

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ДРОНИК ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

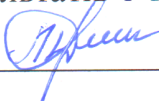
**ОПТИМІЗАЦІЯ КАТАМНЕСТИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА
РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З
ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ВНАСЛІДОК
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

14.01.10 – Педіатрія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ Т.А. Дроник

Науковий керівник – **Годованець Юлія Дмитрівна**, доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2025

АНОТАЦІЯ

Дроник Т.А. Оптимізація катamnестичного 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 (22 – Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці, 2025.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці, 2025.

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування необхідності удосконалення медичної допомоги дітям грудного віку, які народилися передчасно та мають порушення функціонального стану системи травлення внаслідок перенесеної перинатальної патології, шляхом своєчасного виявлення груп ризику в неонатальному періоді з урахуванням даних соматичного анамнезу, особливостей перебігу гестаційного періоду та пологів у матері, а також, проведення додаткового комплексу клініко-лабораторної діагностики для виявлення поєднаної дисфункції підшлункової залози та кишечника.

Прогностично значимими несприятливими антенатальними факторами щодо розвитку поєднаних порушень функціонального стану підшлункової залози та кишечника у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології в періоді новонародженості є наявність у матері: патології ендокринної ($p=0,0143$, КСШ 2,54; 95 % ДІ 1,20-5,35) та сечовидільної системи ($p=0,0451$, КСШ 2,00; 95 % ДІ 1,02-3,94); хронічна гінекологічна патологія ($p=0,0372$, КСШ 2,07; 95 % ДІ 1,04-4,09); колонізація умовно-патогенною мікрофлорою ($p<0,0001$, КСШ 5,17; 95 % ДІ 2,45-10,92), обтяжений акушерський анамнез ($p=0,0034$, КСШ 2,85; 95 % ДІ 1,41-5,76), зокрема перинатальні втрати ($p=0,0090$, КСШ 3,16; 95 % ДІ 1,33-7,51), гестоз

($p=0,0173$, КСШ 3,22; 95 % ДІ 1,23-8,43), загроза переривання вагітності на різних термінах ($p=0,0216$, КСШ 6,50; 95 % ДІ 1,32- 32,10), патологія прикріплення плаценти і пуповини ($p=0,0017$, КСШ 5,89; 95 % ДІ 1,94-17,86), передчасний розрив навколоплідних оболонок ($p=0,0483$, КСШ 5,06; 95 % ДІ 1,02-25,30), пологорозрішення шляхом кесарева розтину ($p=0,0371$, КСШ 0,48; 95 % ДІ 0,25-0,96).

Показано статистично значимі асоціації щодо формування дисфункції травної системи у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології з оцінкою за шкалою Апгар менше 5 балів наприкінці 1-ї хвилини ($p=0,0041$, КСШ 0,19; 95% ДІ 0,06-0,59) та 5-ї хвилини життя ($p<0,0001$, КСШ 0,04; 95% ДІ 0,01-0,18), діагнозом асфіксії при народженні ($p=0,0062$; КСШ 0,16; 95% ДІ 0,04–0,60), респіраторним дистрес-синдромом важкого ступеня ($p=0,0010$, КСШ 7,39; 95% ДІ 2,26-24,23).

Постнатальними факторами ризику у передчасно народжених дітей при перинатальній патології щодо високого ризику розвитку порушень функції травного тракту є: використання комплексної антибіотикотерапії без належної профілактики порушень мікробіоценозу кишечника ($p_{IA-IB}=0,0204$, КСШ 6,65; 95 % ДІ 1,34-32,94; $p_{IB-IC}=0,0432$, КСШ 5,27; 95 % ДІ 1,05-24,41), зокрема, цефалоспоринів III генерації у ПНД ($p_{IA-IC}=0,0445$, КСШ 9,74; 95 % ДІ 1,06-84,96).

Клінічні симптоми, які потребують уваги та свідчать за наявність поєднаної дисфункції системи травлення при перинатальній патології 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, як один з проявів синдрому поліорганної недостатності (46,2%).

Встановлено, що наявність порушень функціонального стану кишечника у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології в неонатальному періоді підтверджується певними змінами комплексу

лабораторних показників. Біомаркерами поєднаної дисфункції травної системи є критерії зниження ферментативної активності підшлункової залози за даними біохімічного аналізу крові (рівнів амілази, ліпази та трипсину) та зміни показників копрофільтрату (підвищення рівнів альбуміну, альфа-1-антитрипсину, PMN-еластази, фекального кальпротектину та зниження рівня фекальної еластази-1).

Враховуючи чутливість та специфічність тестів, визначено найбільш значущі діагностичні тести щодо встановлення порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей в неонатальному періоді. Встановлено, що дисфункція підшлункової залози діагностується за наявності у сироватці крові зниження активності амілази <23,2 Од/л (AUROC 0,924 при $p < 0,0001$; ЧТ 98,0%, СП 86,96%); ліпази <18,4 Од/л (AUROC 0,913 при $p < 0,0001$; ЧТ 92,0%, СП 86,96%); трипсину <388 мкг/г (AUROC 0,955 при $p < 0,0001$; ЧТ 88,0%, СП 97,14%).

Ознаками порушень функціонального стану кишечника у передчасно народжених дітей при перинатальній патології є: підвищення рівнів фекального кальпротектину >71 мкг/г (AUROC 0,998 при $p < 0,0001$; ЧТ 98,04%, СП 100,0%); альбуміну >13,9 мкг/г (AUROC 0,999 при $p < 0,0001$; ЧТ 100,0%, СП 97,06%); PMN-еластази >64 нг/г (AUROC 0,948 при $p < 0,0001$; ЧТ 92,16%, СП 100,0%); альфа-1-антитрипсину >331,6 мкг/г (AUROC 0,922 при $p < 0,0001$; ЧТ 74,51%, СП 100,0%); при зниженні рівня фекальної еластази-1 ≤ 137 мкг/г (AUROC 0,947 при $p < 0,0001$; ЧТ 78,43%, СП 100,0%).

Вивчення особливостей розвитку дітей на першому півріччі життя, які мали ознаки тривалих порушень функціонального стану травної системи за умов перенесеної перинатальної патології, виявило певні відхилення у розвитку та соматичному статусі, а саме: гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (88,89%), що супроводжувалося синдромом затримки фізичного (61,11%) та психо-мовного розвитку (52,78%), неврологічною симптоматикою (36,11%); залізодефіцитну анемію (41,67%); atopічний

дерматит (22,2%); білково-енергетичну недостатність (16,67%) та рахіт (13,89%).

Згідно даних катамнестичного спостереження, немовлята перенесли гострі захворювання на першому півріччі життя, у тому числі: ГРВІ (35,48%), назофарингіт (12,9%), гострий обструктивний бронхіт (12,9%), бронхіоліт (3,22%), кишкові інфекції (12,9%).

Клінічними ознаками порушень функціонального стану системи травлення у дітей грудного віку є: зригування (38,89%); порушення апетиту (36,11%); метеоризм (25,00%), кишкові кольки, які супроводжуються неспокоєм та тривалим плачем (36,11%); схильність до закрепів (30,56%); погане смоктання (16,67%); схильність до розріджених випорожнень (8,33%).

Параклінічними маркерами поєднаних порушень травної системи у дітей грудного віку за даними дослідження копрофільтрату є: підвищення рівнів фекального кальпротектину $>54,33$ мкг/г (AUROC 0,929 при $p < 0,0001$; ЧТ 91,3%, СП 88,89%); PMN-еластази >44 нг/г (AUROC 0,986 при $p < 0,0001$; ЧТ 96,15%, СП 94,44%); альфа-1-антитрипсину >271 мкг/г (AUROC 0,814 при $p < 0,0001$; ЧТ 73,08%, СП 83,33%); альбуміну $>2,9$ мкг/г (AUROC 0,771 при $p < 0,0001$; ЧТ 58,82%, СП 88,2%); зниження рівня фекальної еластази-1 ≤ 500 мкг/г (AUROC 0,786 при $p < 0,0001$; ЧТ 95%, СП 70,59%).

Застосування запропонованого клініко-параклінічного діагностичного комплексу у програмі катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей, які мають наслідки перинатальної патології, надає змогу підвищити ефективність прогнозування та своєчасного виявлення функціональних гастроінтестинальних розладів для призначення відповідної терапевтичної корекції та рекомендацій по харчуванню. Використання додаткових лабораторних методів дослідження (активності амілази, ліпази, трипсину в сироватці крові; рівнів фекального кальпротектину, PMN-еластази, альфа-1-антитрипсину, альбуміну, фекальної еластази-1 у копрофільтраті) дозволяє підвищити ефективність діагностики харчової дисфункції, із поясненням механізмів її розвитку у конкретній клінічній

ситуації, тим самим для уточнення діагнозу, своєчасного призначення лікування та створення індивідуальної програми спостереження.

Ключові слова: діти, новонароджені, немовлята, передчасне народження, діти грудного віку, система травлення, підшлункова залоза, кишечник, порушення харчової толерантності, діагностика, прогнозування, трипсин, амілаза, ліпаза, альфа-1-антитрипсин, PMN-еластаза, альбумін, фекальний кальпротектин, фекальна еластаза-1.

ABSTRACT

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 14.01.10 – Pediatrics (22 – Health Care) – Bukovinian State Medical University Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2025.

Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 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.

