинен передбачати своєчасний аналіз екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології, перебігу вагітності та пологів у матері, особливостей формування адаптації дитини в неонатальному періоді з урахуванням комплексної оцінки клініко-лабораторних показників у гострому періоді захворювань, а також результати подальшого динамічного розвитку, враховуючи перенесені захворювання впродовж першого півріччя життя із призначенням комплексного обстеження за наявності перших клінічних ознак травної дисфункції.

На основі отриманих даних запропоновано «Алгоритм прогнозування та діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у ПНД на першому півріччі життя».

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Своєчасне прогнозування розвитку ФГР у передчасно народжених дітей, які мають в анамнезі перинатальну патологію, під час катamnестичного спостереження впродовж першого півріччя життя потребує комплексного підходу з аналізом факторів ризику у матері (захворювання ендокринної та сечовидільної системи, хронічна гінекологічна патологія, колонізація умовно-патогенною мікрофлорою, обтяжений акушерський анамнез, перинатальні втрати в анамнезі, гестоз, загроза переривання вагітності на різних термінах, патологія прикріплення плаценти і пуповини, передчасний розрив навколоплідних оболонок, пологорозрішення шляхом кесарева розтину) та характером формування ранньої неонатальної адаптації (оцінка за шкалою Апгар 5 балів і нижче наприкінці 1-ї та 5-ї хвилини життя, асфіксія при народженні, РДС важкого ступеня, використання комплексної антибіотикотерапії без профілактики порушень мікробіоценозу кишечника).

2. Доцільно враховувати, що клінічними ознаками, які свідчать за наявність ФГР при перинатальній патології у дітей при передчасному народженні в неонатальному періоді є: послаблення або відсутність смоктального рефлексу, зниження толерантності до їжі, зригування та стаз, явища парезу кишечника із затримкою відходження меконію та перехідних випорожнень, метеоризм. При тяжких формах перинатальної патології дисфункція травної системи є одним із проявів поліорганної недостатності.

3. При виявленні у новонароджених в комплексі ознак перинатальної патології вище зазначених клінічних симптомів, окрім загальноприйнятих методів параклінічного обстеження, для підтвердження ймовірності поєднаної травної дисфункції визначити показники ферментативної активності підшлункової залози та показники копрофільтрату.

- Діагностичними маркерами недостатності функціональної активності підшлункової залози є зниження у сироватці крові показників: амілази  $<23,2$  Од/л, ліпази  $<18,4$  Од/л та трипсину  $<388$  мкг/г.

- Діагностичними критеріями, що підтверджують наявність порушень функціонального стану кишечника є зміни показників копрофільтрату: підвищення рівнів ФК  $>71$  мкг/г, РМN-еластази  $>64$  нг/г, А1АТ  $>331,6$  мкг/г, альбуміну  $>13,9$  мкг/г та зниження рівня ФЕ-1  $\leq 137$  мкг/г.