Prognostically significant unfavorable antenatal factors regarding the development of combined disorders of the functional state of the pancreas and intestines in prematurely born children under the conditions of perinatal pathology in the newborn period are the presence in the mother of: endocrine pathology ($p=0,0143$, OR 2,54; 95 % CI 1,20-5,35) and urinary system ($p=0,0451$, OR 2,00; 95 % CI 1,02-3,94); chronic gynecological pathology ($p=0,0372$, OR 2,07; 95% CI 1,04-4,09); contamination by opportunistic microflora ($p<0,0001$, OR 5,17; 95% CI 2,45-10,92), complicated obstetric history ($p=0,0034$, OR 2,85; 95% CI 1,41 - 5,76), in particular, perinatal losses ($p=0,0090$, OR 3,16; 95% CI 1,33-7,51), preeclampsia ($p=0,0173$, CI 3,22; 95% CI 1,23-8,43), threat of termination of pregnancy at different dates ($p=0,0216$, OR 6,50; 95 % CI 1,32- 32,10), pathology of attachment of the placenta and umbilical cord ($p=0,0017$, OR 5,89; 95 % CI 1,94-17,86), premature rupture of the amniotic membranes ($p=0,0483$, OR 5,06; 95

% ДИ 1,02-25,30), delivery by caesarean section ($p=0,0371$, OR 0,48; 95 % CI 0,25-0,96).

Statistically significant associations were shown regarding the formation of digestive system dysfunction in prematurely born children under the conditions of perinatal pathology with an Apgar score of less than 5 points at the end of the 1st minute ($p=0,0041$, OR 0,19; 95% CI 0,06-0,59) and the 5th minute of life ($p<0,0001$, OR 0,04; 95% CI 0,01-0,18), diagnosis of asphyxia at birth $p=0,0062$; OR 0,16; 95% CI 0,04–0,60), severe respiratory distress syndrome ($p=0,0010$, OR 7,39; 95% CI 2,26-24,23).

Postnatal risk factors in premature children with perinatal pathology regarding the high risk of developing disorders of the digestive tract are: the use of complex antibiotic therapy without proper prevention of intestinal microbiocenosis disorders ($p_{IA-IB}=0,0204$, OR 6,65; 95 % CI 1,34-32,94; $p_{IB-IC}=0,0432$, OR 5,27; 95 % CI 1,05-24,41), in particular, cephalosporins of the III generation in preterm infants ($p_{IA-IC}=0,0445$, OR 9,74; 95 % CI 1,06-84,96).

Clinical symptoms that require attention and indicate the presence of combined dysfunction of the digestive system in perinatal pathology are: weakening or absence of the sucking reflex (100%), decreased tolerance to food (89,0%), vomiting and stasis (70,3%), phenomena of intestinal paresis with delayed meconium discharge and transitory bowel movements (62,6%); flatulence (47,3%), persistent and long-lasting signs of dysfunction of the digestive system, as one of the manifestations of multiorgan incompatibility syndrome (46,2%).

It has been established that the presence of a functional bowel disorder in prematurely born children under the conditions of perinatal pathology in the neonatal period is confirmed by certain changes in a complex of laboratory indicators. Biomarkers of the combined dysfunction of the digestive system are a criterion for a decrease in the enzymatic activity of the pancreas for a given biochemical blood analysis (amylase, lipase, and trypsin levels) and changes in coprofiltrate indicators (an increase in the level of albumin, A1AT, PMN-elastase, calprotectin, and a decrease in the level of FE-1).

Taking into account the sensitivity and specificity of the tests, the most significant diagnostic tests for establishing disorders of the functional state of the gastrointestinal system in premature children in the neonatal period have been determined. It was established that pancreatic dysfunction is diagnosed for the presence of a decrease in amylase activity in blood serum $<23,2$ U/l (AUROC 0,924 at $p<0,0001$; SN 98,0%, SP 86,96%); lipase $<18,4$ U/l. (AUROC 0,913 at $p<0,0001$; SN 92,0%, SP 86,96%); trypsin <388 $\mu\text{g/g}$ (AUROC 0,955 at $p<0,0001$; SN 88,0%, SP 97,14%).

Signs of disturbances in the functional state of the intestine in premature children with perinatal pathology are: increased levels of FC >71 $\mu\text{g/g}$ (AUROC 0,998 at $p<0,0001$; SN 98,04%, SP 100,0%); albumin $>13,9$ $\mu\text{g/g}$ (AUROC 0,999 at $p<0,0001$; SN 100,0%, SP 97,06%); PMN-elastase >64 ng/g (AUROC 0,948 at $p<0,0001$; SN 92,16%, SP 100,0%); A1AT $>331,6$ $\mu\text{g/g}$ (AUROC 0,922 at $p<0,0001$; SN 74,51%, SP 100,0%); with a decrease in the level of FE-1 ≤ 137 $\mu\text{g/g}$ (AUROC 0,947 at $p<0,0001$; SN 78,43%, SP 100,0%).

The study of the characteristics of the development of children in the first six months of life, who had signs of long-term damage to the functional state of the digestive system under the conditions of transferred perinatal pathology, certain deviations in development and somatic status, namely: hypoxic-ischemic damage of the central nervous system (88,89%), which was accompanied by a syndrome of delayed physical (61,11%) and psycho-linguistic development (52,78%), neurological symptoms (36,11%); iron deficiency anemia (41,67%); atopic dermatitis (22,2%); protein energy deficiency (16,67%) and rickets (13,89%).

According to the data of the catamnestic observation, the babies suffered acute diseases in the first six months of life, including: SARS (35,48%), nasopharyngitis (12,9%), acute obstructive bronchitis (12,9%), bronchiolitis (3,22%), intestinal infections (12,9%).

Clinical signs of disorders of the functional state of the digestive system in infants are: regurgitation (38,89%); appetite disturbance (36,11%); flatulence (25,00%), intestinal colic, which is accompanied by restlessness and prolonged

crying (36,11%); tendency to constipation (30,56%); poor sucking (16,67%); tendency to loose stools (8,33%).

Paraclinical markers of combined disorders of the digestive system in infants according to the coprofiltrate study are: increased levels of FC $>54,33 \mu\text{g/g}$ (AUROC 0,929 at $p<0,0001$; SN 91,3%, SP 88,89%); PMN-elastase $>44 \text{ ng/g}$ (AUROC 0,986 at $p<0,0001$; SN 96,15%, SP 94,44%); A1AT $>271 \mu\text{g/g}$ (AUROC 0,814 at $p<0,0001$; SN 73,08%, SP 83,33%); albumin $>2.9 \mu\text{g/g}$ (AUROC 0,771 at $p<0,0001$; SN 58,82%, SP 88,2%); decrease in the level of FE-1 $\leq 500 \mu\text{g/g}$ (AUROC 0,786 at $p<0,0001$; SN 95%, SP 70,59%).

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.

**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)
2. **Дроник ТА**, Годованець ЮД. Особливості екзокринної функції підшлункової залози у передчасно народжених дітей при перинатальній патології. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023;23(4):35-41. doi: [10.31718/2077-1096.23.4.35](https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.35)
3. **Дроник ТА**, Годованець ЮД. Клініко-параклінічні аспекти порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2024;23(2):27-33. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.05>
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>
5. Годованець ЮД, Бабінцева АГ, **Дроник ТА**, Лопашук НІ, Фрунза АВ. 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.

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

6. Годованець ОС, **Дроник ТА**, Курик ОВ. 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.
7. Перижняк АІ, Годованець ОС, Макарова ОВ, **Дроник ТА**. 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.
8. **Дроник ТА**. 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 ТА**. Маркери порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку. В: Матеріали конф. молодих вчених України. Перинатальна медицина; 2015 Кві 24; Київ. Київ; 2015, с.12-13.
10. **Дроник ТА**. Особливості перебігу антенатального та перинатального періоду у дітей з функціональними гастроентерологічними порушеннями. In: Матеріали XI Конгресу педіатрів України Актуальні проблеми педіатрії; 2015 Жов 7-9; Київ. International Journal Of Pediatrics Obstetrics and Gynecology. 2015;8(1):29.
11. **Hodovanets YuD, Znamenskaya TK, Godovanets OS, Kuryk EV, Dronyk TA, Yurkiv OI**. The use of specialized formulas for preterm newborns with congenial developmental defecns of the digestive tract. In: 1st Congress of joint European Neonatal Societies – jENS (Матеріали I Конгресу Європейських неонатальних товариств); 2015 Sept 16th-20th; Budapest. Budapest, Hungary; 2015, 497: p.181.

12. **Дроник Т.А.** Принципи катamnестичного спостереження дітей раннього віку з гастроентерологічними порушеннями внаслідок перинатальної патології. В: Матеріали 97-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”; 2016 Лют 15, 17, 22; Чернівці. Чернівці; 2016; с.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.** Катamnестичне спостереження: клінічні маркери гастроентерологічних порушень у дітей грудного віку, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали конференції молодих вчених України Перинатальна медицина; 2016 Кві 21. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016;6(2)2:121.
15. **Годованець ОС, Дроник Т.А, Курик ОВ.** Актуальність та перспективи впровадження системи катamnестичного 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” [Інтернет]; 2017 Лют 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці; 2017[цитовано]; с.242. Доступно: <http://conference.bsmu.edu.ua/2017/paper/view/10302>
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»” [Інтернет]; 2017 Лют 13, 15, 20; Чернівці.

Чернівці; 2017[цитовано 2024 Бер 3]; с.243. Доступно:
<http://conference.bsmu.edu.ua/2017/paper/view/10303>

17. **Дроник ТА.** Особливості перебігу функціональних гастроінтестинальних розладів у новонароджених дітей, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали IV міжн. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО Інновації та перспективи сучасної медицини; 2017 Кві 5-7; Чернівці. Хист. 2017;19:270.
18. **Дроник ТА.** 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 [Інтернет]; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020 [цитовано 2024 Лют 23]; с.289-90. Доступно:
<http://conference.bsmu.edu.ua/conf-101/paper/view/20367>
19. **Дроник ТА.** Результати катамнестичного 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 ТА.** 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 ТА.** 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 TA.** 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 TA.** 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.280-1.
24. **Dronyk TA.** 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 ОС, **Дроник ТА**, Курик ОВ, винахідники; 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.
26. Годованець ОС, **Дроник ТА**, Курик ОВ. Спосіб діагностики порушень функціонального стану кишечника у новонароджених дітей при перинатальній патології. Реєстраційний № 284/4/17. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2017;4.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1. Фактори ризику та основні етіологічні чинники розвитку порушень функціонального стану травної системи у передчасно народжених дітей.....	32
1.2. Особливості функціонування підшлункової залози у передчасно народжених дітей.....	37
1.2.1. Травлення білків.....	38
1.2.2. Травлення ліпідів.....	46
1.2.3. Травлення вуглеводів.....	48
1.3. Анатомо-фізіологічні особливості та функціональний стан кишечника у передчасно народжених дітей.....	50
1.4. Методи діагностики порушень функціонального стану підшлункової залози у новонароджених та дітей грудного віку.....	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	60
2.1. Загальна організація та методологія дослідження.....	60
2.2. Методологія клініко-параклінічної оцінки порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей.....	65

2.3. Характеристика спеціальних методів функціонального дослідження стану травної системи у ПНД.....	67
2.4. Статистична обробка результатів дослідження.....	68

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ АНАМНЕЗУ МАТЕРІВ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ГРУП СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	71
---	----

3.1. Особливості анамнезу, перебігу вагітності та пологів у матерів ПНД груп спостереження в ранньому неонатальному періоді.....	71
3.2. Клінічні особливості перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених I групи спостереження.....	81
3.3. Особливості терапевтичних втручань та медикаментозного навантаження у дітей груп дослідження.....	92

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ПОЄДНАНИХ ПОРУШЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА КИШЕЧНИКА У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ЗА УМОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ.....	98
---	----

4.1. Функціональний стан кишечника у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології.....	98
4.2. Аналіз показників периферичної крові у ПНД при перинатальній патології.....	101
4.3. Аналіз показників біохімічного спектру крові у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією в неонатальному періоді.....	106
4.4. Аналіз ферментативної активності підшлункової залози у передчасно народжених дітей за умов фізіології та при перинатальній патології.....	111

4.5. Показники копрофільтрату у новонароджених груп порівняння в ранньому неонатальному періоді.....	117
РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ.....	126
5.1. Особливості анамнезу дітей грудного віку, які народилися передчасно та мали порушення функціонального стану кишечника у грудному віці	126
5.2. Функціональний стан кишечника у дітей грудного віку за умов перенесеної перинатальної патології.....	129
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ РОЗЛАПІВ, ОБУМОВЛЕНИХ ПОЄДНАНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА КИШЕЧНИКА, У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ КАТАМНЕСТИЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ НА ПЕРШОМУ РОЦІ ЖИТТЯ.....	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	146
ВИСНОВКИ.....	162
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	167
ДОДАТКИ.....	206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

A1AT – альфа-1-антитрипсин

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

БАК – біохімічний аналіз крові

ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених

ВШК – внутрішньошлунковий крововилив

ГВ – гестаційний вік

ГІС – гастроінтестинальна система

ГІУ – гіпоксично-ішемічне ураження

ДПК – дванадцятипала кишка

ЕНПЗ – екзокринна недостатність підшлункової залози

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗЗК – запальні захворювання кишечника

КМУ – комунальна медична установа

КСШ – коефіцієнт співвідношення шансів

МЕХ – мінімальне ентеральне харчування

МФН – морфо-функціональна незрілість

НЕК – некротичний ентероколіт

НСГ – нейросонограма

ПЗ – підшлункова залоза

ПНД – передчасно народжені діти

ППХ – повне парентеральне харчування

РДС – респіраторний дистрес синдром

СП – специфічність

СПОН – синдром поліорганної недостатності

УПМ – умовно-патогенна мікрофлора

ФГІР – функціональні гастроінтестинальні розлади

ФЕ-1 – фекальна еластаза-1

ФК – фекальний кальпротектин

ЦНС – центральна нервова система

ЧТ – чутливість

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

95% ДІ – 95% довірчий інтервал

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

M – середнє арифметичне

Me – медіана

PMN-еластаза – еластаза поліморфно-ядерних гранулоцитів

Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) – операційна характеристична крива

ВСТУП

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 [39, 49, 163, 218].

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% [34, 73]. Хоча досягнення в сфері інтенсивної терапії новонароджених (ІТН) 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 [2, 220].

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 [46, 94, 177]. 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 [63, 212]. 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 [79, 233, 235, 253].

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 [10, 142, 267]. Протягом останніх 10 років спостерігається тенденція до зростання темпів приросту поширеності захворювань органів травлення у дитячому віці на 18,6% [3, 17]. У дітей перших місяців життя найпоширенішою патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР), які зустрічаються з частотою 27,1-50,0% [44, 68, 134]. Патологія травної системи у дітей має поєднаний характер із залученням у патологічний процес одночасно кількох відділів ШКТ [4, 62].

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 (НЕК) [1, 83, 123]. 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 [18, 48, 79, 197].

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 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 передчасно народжених дітей 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 підшлункової залози 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), РМН-еластази, кальпротектину.
5. Провести аналіз результатів клініко-параклінічного спостереження дітей, у яких зберігаються ФГПР за наявності в анамнезі порушень неонатальної адаптації, у віці перших 6-ти місяців життя.
6. Визначити можливості прогнозування розвитку ФГПР 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 підшлункової залози 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, PMN-еластази, кальпротектину).

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. Перелік додаткових лабораторних методів дослідження, що засвідчив доцільність їх включення до комплексу діагностичних заходів, включав: показники ферментативної активності підшлункової залози 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 підшлункової залози 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 катамнестичного 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 катамнестичного 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.

Впровадження результатів дослідження.

На основі отриманих даних розроблено і впроваджено у практику роботи неонатологічних відділень родопомічних закладів України:

1. Патент України на корисну модель: 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.
2. Нововведення в систему охорони здоров'я України: 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.

Результати роботи впроваджено в 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.

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 одержаних 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 симпозиумі “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, внесені 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.

РОЗДІЛ 1
ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО
СТАНУ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ
ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ: ЕТІОЛОГІЯ,
ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Фактори ризику та основні етіологічні чинники розвитку порушень функціонального стану травної системи у передчасно народжених дітей

Захворювання ШКТ посідають провідне місце в структурі хронічної патології дитячого віку в Україні та третє місце серед п'яти основних причин смерті [2]. Поширеність захворювань травного тракту у 2017 році серед дітей України становила 850 997 або 111,74 випадків на 1000 дітей. Питома вага поширеності захворювань ШКТ у структурі зареєстрованих дитячих захворювань становить 6,39 %, а захворюваність – 3,9 % (4,11 %) [10]. Ці захворювання призводять до суттєвих змін якості життя і часто є інвалідизуючими. Найпоширенішою патологією ШКТ у дітей перших місяців життя є ФГПР, які зустрічаються із частотою від 27,1 до 50,0% та характеризуються несприятливими тенденціями до неухильного зростання, негативно позначаються на здоров'ї дитини в подальшому житті, трансформуючись у функціональну або органічну патологію ШКТ, погіршують якість життя дитини та сім'ї, тому потребують їх попередження та виявлення з моменту народження [44, 85, 134, 207].

Згідно з Римськими критеріями IV ФГПР розглядаються як розлади взаємодії між кишечником і головним мозком, які не пов'язані з органічною причиною [42, 69, 89, 93, 119, 166]. В основі розладів полягає сукупність патофізіологічних механізмів: порушення моторики; вісцеральна

гіперчутливість; зміна секреторної і бар'єрної функції кишкового епітелію; незрілість процесів центральної й периферичної регуляції іннервації кишечника; розлади вегетативної і гуморальної регуляції організму дитини; транзиторна лактазна недостатність на фоні гіпоксичного пошкодження ентероцитів; знижена ферментативна активність кишечника, особливо в недоношених дітей; зміна мукозального імунітету й запального потенціалу, у тому числі, якісних і кількісних змін кишкової мікробіоти [69, 217, 252]. Особливої уваги вимагає їх поєднаний перебіг патології – “оверлап-синдром”, який характеризується важкими клінічними проявами [7].

Крім того, у немовлят низьке виробництво панкреатичних ферментів і відносно коротка тонка кишка, що призводить до зниженої здатності травлення та засвоєння поживних речовин у дітей. Вище перераховане сприяє розвитку легких розладів травлення на ранньому етапі життя, включаючи кольки, регургітацію, діарею та запор, особливо у немовлят на штучному вигодовуванні [192].

Незважаючи на те, що ФГПР, як правило, вважаються незапальними, може бути присутнім запалення ШКТ низького ступеню, яке пов'язане з більшою функціональною недієздатністю [206]. Розлади фізіологічних запальних реакцій, які розвиваються на фоні порушення онтогенезу травного тракту, раннього постнатального стресу, змін мікробіоти, спричиненої інфекціями або раннім застосуванням антибактеріальної терапії, сприяють порушенню активації перистальтики кишечника та взаємодії «мозок-кишечник». Аномальний розвиток функції кишечника є основним чинником харчової непереносимості [106, 149].

Захворювання ШКТ охоплюють широкий спектр клінічних станів, починаючи від порушень травлення до запальних захворювань кишечника (ЗЗК). Порушення функціонального стану травної системи у дітей грудного віку може бути передумовою розвитку ЗЗК в подальшому, формування дефіциту поживних речовин та призводити до затримки психофізичного розвитку.

Травна система вважається насамперед органом травлення, всмоктування та виведення відходів, він сприяє загальному здоров'ю в набагато ширшому сенсі. Крім травлення та всмоктування, ШКТ виконує нервові, ендокринні, екзокринні та імунологічні функції [149].

Плід отримує оральне харчування через проковтнуту амніотичну рідину, що забезпечує його значним поживним внеском [241]. При народженні відбувається зміна харчування плода, багатого вуглеводами, до дієти з високим вмістом жиру, яка забезпечується грудним молоком або сумішшю [127].

Після народження необхідна швидка адаптація травної системи для полегшення засвоєння поживних речовин і зростання.