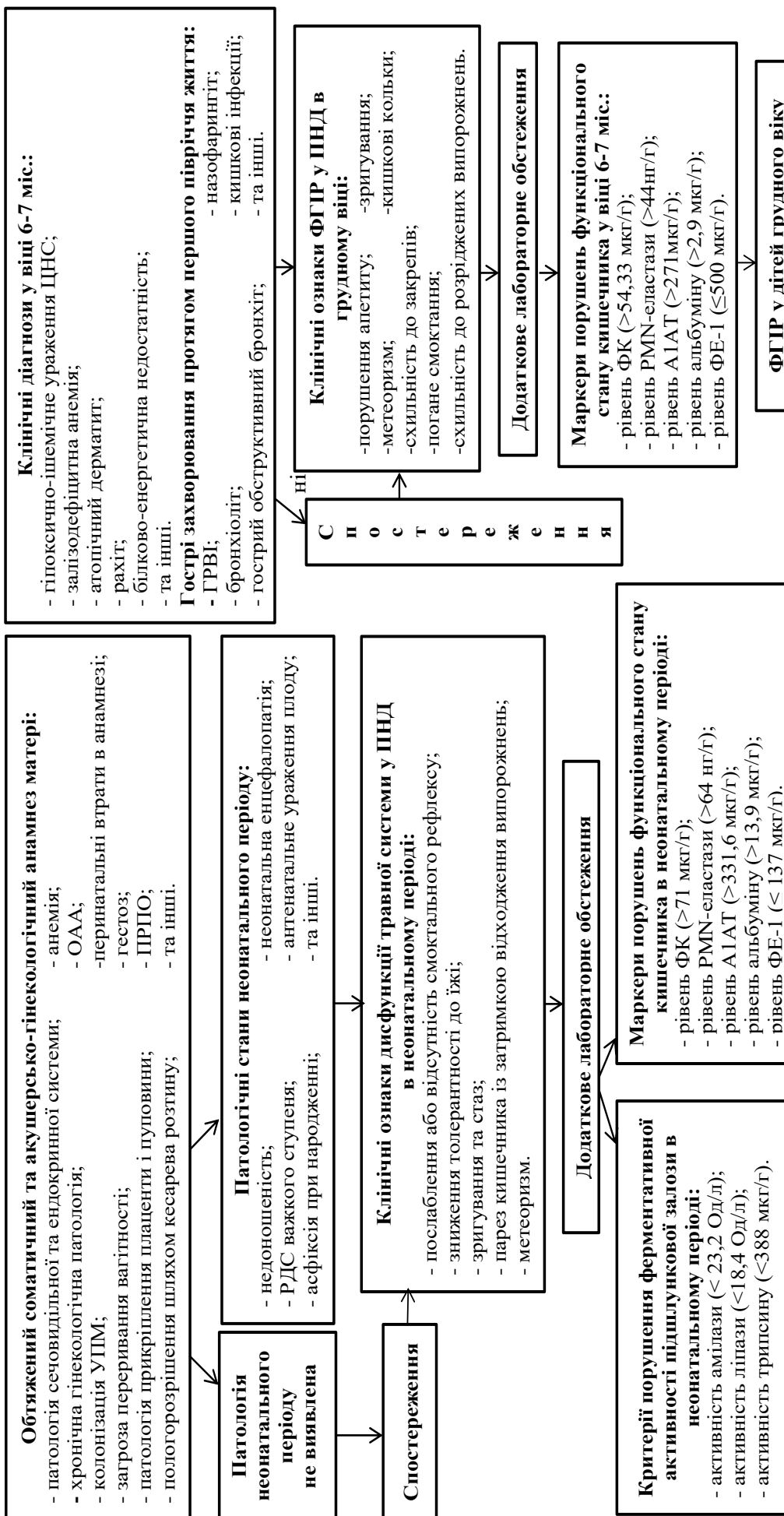
4. При збереженні клінічних ознак порушень функціонального стану травної системи у дітей грудного віку, які народились передчасно та перенесли різні форми перинатальної патології, необхідно проводити динамічне катамнестичне спостереження із залученням спеціалістів гастроентерологів для своєчасного проведення комплексного поглибленого клініко-лабораторного обстеження.

Клінічними ознаками, які підтверджують збереження ознак харчової дисфункції у дітей грудного віку, які народились передчасно, є: зригування, порушення апетиту, метеоризм, кишкові кольки, що супроводжуються неспокоєм та тривалим плачем, схильність до закріпів, погане смоктання, схильність до розріджених випорожнень.

Додатковими лабораторними критеріями ФГІР у дітей першого півріччя життя є підвищення у копрофільтраті рівнів ФК  $>54,33$  мкг/г, РМN-еластази  $>44$  нг/г, А1АТ  $>271$  мкг/г, альбуміну  $>2,9$  мкг/г при зниженні рівня ФЕ-1  $\leq 500$  мкг/г.