Недоношені діти мають незрілу травну систему, що спричиняє короткочасні та довгострокові наслідки, включаючи непереносимість годування, порушення травлення та НЕК [83], що, в свою чергу, робить вибір відповідного ентерального харчування надзвичайно важливим [61, 236].

Недоношеність, на яку припадає близько 10% усіх живонароджених немовлят, пов'язана з ускладненнями розвитку та підвищеною захворюваністю та смертністю, особливо серед недоношених дітей, народжених до 32-го тижня гестації [50, 73, 83, 106, 189]. Передчасні пологи впливають на процеси дозрівання на системному рівні, перериваючи природний внутрішньоутробний фізіологічний ріст і розвиток ШКТ, імунної системи, нервової системи та мікробіоти, який відбувається протягом третього триместру гестації [98]. Передчасні пологи виступають предиктором проблем з харчуванням. В останньому триместрі вагітності відбувається період швидкого росту плода та розвиток мозку. Раптове переривання постачання поживних речовин через плаценту наражає ПНД на ризик гіпотрофії [191]. Старт і досягнення повноцінного ентерального харчування є ключовим етапом догляду за недоношеними немовлятами [84]. Незрілий кишечник має взяти на себе плацентарну функцію зв'язку між джерелом енергії, попередниками для анаболізму та мікроелементами та немовлям, що

розвивається, через травлення та всмоктування молока, а не безпосередньо від матері через матково-плацентарний інтерфейс [84].

Гастроінтестинальна система (ГІС) продовжує розвиватися і після народження в середовищі, що відрізняється від внутрішньоутробного [142]. Незрілість розвитку впливає на системи органів, викликаючи їх пошкодження, впродовж усього немовлячого віку. Взаємодія механізмів, задіяних за умов передчасних пологів, зокрема запалення та цитокіновий стрес, також залучена до патогенезу формування НЕК, хронічного захворювання легень, ретинопатії й пошкодження білої речовини головного мозку у недоношених дітей [77, 147, 227].

ПНД мають унікальні харчові потреби. Однак властива їм незрілість травлення, всмоктування та моторики перешкоджає ефективності ентерального вигодовування, призводить до дефіциту засвоєння харчових інгредієнтів. Зокрема при неефективному травленні відзначається порушення всмоктування білків, ліпідів і лактози; характерним є дисбактеріоз кишечника [18, 83, 154, 241]. Ці ускладнення можуть мати пролонгований характер, що мають у подальшому негативні наслідки для здоров'я, росту та розвитку дітей, народжених раніше фізіологічного терміну гестації.

Для ПНД важливе значення має вирішення проблеми оптимального початку, налаштування та досягнення повного ентерального харчування, яке буде задовольняти потреби в нутрієнтах, енергії та рідині, мінімізуючи ризик ускладнень [84]. Адекватне забезпечення енергією та білком має тісний зв'язок із дозріванням білої речовини та позитивним нейрокогнітивним розвитком [240]. Навіть короткі періоди недоїдання можуть негативно вплинути на ріст мозку [91]. Недостатнє кумулятивне споживання енергії, білка, жиру та вуглеводів призводить до обмеження росту, ваги та окружності голови [84, 148].

Оптимізація постнатального харчування та росту недоношених немовлят має вирішальне значення для імітації внутрішньоутробного засвоєння поживних речовин, росту немовлят, сприяючи при цьому

функціональному розвитку та пом'якшуючи потенційні проблеми наслідків [232].

Здатність новонароджених засвоювати поживні речовини значною мірою залежить від рівня зовнішньосекреторної функції ПЗ. Зріла екзокринна функція ПЗ не досягається раніше 1-місячного віку як у недоношених, так і у доношених дітей [83, 200].

ПНД за рахунок незрілості ШКТ мають обмеженість екзосекреторної функції ПЗ впродовж перших тижнів життя. Вона є транзиторною, однак значною мірою погіршує збільшення ваги у немовлят, які отримують тільки кишковорозчинну їжу. Відповідно це обмежує їхню здатність засвоювати ентеральне харчування та в подальшому може спричиняти зупинку росту та розвитку дитини [149]. Від стану дозрівання екзокринної функції ПЗ залежить перетравлення ліпідів, білків і вуглеводів в організмі, що є важливим для організму новонародженого [201]. Ферменти ПЗ необхідні для підтримки росту шляхом травлення та всмоктування поживних речовин, а також для забезпечення трофічного впливу на тканину кишечника. Вони також відіграють захисну роль щодо травної системи завдяки антимікробній активності панкреатичного секрету. Молекулярні механізми, що контролюють асинхронний розвиток окремих екзокринних ферментів, до кінця не з'ясовані. Зміни в раціоні немовляти протягом першого року життя певним чином віддзеркалюють постнатальне дозрівання ферментів ПЗ [83].

Екзокринна недостатність ПЗ (ЕНПЗ) – це зменшення кількості та/або активності панкреатичних ферментів у просвіті дванадцятипалої кишки (ДПК) до рівня, недостатнього для підтримання фізіологічних процесів травлення в організмі, що призводить до розвитку мальдигестії та мальабсорбції [5, 199].

1.2. Особливості функціонування підшлункової залози у передчасно народжених дітей

Ембріональний розвиток ПЗ починається на п'ятому тижні внутрішньоутробного життя, коли дорсальна, а пізніше вентральна евагінація передньої кишки утворює епітеліальні бруньки. Ці бруньки проліферують і піддаються обертанню, зрештою зливаються, утворюючи диференційований орган до сьомого тижня [201, 205, 248]. Ферменти ПЗ синтезуються в її ацинарних клітинах, зберігаються в секреторних везикулах у вигляді неактивних зимогенів і секретуються в ДПК у відповідь на просвітні жирні кислоти, пептиди та амінокислоти. Секреція опосередковується холецистокініном і секретином, пептидними гормонами, що виділяються І-клітинами і S-клітинами відповідно в епітелії слизової оболонки тонкої кишки. Протеолітичні проферменти, або зимогени, активуються ентеропептидазою, яка локалізується в щітковій облямівці ДПК та проксимальному відділі тонкої кишки. Активація основного зимогену трипсиногену до трипсину призводить до подальшої активації всього каскаду зимогенів [256].

Гранули зимогену з'являються в апікальній області ацинарних клітин ПЗ між 12-м і 15-м тижнями гестації і численні з п'ятого місяця після зачаття. Ферментативна активність виявляється у тканині ПЗ плода між 14-м і 16-м тижнями вагітності і її секреція починається на п'ятому місяці [201]. Кожен фермент з'являється і розвивається в індивідуальному порядку, продукція 3 основних груп ферментів (протеази, ліпази та амілази) відбувається в різний час внутрішньоутробного та постнатального розвитку екзокринної функції ПЗ [145]. Рівень екзокринних ферментів внутрішньоутробно збільшується із віком плода [83]. Панкреатичні ензими, такі як ліпаза амілаза трипсин, виділяються в дуоденум з 31 тижня [101].

Перше ковтання плода спостерігається на 18-20 тижні гестації та має важливу поживну роль, оскільки амніотична рідина містить широкий спектр

амінокислот. Амінокислоти навколоплідних вод використовуються для синтезу білка, зокрема легенів плода, печінки, скелетних м'язів і мозку, забезпечуючи від 10% до 15% потреби плода в азоті [241].

Другий і третій триместри вагітності мають вирішальне значення для анатомічного та функціонального розвитку ШКТ. За передчасного народження незрілість процесів травлення, всмоктування та моторики травного тракту є критичною проблемою для забезпечення адекватних потреб у харчуванні, що призводить до поганого позаутробного росту та до інших критичних ускладнень [149].

Протягом першого року життя у новонароджених спостерігається ЕНПЗ. Під час раннього дитинства ПЗ виробляє протеази для травлення білків, але виділяє недостатню кількість амілази та ліпази – ферментів, необхідних для травлення та засвоєння вуглеводів та жирів відповідно [195]. Внаслідок асинхронного вікового розвитку ліпази та трипсину, розвиток активності ліпази сповільнюється в порівнянні з активністю трипсину, що слід враховувати при харчуванні недоношених дітей. Дослідження Zorpi та співавторів продемонструвало, що недоношені новонароджені мали нижчі рівні амілази, трипсину та ліпази порівняно з доношеними немовлятами [145].

1.2.1. Травлення білків. Білки складають 10-15% споживаної калорійності, вони важливі для соматичного росту і синтезу внутрішньоклітинних структур і ферментів. Достатнє споживання білка має вирішальне значення для недоношеної дитини, особливо для розвитку мозку [101]. Білки грудного молока поділяються на сироваткові та казеїнові фракції, або комплекси, кожен з яких складається з безлічі специфічних білків і пептидів та муцини [96, 149]. Основними сироватковими білками є α -лактальбумін, лактоферин, остеопонтин, секреторний IgA, лізоцим, кластерин, основними казеїнами: β -казеїн і κ -казеїн [96, 136, 281]. Основними інгібіторами протеаз в материнському молоці є альфа-1-антихімотрипсин і A1AT. Крім того, грудне молоко містить активні ферменти: амілазу,

лактозосинтетазу і лактопероксидазу, гідролітичні ферменти: протеази, ліпази, карбоангідази, фосфатази тощо [88, 99].

Позаутробне життя вимагає різкого переходу від харчування, що доставляється у формі мономеру через плаценту, до складних макроелементів, які повинні перетравлюватися та всмоктуватися в кишечнику немовляти [111]. Хоча жіноче молоко ідеально підходить для харчування немовлят, недоношені діти можуть бути не готові повністю перетравлювати компоненти жіночого молока, зокрема білки [112].

Початковий етап травлення білка відбувається в шлунку і включає денатурацію під впливом соляної кислоти, яка виділяється парієтальними клітинами та протеоліз переважно у великі поліпептиди шлунковими пепсинами. Слизова оболонка шлунку виробляє кілька пепсиногенів – пепсиноген А (або пепсиноген I) і пепсиноген С (або пепсиноген II, гастрицин). Дві додаткові протеїнази продукуються слизовою оболонкою шлунку: хімосин (ренін) і катепсин Е [241]. Ці ферменти синтезуються як неактивні препроферменти. Пепсиногени перетворюються в активні ферменти (пепсини) у кислому середовищі (рН менше 4) [101, 138]. На протеоліз у шлунку впливає вміст і моторика шлунку, а головне – кислотність шлунку, оскільки рН впливає на ферментну діяльність [149]. ПНД мають вищий рН в шлунку перед годуванням, ніж доношені, що призводить до зниження активності пепсину, оскільки пепсин оптимально гідролізує білок при кислому рН. Респіраторний дистрес-синдром (РДС) може затримувати спорожнення шлунку у недоношених дітей. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія може призвести до ураження тканин ШКТ [111, 124]. Хоча плід має здатність виробляти соляну кислоту з середини другого триместру, її секреція нижча у недоношених дітей, порівняно з доношеними немовлятами, і збільшується зі зростанням постнатального та гестаційного віку. Профермент пепсиноген можна виявити в шлунку плода на 17–18 тижні вагітності [149], пепсин – на 14-16 тижні вагітності і виробляється при народженні як доношеними, так і недоношеними дітьми, хоча на рівнях

набагато нижчих, ніж у дорослих [109, 241]. Після народження активність пепсину відповідає зрілості дитини, проте його секреція нижча у недоношених порівняно з доношеними дітьми [138, 149]. Таким чином, протеоліз в шлунку ПНД обмежений через низький рівень пепсину в поєднанні зі зниженою секрецією шлункової кислоти та відносно низькою доступністю білків молока, які виділяються у високоглікозильованій формі. Проте протеоліз в шлунку не є критичним для подальшого травлення та всмоктування білків [101, 241].

Під час шлункової фази травлення білків пепсином та тригліцеридів шлунковою ліпазою утворюються амінокислоти та вільні жирні кислоти відповідно. При доставці через пілорус вони стають потужними стимуляторами гормону холецистокініну, який виробляється ендокринними клітинами ДПК, стимулює секрецію ферментів ПЗ та контролює швидкість спорожнення шлунку. Кислий рН хімусу, що надходить у ДПК, стимулює виділення секретину, який збільшує секрецію води та іонів бікарбонату з ПЗ. Під час кишкової фази ентерогормони, такі як холецистокінін, разом з нейромедіаторами та нейропептидами додатково стимулюють секрецію ПЗ [125]. Поживні речовини в просвіті ДПК є найважливішими стимуляторами екзокринної реакції ПЗ і підтримують секрецію ферментів протягом всього періоду травлення. Панкреатичний сік має лужну реакцію (рН – 7,8-8,4), містить переважно ферменти (ліпазу, амілазу, мальтазу, трипсиноген, хімотрипсиноген, проеластазу, прокарибоксипептидазу) та бікарбонати. Бікарбонати синтезуються епітеліальними клітинами каналців і протоків ПЗ, що виходять із панкреатичних ацинусів, разом із жовчю нейтралізують кислий шлунковий хімус у ДПК, а це допомагає зберегти активність ліпази та запустити каскад реакцій активації пептидаз [37, 71, 245].

У ДПК кілька протеаз діють разом, перетравлюючи білки до амінокислот і олігопептидів. ПЗ виробляє трипсиногени 1, 2, 3, хімотрипсиноген, карбоксипептидазу, проеластазу 1 і 2, протеазу Е, калікреїноген, прокарибоксипептидазу А1, А2, В1 та В2, які є неактивними

зимогенами та активуються гідролізом пептидного зв'язку [201, 282]. Жовчні солі в ДПК індукують вивільнення ентерокинази (ентеропептидази) з мембрани ворсинок поглинаючих клітин, яка перетворює трипсиноген в активний фермент трипсин шляхом автолізису, який у свою чергу, активує всі інші протеази ПЗ (хімотрипсин, еластазу та карбоксипептидазу), і вивільняє більше трипсиногену [109, 201]. Протеолітична активність присутня в тканині ПЗ від маси 500 г плода (приблизно на 22 тижні вагітності), але ентерокиназа до 24 тижня вагітності активна лише на рівні 25% від рівня, що виявляється у дітей старшого віку [109, 149]. При народженні активність ентерокинази у недоношених та доношених дітей становить лише 6% і 20% від активності у дітей старшого віку відповідно [241].

Основні просвітні протеази, які беруть участь у кишковому протеолізі (трипсин, хімотрипсин, еластаза, ентерокиназа і карбоксипептидаза В), присутні як в доношених, так і недоношених дітей, але їх концентрація та активність значно нижчі, ніж у дорослих [241]. Трипсин розщеплює пептиди на карбоксильній стороні лізину та аргініну [109]. Трипсин, хімотрипсин та еластаза присутні в ПЗ плода на 14-16 тижні, їх секреція починається на п'ятому місяці вагітності [145].

Концентрація трипсину в ДПК протягом першого тижня життя у недоношених дітей нижча, ніж у доношених [109, 149]. Годування недоношених дітей дієтою з високим вмістом білка стимулює посилене виділення трипсину в ДПК [101, 201]. Рівень трипсину зростає протягом перших 3 тижнів після пологів [83].

У панкреатичному секреті присутні є два хімотрипсини: велика і мінорна форми (7% загального хімотрипсину, що може бути продуктом протеолізу). Хімотрипсин, просвітна панкреатична протеаза, розриває пептидні зв'язки, прилеглі до великих гідрофобних амінокислот, розщеплюючи на карбоксильній стороні тирозин, триптофан або фенілаланін. [241]. Нижчі концентрації хімотрипсину виявлені у немовлят, які є малими

для гестаційного віку, що свідчить про шкідливий вплив затримки внутрішньоутробного росту на зовнішньосекреторну функцію ПЗ, що може обмежувати постнатальний наздоганяючий ріст [101].

ФЕ-1 – це специфічна для ПЗ карбокси-ендопептидаза, яка каталізує гідроліз нативного еластину, зв'язується з жовчними солями та мінімально розкладається під час проходження через ШКТ, хімічно стабільна під час кишкового транспорту [172, 256, 264, 269]. Тест на визначення концентрації ФЕ-1 у випорожненнях є найбільш чутливим, найпростішим та доступним непрямим тестом для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ у дітей [146, 211, 245, 261]. Панкреатична проеластаза структурно подібна до трипсиногену та інших серинових протеаз у ПЗ [269]. Після розщеплення, пептиди активації еластази і хімозину залишаються зв'язаними з білками ферменту [211]. Встановлено прямо пропорційну кореляцію між рівнем ФЕ-1 та кількістю панкреатичної еластази у панкреатичному соці [70]. Низький фекальний рівень ФЕ-1 вважається високочутливим і специфічним маркером ЕНПЗ [246, 270].

Загалом, незважаючи на те, що основні просвітні протеази присутні при народженні і мають подібну активність у недоношених і доношених дітей, особливо через 30 днів після народження, низька активність ентерокинази протягом перших кількох тижнів життя може обмежувати травлення білка у ПНД [241].

Всмоктування білка в кишечнику. Після травлення панкреатичними протеазами оліго-, дипептиди та окремі амінокислоти рухаються дистальніше, відбувається пасивний процес всмоктування щітковою прикордонною мембраною епітеліальних клітин тонкої кишки шляхом вторинного активного транспорту через натрійзалежні амінокислотні котранспортери. Існують обмеження цих процесів у недоношених дітей [112, 149]. Існують різні класи транспортерів амінокислот, а також транспортери для олігопептидів. Система транспорту пептидів, а також щіточкова облямівка та цитозольні пептиди добре розвинені та функціональні у

недоношених дітей. Крім того, недоношені та доношені новонароджені мають підвищену проникність тонкого кишечника, що дозволяє їм поглинати інтактні макромолекули шляхом активного піноцитозу [101]. На мембрані щіткової облямівки кишечника є велика різноманітність пептидаз, які продовжують гідроліз пептидних фрагментів. Ди- і трипептиди транспортуються в ентероцити, далі розщеплюючись до вільних амінокислот. Утворені вільні амінокислоти передаються за допомогою тих самих транспортерів, які є в щітковій облямівці, через базолатеральну мембрану в порталний кровотік [109, 241]. Бактерії кишкової мікробіоти також виробляють протеази і сприяють травленню харчових білків. Широкий спектр анаеробів ферментують амінокислоти [241].

Ентеральне годування підвищує швидкість дозрівання моторної функції ШКТ, стимулює дозрівання кишечника, особливо завдяки факторам росту, що передаються молозивом, які стимулюють постнатальний розвиток ПЗ [83].

Існує велика різноманітність протеаз у грудному молоці, включаючи аніонний трипсин, аніонну еластазу, плазмін, катепсин D, калікреїн [109]. Протеази жіночого молока мінімально сприяють загальному травленню в шлунку. Обмежена активність молочних протеаз свідчить про те, що ці ферменти не можуть компенсувати загальне низьке травлення білка в шлунку недоношеної дитини [111]. Протеази в жіночому молоці можуть функціонувати, щоб ініціювати травлення білка для немовлят. Зниження активності протеаз в жіночому молоці збігається зі збільшенням власної деградаційної здатності немовляти [109, 112, 241].

Антипротеази в жіночому молоці (A1AT і α_1 -антихімотрипсин) можуть функціонувати для захисту білків жіночого молока від деградації. Баланс протеаз і антипротеаз в жіночому молоці важливий для регуляції специфічного травлення білків в молочній залозі. A1AT інгібує широкий спектр протеаз, він ковалентно зв'язується з трипсином і необоротно деактивує його. A1AT виявлено неушкодженим у фекаліях дітей, які

перебувають на грудному вигодовуванні, він потенційно може блокувати трипсин та інші протеази протягом усього травного тракту дитини [109].