# Алгоритм прогнозування та діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у ПНД

## на першому півріччі життя



### СПИСОК ПРАЦЬ, У ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Hodovanets Yu, **Dronyk T.** Clinical and paraclinical features and pathophysiological mechanisms of digestive system disorders in premature infants with perinatal pathology Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine, 2023; 13(3(49): 36-43. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5) [10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5) (Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку). (Індексується у наукометричній базі Scopus, Q4).
2. **Дроник Т.А.**, Годованець Ю.Д. Особливості екзокринної функції підшлункової залози у передчасно народжених дітей при перинатальній патології. [Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії](#). 2023; 4 (84): 35-41. doi: [10.31718/2077-1096.23.4.35](https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.35) (Здобувач проводила пошук літератури, забір матеріалу, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку). (Фахове видання України).
3. **Дроник Т.А.**, Годованець Ю.Д. Клініко-параклінічні аспекти порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку. Клінічна та експериментальна патологія. 2024. 2: 27-33. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.05> (Здобувач проводила пошук літератури, забір матеріалу, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку). (Фахове видання України).
4. **Дроник Т.А.** Порушення системи травлення передчасно народжених дітей при перинатальній патології: фактори ризику, чутливість та специфічність лабораторних показників. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024; 14(3(53): 48–55. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.7> (Індексується у наукометричній базі Scopus, Q4).
5. Годованець Ю.Д., Бабінцева А.Г., **Дроник Т.А.**, Лопашук Н.І., Фрунза А.В. Система вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту організму у новонароджених дітей за умов пологового стресу. In. Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine: collective monograph. Lublin: Izdevnieciba “Baltia Publishing”; 2017. p.48-65. (Здобувач проводила пошук літератури, забір матеріалу, аналіз даних). (Міжнародна монографія).

### НАУКОВІ ПРАЦІ, ЩО ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

6. Годованець О.С., **Дроник Т.А.**, Курик О.В. Аспекти катамнестичного спостереження та реабілітації дітей з гастроінтестинальними порушеннями внаслідок перинатальної патології. В: Матеріали 96-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2015 Лют 16, 18, 23; Чернівці. Чернівці; 2015, с. 198. (Здобувач проводила забір матеріалу, аналіз даних та статистичну обробку, написання тез).
7. Перижняк А.І., Годованець О.С., Макарова О.В., **Дроник Т.А.** Маркери гіпоксичного пошкодження організму новонароджених при перинатальній патології. В: Матеріали 96-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2015 Лют 16, 18, 23; Чернівці.

- Чернівці; 2015, с. 206. (Здобувач проводила забір матеріалу, аналіз даних та статистичну обробку, написання тез).
8. **Дроник Т.А.** Особливості катамнестичного спостереження дітей раннього віку, які перенесли перинатальну патологію в неонатальному періоді. В: Матеріали II Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО; 2015 Квіт. 8-10; Чернівці. Хист. 2015; 17: 283.
  9. **Дроник Т.А.** Маркери порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку. В: Тези наукових робіт. Асоціація неонатологів України. Конференція молодих вчених України. “Перинатальна медицина”. 24 Квіт. 2015; Київ. Київ; 2015: 12-13.
  10. **Дроник Т.А.** Особливості перебігу антенатального та перинатального періоду у дітей з функціональними гастроентерологічними порушеннями. In: International Journal Of Pediatrics Obstetrics and Gynecology. Матеріали XI Конгресу педіатрів України “Актуальні проблеми педіатрії” (7-9 жовтня 2015 року). Київ. 2015; 8 (1): 29.
  11. **Hodovanets Yu.D., Znamenskaya T.K., Godovanets O.S., Kuryk E.V., Dronyk T.A., Yurkiv O.I.** The use of specialized formulas for preterm newborns with congenital developmental defecns of the digestive tract. In: 1<sup>st</sup> Congress of joint European Neonatal Societies – jENS (Матеріали I Конгресу Європейських неонатальних товариств); 2015 Sept 16<sup>th</sup>-20<sup>th</sup>; Budapest. Budapest, Hungary; 2015, 497: p.181. (Здобувач проводила забір матеріалу, аналіз даних).
  12. **Дроник Т.А.** Принципи катамнестичного спостереження дітей раннього віку з гастроентерологічними порушеннями внаслідок перинатальної патології. В: Матеріали 97-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу персоналу вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”; 2016 Лют 15, 17, 22; Чернівці. Чернівці; 2016: 225.
  13. **Дроник Т.А.** Клінічні особливості порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у дітей грудного віку, які мають в анамнезі перинатальну патологію. В: Матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО “Пріоритети та перспективи молодіжної роботи”; 2016 Кві 6-8; Чернівці. Хист. 2016; 18: 404.
  14. **Дроник Т.А.** Катамнестичне спостереження: клінічні маркери гастроентерологічних порушень у дітей грудного віку, які перенесли перинатальну патологію. В: Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Матеріали конференції молодих вчених України “Перинатальна медицина”, 21 квітня 2016 року. 2016; 2(20): 121.
  15. **Годованець О.С., Дроник Т.А., Курик О.В.** Актуальність та перспективи впровадження системи катамнестичного спостереження та реабілітації дітей з наслідками перинатальної патології: аспекти гастроентерології. В: Матеріали 98-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет»; 2017 Лют 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці; 2017: 242. (Здобувач проводила забір матеріалу, аналіз даних та статистичну обробку, написання тез).