1.2.2. Травлення ліпідів. Молочний жир забезпечує від 40% до 60% потреби в енергії новонароджених [241]. Жири є основним джерелом енергії та поліненасичених жирних кислот у новонароджених. Ліпіди це важливий компонент клітинної мембрани, вони сприяють засвоєнню жиророзчинних вітамінів [101]. Молочний жир є джерелом есенціальних жирних кислот, таких як ліолева і α -ліноленова, проміжних жирних кислот, кінцеві продукти їх біотрансформації є важливим субстратом для структурного і функціонального розвитку нервової системи (в т.ч. стимулюють нейрогенез, синаптогенез, міграцію нейронів, беруть участь в процесі мієлінізації нервових волокон) і зорового аналізатора (в т.ч. фоторецепторів сітківки) [115, 133, 216]. Довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти є важливими функціональними компонентами жіночого молока, вони необхідні для нормального розвитку мозку, забезпечення функції сітківки, оптимального метаболічного та імунного програмування, є попередниками простагландинів та цитокінів [241]. Доступність цих жирних кислот для новонародженого залежить від ефективності травлення і всмоктування ліпідів. Недоношена дитина народжується з дуже низькими запасами довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, оскільки відкладання та накопичення жиру у плода відбувається протягом останнього триместру вагітності [198].

Ліпіди в грудному молоці представлені у вигляді обмежених мембраною кульок молочного жиру, які складаються з гідрофобного багатого триацилгліцерином ядра, огорнутого тришаровою мембраною. Ця мембрана містить амфіпатичні сполуки, такі як фосфоліпіди, білки, включаючи ферменти та холестерин [96, 241]. Глобули молочного жиру містять пул різних мембранозв'язуючих білків, глікопротеїнів і ліпідів, які виступають джерелом багатьох біологічно активних компонентів материнського молока, а також муцини, які захищають дітей від інфекцій. Компоненти мембрани

глобули молочного жиру можуть впливати на склад мікробіоти, блокуючи зв'язування патогенів з слизовою оболонкою кишечника [115, 135].

Травлення тригліцеридів ініціюється міцелярною емульгацією жовчних кислот, яка утворює менші краплі тригліцеридів, що призводить до збільшення площі поверхні для взаємодії з ліпазами, які гідролізують довголанцюгові тригліцериди до моногліцеридів і вільних жирних кислот, які, у свою чергу, всмоктуються в епітелій тонкої кишки [149].

Гідроліз ліпідів з утворенням моно- і дигліцеридів та ВЖК починається, особливо у новонароджених, в шлунку. Його каталізують три ферменти: лінгвальна ліпаза ліпаза (язикові серозні залози Ебнера), прешлункова естераза (язико-надгортанна ділянка) та ліпаза шлунку (слизова оболонка шлунку) [101].

Лінгвальна та шлункова ліпази проникають в кульку молочного жиру, гідролізують тригліцериди ядра та 60-70% жиру, що вживається, за відсутності панкреатичної ліпази, а також ініціюють процес травлення [139]. Доступу до ядра тригліцеридів сприяє гідрофобний характер шлункової і лінгвальної ліпаз, а також те, що ці ферменти не гідролізують ацильний зв'язок фосфоліпідів [138]. У новонароджених лінгвальна ліпаза істотно сприяє гідролізу ліпідів, процес смоктання сприяє її виходу з задньої частини язика. Лінгвальна та шлункова ліпази, присутні з 26 тиж. гестації, активні при низькому рН, компенсують обмежену дію жовчних кислот та панкреатичної ліпази, які містяться у низьких кількостях, особливо у ПНД [101, 241]. Активність лінгвальної ліпази недостатня у немовлят з гестаційним віком 26 тижнів, досягає піку на 30–32 тижнях і знижується перед терміновими пологами [139, 149].

Шлункова ліпаза присутня у плода з 18 тижня, досягає значного рівня активності на 27 тижні, відповідає рівню дорослих в перші кілька місяців життя. Ліполітична активність присутня в шлункових аспіратах вже на 25-26 тижні гестаційного віку немовлят. Частковий гідроліз у шлунку є передумовою для подальшого кишкового травлення ліпідів [139, 241].

Початкова шлункова фаза ліполізу утворює помірну кількість дигліцеридів, моногліцеридів і ВЖК, які необхідні разом із жовчними солями для оптимальної активності кишкової фази ліполізу. Жовчні солі додатково посилюють емульгування жиру, роблячи його більш сприйнятливим до дії панкреатичної ліпази, яка перетворює його на моногліцериди та жирні кислоти. Спільна активність ферменту коліпази має вирішальне значення для полегшення її приєднання до крапель тригліцеридів і для запобігання дії жовчних солей, які дезактивують панкреатичну ліпазу [101].

Панкреатична ліпаза міститься виключно в зимогенних гранулах ацинарних клітин ПЗ і, таким чином, є специфічною для ПЗ. Вона секретується в систему проток ПЗ шляхом екзоцитозу гранул зимогену, коли ацинарні клітини стимулюються холецистокініном і секретином у відповідь на вільні жирні кислоти, що утворюються в результаті ліполізу [183]. Коліпазо-залежна панкреатична ліпаза викликає інтрадуоденальну фазу травлення тригліцеридів у немовлят [101, 228]. Панкреатична ліпаза специфічно розщеплює зовнішні ефіри sn-1 і sn-3 на молекулах тригліцеридів і генерує дві вільні жирні кислоти та 2-моногліцерид. Ця ліпаза потребує специфічного кофактора – коліпази, щоб закріпитися на поверхні крапель ліпідів, які містять фосфоліпіди, й оточена ліпідами жовчі (жовчними солями та фосфоліпідами) [67]. Панкреатична ліпаза має 2 окремі домени: N-кінцевий домен, який функціонує як каталітичний домен, та C-кінцевий домен для некаталітичних функцій, таких як зв'язування кофакторів, ліпідів і гепарину [183]. Ліпаза не може проникати в кульки молочного жиру і, отже, не здатна гідролізувати тригліцерид ядра, вона інгібується жовчними солями [102]. Фермент з'являється з 13 по 21 тижні вагітності, але його рівень все ще низький або не виявлений при народженні [101, 145, 149, 201, 241]. ПНД поглинають менше ліпідів порівняно з доношеними новонародженими, а рівень поглинання ліпідів як у дорослих не досягається до 4-6-місячного віку [102]. Незрілість кишечника також може відігравати роль у порушенні всмоктування жирних кислот [195].

Поглинання продуктів травлення ліпідів відбувається за допомогою двох механізмів: пасивної дифузії і транспортно-опосередкованої системи [139]. Ферменти ПЗ гідролізують харчовий жир до продуктів ліполізу, таких як моногліцериди, холестерин та ВЖК, які потім розчиняються та транспортуються у міцелах, які легко поглинаються ентероцитами. У ентероцитах продукти травлення ліпідів повторно етерифікуються жирними кислотами з утворенням тригліцеридів, ефірів холестерину та фосфоліпідів. Всередині ентероцитів ці ліпіди упаковані в хіломікрони. Кожен хіломікрон збирається в секреторних везикулах апарату Гольджі, а потім мігрує до базолатеральної мембрани ентероцита, екзоцитуючись у лімфатичні капіляри, переміщаючись між ендотеліальними клітинами. Хіломікрони проходять через лімфатичну циркуляцію і потрапляють у систему кровообігу через грудну протоку [108, 183].

У травленні ліпідів в ранньому віці також бере участь фермент ПЗ – РНК-білок 2, пов'язаний з панкреатичною ліпазою (PLRP2), який присутній у ПЗ плода з 16 тижня гестації. PLRP2 має незначну травну роль у дорослих, але відіграє значну роль у травленні довголанцюгових тригліцеридів у присутності коліпази у немовлят. PLRP2 діє синергетично з шлунковою ліпазою і панкреатичною ліпазою при травленні жіночого молока, особливо при наявності коліпази [241]. Секрет ПЗ також містить фосфоліпазу А2, яка гідролізує жирні кислоти і дає початок лізофосфоліпиду і вільним жирним кислотам [149].

Дефіцит панкреатичної ліпази особливо виражений під час критичного періоду розвитку, коли джерело енергії різко змінюється від джерела високого вмісту вуглеводів у плода до дієти з високим вмістом жирів у новонародженого. За наявності низької активності панкреатичної ліпази травлення жиру у новонароджених залежить від активності шлункової ліпази немовляти та активності специфічної травної ліпази, присутньої в молоці. Молочна ліпаза покращує засвоєння жиру у новонароджених та відповідає за компенсацію минущої недостатності панкреатичної ліпази, неактивна в

молоці, але активуючись в тонкому кишечнику в присутності жовчних кислот, сприяє довголанцюговому травленню тригліцеридів, здатна вивільняти довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти [149, 195, 207, 241].

1.2.3. Травлення вуглеводів. У новонароджених немовлят основні джерела вуглеводів: лактоза, домінуючий вуглевод жіночого молока, складається з галактози та глюкози, з'єднаних глікозидними зв'язками; різноманітна група олігосахаридів жіночого молока; мальтодекстрини або тверді речовини кукурудзяного сиропу, полімери глюкози різної довжини, які пов'язані 1,4-глікозидними зв'язками, а також вільні моносахариди [241].

Травлення вуглеводів відбувається за допомогою комбінації панкреатичної амілази, амілази слини, амілази жіночого молока та альфа-глюкозидаз слизової оболонки [145]. Є 4 основних джерела амілази у недоношеної дитини: 1) а-амілаза в жіночому молоці; 2) б-амілаза в жіночому молоці; 3) амілаза слини; 4) панкреатична а-амілаза [241].

Оскільки синтез і секреція панкреатичної амілази у новонароджених дуже низький, амілаза слини і амілаза грудного молока кількісно набагато важливіші. Слинна та панкреатична амілази є різними ізосимами; вільна слинна амілаза інактивується при низькому рН, але захищена коротким ланцюгом субстрата [102]. Панкреатична та слинна амілази беруть участь у травленні складних вуглеводів [149]. Травлення крохмалю до олігосахаридів доповнюється абсорбційним гідролізом моносахаридів на межі епітеліальної щітки за допомогою ферментів, які включають лактазу та комбіновану дію 4-х альфа-глюкозидаз слизової: сахаразу, мальтазу, ізомальтазу та глюकोамілазу, розташованих у щітковій мембрані епітеліальних клітин тонкої кишки та присутні при народженні [143, 145, 149, 184, 241]. Цікаво, що після дозрівання активності амілази продукти гідролізу крохмалю, включаючи мальтотріозу, інгібують глюкоамілазу [145, 215].

Активність лактази, яка гідролізує лактозу молока, та є найбільш поширеним дисахаридом, на глюкозу та галактозу, поступово зростає з 24

тижня гестації і досягає максимальної активності на 40 тижні, швидко підвищується після першого годування молоком [143], але низька у недоношених дітей [111, 149]. Активність лактази все ще низька протягом перших тижнів життя, і це відображається в обмеженій здатності доношених і особливо недоношених дітей перетравлювати та всмоктувати лактозу в тонкому кишечнику [101]. Лактаза зв'язана з щіточковою прикордонною оболонкою тонкої кишки [241]. Більшість лактазної активності виявлено всередині і на верхівці ворсинок, тоді як сахараза, мальтаза і глюкоамілаза виявлені всередині ворсинки. Під час пошкодження слизової оболонки кишечника збагачені лактазою клітини на кінчику ворсинок першими ушкоджуються і останніми повністю відновлюються в процесі міграції клітин від крипти до верхівки ворсинки [149].

Ініціатором травлення вуглеводів є амілаза слини, яка перетравлює складні вуглеводи [149]. Слина немовлят має в середньому лише ~ 10% активності α -амілази дорослих, але її ковтання частково компенсує відсутність панкреатичної α -амілази у немовлят, зокрема у недоношених [97, 241]. Слинна амілаза досягає рівня дорослої людини від народження до 3-місячного віку [145].

Панкреатична амілаза, секреція якої обмежена і не досягає рівня у дорослих приблизно до 2-річного віку, відповідає за більшість початкового гідролізу вуглеводів [149, 201]. Серед 3 ліній панкреатичних ферментів секреція амілази розвивається останньою [145].

Під час грудного вигодовування грудне молоко людини компенсує затримку дозрівання екзокринної функції ПЗ. Амілаза грудного молока присутня у високому рівні в жіночому молоці протягом перших 6 місяців життя у порівнянні з концентрацією слинної та панкреатичної амілази. Немовлята з дефіцитом амілази та ліпази будуть добре розвиватися, поки вони вигодовуються виключно грудним молоком. Проте вони можуть не розвиватися, якщо період відлучення від грудей настане раніше, ніж стадія дозрівання цих ферментів у ПЗ [145].

Глюкоза та інші моносахаридні продукти гідролізу потім поглинаються з порожньої та клубової кишки за допомогою активної натрій-залежної D-глюкозної системи спільного транспорту через апікальну мембрану ентероцита, а потім через базолатеральну мембрану в кровообіг [101, 241].

Через порушення координації смоктання та ковтання, ентеральне вигодовування у багатьох ПНД вимагає використання зонда для годування. Вуглеводи оминають ротову порожнину, отже, минаючи активність слинної амілази [149]. Вони не перетравлюються і не всмоктуються в тонкому кишечнику, досягають товстої кишки. Останнім етапом деградації є ферментація за допомогою мікробного бродіння, яка призводить до утворення коротколанцюгових жирних кислот, метану, вуглекислого газу та водню. Ці коротколанцюгові жирні кислоти, є переважним джерелом енергії для епітеліальних клітин товстої кишки. У недоношеної дитини ферментація товстої кишки є основним важливим шляхом для поглинання вуглецю лактози [101, 149].

1.3. Анатомо-фізіологічні особливості та функціональний стан кишечника у передчасно народжених дітей

Шлунково-кишковий тракт людини є органом з однією з найбільших площ поверхні тіла [149]. Початок і досягнення повноцінного ентерального харчування є ключовим кроком у догляді за недоношеними немовлятами. ШКТ за умов передчасного народження повинен завершити внутрішньоутробний розвиток *ex utero*, одночасно виконуючи фізіологічну роль. Порушенням моторики кишечника призводить до труднощів із становленням ентерального вигодовування, а також ризику НЕК [84]. Поширеність проблеми з годуванням у недоношених немовлят вища пропорційно до ступеня недоношеності. Постнатальне недоїдання, пов'язане з проблемами годування, може призвести до затримки росту і розвитку,

оскільки існує сильний зв'язок між поганим ростом та неоптимальними результатами розвитку нервової системи недоношених дітей [157, 232, 240].

ШКТ за умов передчасного народження схильний до запального ураження та НЕК. У ПНД ентеральний бар'єр порушується внаслідок підвищеної проникності та зниженого захисту першої лінії від патогенів. У недоношених дітей знижена продукція кишкового слизу келихоподібними клітинами, який складається з глікозильованих білків (муцинів) та інших антибактеріальних факторів, а також продукція різних антимікробних факторів клітинами Панета. Крім того, дітям притаманна незрілість механізмів, які регулюють кишкову перистальтику, яка зазвичай перешкоджає контакту бактерій зі слизовою оболонкою кишечника [115]. Недоношені діти мають зменшену площу поверхні через обмежене дозрівання ворсинок і розвиток слизової оболонки кишечника, що призводить до погіршеної здатності всмоктування нутрієнтів [250]. Зниження засвоєння та травлення поживних речовин у травному тракті немовлят внаслідок структурної та функціональної незрілості може уповільнити процес годування та призвести до порушення повноцінного харчування, неоптимального росту та розвитку в подальшому [191, 207].

Кишечник відіграє вирішальну роль в активації секрету панкреатичних ферментів і в процесі, що призводить до оптимального травлення та засвоєння їжі. У кишечнику створюється і підтримується баланс між господарем і бактеріями мікрофлори; при запаленні кишечника порушується цілісність бар'єру, який долає більша кількість антигенів, що, можливо, викликає аномальні імунні відповіді і вивільнення прозапальних цитокінів з подальшим порушенням бар'єрної функції. Можливий зв'язок захворювань ПЗ і запалення кишечника. Цілком можливо, що у пацієнтів недостатність ПЗ може викликати зміни екології кишечника, викликаючи, у свою чергу, запалення кишечника [226]. Запалення кишечника, яке представляє підвищену активність кишкових нейтрофілів, а також втрату білка, в свою чергу, супроводжується високим рівнем маркерів кишкового запалення,

пов'язане з подальшим набутиим дефіцитом лінійного росту у немовлят, яке є важливим фактором затримки росту в дитинстві [168]. Меконій є цінним джерелом інформації, оскільки накопичені білки є репрезентативними для стану кишечника, і оскільки він природним чином виділяється новонародженим, це дозволяє уникнути необхідності інвазивних процедур [239].

Дослідження копрофільтрату з метою визначення фекальних біомаркерів запалення (рівень альбуміну, А1АТ, PMN-еластази та ФК), збільшення вмісту яких засновано на підвищенні дифузії плазмових протеїнів, нейтрофілів у кишкову стінку при запаленні, дозволяє диференціювати запальні та функціональні захворювання кишечника.

Підвищена активність кишкових нейтрофілів свідчить про запалення кишечника, яке визначається високим рівнем маркерів кишкового запалення, а також втратою білка, пов'язано з подальшим набутиим дефіцитом лінійного росту у немовлят, є фактором затримки росту в дитинстві [168].

Фекальний кальпротектин (ФК) – гетерокмплексний кальцій- / цинкзв'язуючий білок масою 36 кДа, складається з легкого ланцюга (S100A8) і 2 важких ланцюгів (S100A9), що складаються з 93 і 113 амінокислот відповідно, належить до сімейства білків S100, становить до 60% від загального вмісту цитозольного білка нейтрофілів і 5% загальної кількості білка нейтрофілів. Оскільки кальпротектин проявляє багато біологічних активностей, включаючи бактерицидну та фунгіцидну дію та імуномодулюючі властивості, виконує регуляторні функції в запальних реакціях, які є вирішальними для імунного захисту, через взаємодію з цинкзалежними металопротеїназами та активацію синтезу прозапальних цитокінів, а також через взаємодію з клітинними сигнальними шляхами, пов'язаними з вродженим імунітетом, що призводить до модуляції тканинної адгезії шляхом перебудови мікротрубочок, таким чином сприяючи рекрутуванню лейкоцитів, транспорту арахідонової кислоти до місць запалення та генерації активних форм кисню. Можна припустити, цей білок

впливає на захист фізіологічного середовища організму, зокрема збереження екосистеми кишечника, що важливо для становлення адаптації та формування здоров'я новонароджених впродовж перших тижнів життя [8, 41, 144, 159, 165, 180].