16. **Дроник Т.А.** Клінічні маркери порушень функціонального стану травної системи у дітей грудного віку за умов перенесеної перинатальної патології. В: Матеріали 98-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”; 2017 Лют 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці; 2017: 243.
17. **Дроник Т.А.** Особливості перебігу функціональних гастроінтестинальних розладів у новонароджених дітей, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали IV міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених “Інновації та перспективи сучасної медицини”, ВІМСО. 2017 Кві 5-7; Чернівці. Хист. 2017; 19: 270.
18. **Дроник Т.А.** Результати досліджень новонароджених груп ризику з порушеннями функціонального стану гастроінтестинальної системи при перинатальній патології. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020: 289-290.
19. **Дроник Т.А.** Результати катамністичного спостереження дітей з наслідками перинатальної патології. В: Матеріали підсумкової 102-ї наук.-практ. конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 289.
20. **Дроник Т.А.** Основні клінічні прояви функціональних гастроінтестинальних розладів у передчасно народжених новонароджених, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали I Наук.-практ. конференції з міжнар. участю “Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти”; 2021 Жов 19-20; Львів. Львів; 2021, с. 13.
21. **Дроник Т.А.** Порушення функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей при перинатальній патології: фактори ризику, клінічна характеристика та сучасні можливості лабораторної діагностики. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції з міжнар. участю “Педіатричні здобутки сьогодення”, присвяченій 130-річчю кафедри педіатрії в м. Харкові; 2022 Січ 13-14; Харків. Харків; 2022, с. 32-4.
22. **Dronyk T.A.** Clinical markers of gastroenterological disorders in newborns who have undergone perinatal pathology. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці; 2022, с. 300.
23. **Dronyk T.A.** Fecal calprotectin as a diagnostic marker of inflammatory process in the intestinal mucosa in preterm infants with perinatal pathology. В: Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці; 2023, с.280-281.
24. **Dronyk T.A.** Prospects of laboratory diagnostics of functional intestinal disorders in premature infants. В: Матеріали підсумкової 105-ї практич. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці; 2024, с.290.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:

25. Годованець О.С., Дроник Т.А., Курик О.В. Вищий державний медичний заклад України “Буковинський державний медичний університет”, патентовласник. Спосіб діагностики порушень функціонального стану кишечника у новонароджених дітей при перинатальній патології. Патент України № 111526. 2016 Лист 10. (Здобувчем проведений інформаційно-патентний пошук, клінічні дослідження, аналіз й узагальнення отриманих результатів, підготовка та подання до кваліфікаційної експертизи).
26. Годованець О.С., Дроник Т.А., Курик О.В. Спосіб діагностики порушень функціонального стану кишечника у новонароджених дітей при перинатальній патології. Реєстр галузевих нововведень. Київ, МОЗ України, 2017. Реєстраційний № 284/4/17 (Випуск 4)– 2018. (Здобувчем проведений інформаційно-патентний пошук, клінічні дослідження, аналіз й узагальнення отриманих результатів).

### АНОТАЦІЯ

**Дроник Т.А. Оптимізація катамнестичного спостереження та реабілітації дітей раннього віку з гастроінтестинальними порушеннями внаслідок перинатальної патології.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 2025.

У науковій роботі поглиблено уявлення щодо факторів ризику, причин та механізмів розвитку порушень функціонального стану травної системи у передчасно народжених дітей при перинатальній патології, які мають пролонгований характер і зберігаються у грудному віці, з урахуванням анамнезу, особливостей перебігу гестаційного періоду та пологів у матері, даних динамічного спостереження та комплексного клініко-лабораторного обстеження дітей у віці перших 6 місяців життя.