ФК міститься в цитоплазмі нейтрофілів та макрофагів, дещо менше - у моноцитах, епітеліоцитах, дендритних клітинах, секретується позаклітинно, експресується в деяких епітеліальних клітинах слизової оболонки [229]. ФК вивільняється в позаклітинне середовище при стресовій ситуації або пошкодженні організму і потрапляє в калові маси, де розвиває прямі антимікробні властивості через хелатування та секвестрацію іонів Zn^{2+} і Mn^{2+} , інгібуючи мікробний ріст за рахунок конкурентного зв'язування цих поживних речовин. Він також сприяє процесу запалення через хемотаксис нейтрофілів [159]. Він віддзеркалює трансепітеліальну міграцію нейтрофілів до просвіту кишки; його рівні кількісно пов'язані з міграцією гранулоцитів до кишечника. ФК є маркером інтестиціального запалення і дозволяє диференціювати синдром подразненого кишечника від запальних захворювань кишечника. Він забезпечує високочутливу, специфічну та неінвазивну альтернативу для оцінки активності запалення, прогнозування рецидиву і моніторингу перебігу захворювань [180, 229]. Кальпротектин міститься у рідинах організму у концентраціях, пропорційних ступеню запалення, зокрема у випорожненнях у кількості, який приблизно в шість разів перевищує його рівень у крові, що підкреслює його потенціал як точного біомаркеру запалення кишечника. Він терmostійкий і стабільний у зразках копрофільтрату, на нього не впливають протеолітичні ферменти, виводиться без змін, рівномірно розподіляючись у копрофільтраті [64, 116, 144, 162, 165, 231, 234]. ФК як маркер запалення, ймовірно, відіграє важливу роль у виявленні харчової непереносимості - як тригер, який посилює каскадну реакцію, пов'язану з алергією та запаленням. Як відповідь на харчові алергени активуються еозинофіли та нейтрофіли, що призводить до підвищення рівня показника. Це дозволяє використовувати його як маркер

для моніторингу гіперчутливості кишечника у немовлят [64, 231, 237, 285]. Проте слід зауважити, що є певні особливості правильного збору зразків калу з підгузків дітей. Оскільки вода вбирається в підгузок, може підвищуватися концентрація ФК до 30%, що спричиняє більш високий, ніж фактично, рівень визначеного показнику ФК, отже потрібно звертати увагу на прямий збір калу під час виділення [180, 219, 231, 254].

За даними різних авторів повідомляється про широкий спектр вікових діапазонів ФК у дітей. У немовлячому віці спостерігається значна індивідуальна варіабельність показника [238]. Рівень ФК також залежить від гестаційного та постнатального віку дитини, причому відмічаються деякі розбіжності представлених рівнів. Зокрема, у дуже недоношених немовлят рівень ФК є низьким, у здорових недоношених немовлят показники є вищими, ніж у дорослих і дітей старше 4 років [165, 286]. Є повідомлення щодо підвищення рівня ФК у меконії недоношених немовлят [255]; про відсутність суттєвих відмінностей між недоношеними і доношеними дітьми [113, 239]. У немовлят першого року життя нормальний рівень ФК може бути підвищеним більше ніж у 10 разів порівняно зі здоровими дітьми старшого віку [158, 221]. Рівень ФК може бути високим у перші місяці життя внаслідок активного розвитку травної системи, незрілості адаптивного імунітету слизової оболонки кишечника [219], та бар'єрної функції кишкового епітелію [103, 155, 209, 225, 271]. Зниження його концентрації з віком означає, що запальні процеси в кишечнику мають тенденцію до зменшення з першого півріччя життя, що разом із супутньою підвищеною парацелюлярною кишковою проникністю та бактеріальним альфа-різноманіттям свідчить про розвиток імунної толерантності [155, 165]. Крім того, 6-й місяць життя, коли в раціон дітей вводять тверду їжу, яка впливає на мікробіоту і кишкову проникність, можна визначити як ключовий момент для формування тонкокишкового бар'єру та розвитку постнатального імунітету [155].

ФК в основному походить із гранулоцитів, його концентрація прямо пропорційна ступеню трансепітеліальної міграції гранулоцитів або

нещодавно рекрутованих макрофагів до кишкового тракту. Є припущення, що активна кишкова колонізація протягом перших тижнів життя та потужні хемотаксичні агенти відіграють важливу роль у стимуляції трансепітеліальної міграції гранулоцитів через слизову оболонку для формування харчової толерантності та становлення кишкового мікробіоценозу, що є причиною високих концентрацій ФК. Таким чином, причина високої концентрації ФК у випорожненнях дітей протягом кількох місяців після народження полягає у тому, що у травному тракті може мати місце субклінічне фізіологічне запалення, і таке запалення сприяє міграції гранулоцитів у просвіт кишечника [181]. Низька експресія запальних маркерів, таких як IL-17, IL-1 β або запальний білок 1 макрофагів у ПНД підтверджує наявність легкого нейтрофільного запалення, тобто інфільтрації нейтрофілів і витоку в просвіт, що аналогічно процесам гострого запалення у кишечнику. Вираженість маркерів запалення, зазвичай є нижчою, ніж при суто запальних станах, таких як наприклад НЕК [239]. Накопичення нейтрофілів у кишечнику також може виступати як вторинна тимчасова причина нейтропенії. Граничний перерозподіл нейтрофілів викликає нейтропенію при НЕК і запальних захворюваннях кишечника [239, 275].

Існують суперечливі дані щодо впливу грудного вигодовування на рівень ФК. Більшість авторів зауважують, що ФК є значно вищим у групі дітей, які мали виключно грудне вигодовування. Це може бути підтвердженням того, що імуномодулюючі фактори жіночого молока впливають на слизову оболонку кишечника [176, 180]. Експертна група ESPGHAN рекомендує використовувати визначення рівня ФК для диференціації функціонального абдомінального болю від органічних захворювань та розглянути можливість використання серійних вимірювань ФК як неінвазивного скринінгового інструменту для ситуаційної оцінки ризиків і переваг щодо припинення ентерального вигодування та своєчасної діагностики та профілактики НЕК [165]. За результатами досліджень Rodríguez-Benítez MV et al., 2021, параметри запалення в меконії (PMN

еластаза, ФК) були підвищені у недоношених дітей за наявності шлунково-кишкових, респіраторних або неврологічних захворювань [239].

Нейтрофіли є переважаючими імунними клітинами в крові людини, що володіють гетерогенністю, пластичністю та функціональною різноманітністю [150]. Вони регулюють аспекти імунної відповіді, генеруючи сигнали, які рекрутують моноцити та дендритні клітини і допомагають визначити диференціювання макрофагів [210]. Активація та залучення нейтрофілів до запальної тканини у відповідь на подразники є жорстко регульованими процесами, а гострофазові білки є важливими модуляторами нейтрофілів [150]. Гранулоцити знешкоджують патогенні мікроорганізми шляхом фагоцитозу, утворення позаклітинної пастки нейтрофілів та/або секреції токсичного вмісту їх гранул у позаклітинне середовище. Дегрануляція нейтрофілів призводить до вивільнення активних форм кисню та азоту, пероксидаз і протеолітичних ферментів, таких як PMN-еластаза, катепсин G і протеїназа 3 [90], які сприяють розкладанню мікроорганізмів, що поглинули фаголізосоми [167].

PMN-еластаза – це серинова протеаза нейтрофілів (29,5 кДа), яка зберігається в азурофільних гранулах нейтрофілів та вивільняється шляхом активації цих клітин як медіатор запалення [173, 186]. PMN-еластаза утворюється під час промієлоцитарної фази дозрівання нейтрофілів. Активація нейтрофілів цитокінами, хемоаттрактантами або бактеріальними ліпополісахаридами призводить до швидкої транслокації гранул на поверхню клітини та позаклітинної секреції протеаз [114, 150]. Фракція секретованих протеаз також виявляється на поверхні активованих нейтрофілів [150]. PMN-еластаза також екстерналізується в активній формі під час активації нейтрофілів у місцях запалення, таким чином сприяючи регуляції запальних та імунних відповідей. Вона також відіграє регуляторну роль у неінфекційних запальних захворюваннях [144, 167]. Протеаза опосередковує вивільнення хемокіну, IL-8, лейкотрієну B₄, хемоаттрактантів нейтрофілів, залучаючи різні рецептори, такі як toll-подібні рецептори та інтегрини. Крім

того, здатна перетворювати цитокіни IL-1 β , IL-18 та IL-33 у біологічно активні форми [150]. У базових умовах PMN-еластаза контролюється внутрішньоклітинною компартменталізацією в гранулах нейтрофілів, і якщо вивільняється, її активність антагонізується і регулюється позаклітинними специфічними ендогеними інгібіторами, які виділяє запалена слизова [90, 186].

A1AT – первинний інгібітор серинових протеаз, лінійний глікопротеїн із молекулярною масою 52 кДа (394 амінокислотні залишки), із вільним цистеїновим залишком і трьома бічними вуглеводними ланцюгами, який забезпечує 90% антиеластазної активності, секретується під час запалення. Білок міститься в α -1-фракції білків сироватки крові й складає 80–90% від всіх α -1-глобулінів сироватки. Білок нейтралізує надлишок протеаз, які продукуються мікроорганізмами та клітинами макроорганізму, пригнічує хемотаксис і адгезію нейтрофілів, поглинає активні форми кисню, виконуючи важливу роль у формуванні протизапальної відповіді [90, 114, 144, 168, 187, 236]. Він належить до маркерів гострофазового запалення, адже його експресія збільшується у відповідь на гострі запальні стимули, що зменшує продукцію прозапальних цитокінів з активованих гранулоцитів та, відповідно, запальну інфільтрацію клітин і пошкодження тканин [29, 35, 64, 114, 249].

За даними літератури, A1AT синтезується переважно в ендоплазматичному ретикулумі печінки, а також поліморфноядерними нейтрофілами, альвеолярними макрофагами, моноцитами, ентероцитами та клітинами Панета. Маючи порівняно невелику молекулярну масу, він добре проникає в тканини, виконуючи також транспортну функцію, повертається разом зі зв'язаною протеазою у кров'яне русло, де піддається дії інших інгібіторів та ретикуло-ендотеліальної системи [35, 114, 144]. Він є високостійким до впливу панкреатичних ферментів і бактерій в кишечнику за рахунок своєї антипротеолітичної активності, не абсорбується в кишечнику та виводиться з калом у незміненому вигляді [168, 236]. Вимірювання

концентрації А1АТ використовують для оцінки та моніторингу хронічних запальних захворювань кишечника [64].

Коли білки плазми потрапляють у просвіт кишечника, вони швидко розкладаються до амінокислот і знову всмоктуються у порталний кровотік. Втрата сироваткових білків у кишечнику відбувається