Вивчено і показано діагностичну цінність комплексу клінічних та лабораторних маркерів для виявлення поєднаних порушень функціонального стану підшлункової залози та кишечника за наявності гастроінтестинальної дисфункції при перинатальній патології за умов передчасного народження. Обґрунтовано доцільність використання переліку лабораторних досліджень у дітей з урахуванням високого рівня чутливості та специфічності показників активності амілази, ліпази та трипсину у сироватці крові, а також рівнів альфа-1-антитрипсину, альбуміну, фекального кальпротектину, PMN-еластази та фекальної еластази-1 у копрофільтраті. Проведено комплексне дослідження процесів всмоктування, моторно-евакуаційної функції та запалення кишечника у передчасно народжених дітей у зіставленні з функціональним станом підшлункової залози у неонатальному періоді, що надає змогу визначити групу ризику щодо пролонгованих порушень функціонального стану травної системи за наявності перенесеної перинатальної патології. Запропоновано алгоритм прогнозування та діагностики функціональних

порушень травної системи у передчасно народжених дітей в періоді катамнетичного спостереження.

**Ключові слова:** новонароджені, передчасно народжені діти, діти грудного віку, система травлення, підшлункова залоза, кишечник, порушення харчової толерантності.

## SUMMARY

**Dronyk T.A. Optimization of catamnetic observation and rehabilitation of young children with gastrointestinal disorders due to perinatal pathology.** – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation on the receipt of scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 228 – Pediatrics (22 "Health Care") – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2025.

The thesis provides a theoretical rationale for the need to improve medical care for infants who were born prematurely and have a functional state of the digestive system as a result of perinatal pathology, by timely identification of risk groups in the neonatal period, taking into account the data of the somatic history, features of the course of the gestational period and childbirth in the mother, as well as, carrying out an additional set of clinical and laboratory diagnostics to detect the combined dysfunction of the pancreas and intestines.

The diagnostic value of a complex of clinical and laboratory markers for detecting combined disorders of the functional state of the pancreas and intestines in the presence of gastrointestinal dysfunction in perinatal pathology in conditions of premature birth was studied and shown. The expediency of using a list of laboratory tests in children is substantiated, taking into account the high level of sensitivity and specificity of amylase, lipase, and trypsin activity indicators in blood serum, as well as the levels of alpha-1-antitrypsin, albumin, fecal calprotectin, PMN-elastase, and fecal elastase-1 in coprofiltrate. A comprehensive study of the processes of absorption, motor-evacuation function and intestinal inflammation in prematurely born children was carried out in comparison with the functional state of the pancreas in the neonatal period, which makes it possible to determine the risk group for prolonged violations of the functional state of the digestive system in the presence of transferred perinatal pathology. An algorithm for forecasting and diagnosing functional disorders of the digestive system in prematurely born children during the period of catamnetic observation is proposed.

The application of the proposed clinical and paraclinical diagnostic complex in the program of catamnetic observation of prematurely born children who have the consequences of perinatal pathology, makes it possible to increase the effectiveness of forecasting and timely detection of functional gastrointestinal disorders for prescribing appropriate therapeutic correction and nutritional recommendations. Use of additional laboratory research methods (amylase, lipase, trypsin activity in blood serum; levels of PK, PMN-elastase, A1AT, albumin, FE-1 in coprofiltrate) allows to increase the effectiveness of the diagnosis of eating dysfunction, with the explanation of the mechanisms of its development in a specific clinical situation, thereby clarifying the

diagnosis, timely appointment of treatment and creation of an individual monitoring program.

**Key words:** children, newborns, infants, preterm infants, digestive system, pancreas, intestine, feeding intolerance, diagnostics, diagnosis, prognosis, trypsin, amylase, lipase, alpha -1-antitrypsin; PMN-elastase; albumin; fecal calprotectin; fecal elastase-1.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

A1AT – альфа-1-антитрипсин

ГІС – гастроінтестинальна система

КСШ – коефіцієнт співвідношення шансів

КМУ – комунальна медична установа

МФН – морфо-функціональна незрілість

ПЗ – підшлункова залоза

ПНД – передчасно народжені діти

РДС – респіраторний дистрес синдром

СП – специфічність

СПОН – синдром поліорганної недостатності

ФГР – функціональні гастроінтестинальні розлади

ФЕ-1 – фекальна еластаза-1

ФК – фекальний кальпротектин

ЧТ – чутливість

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

95% ДІ – 95% довірчий інтервал

AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою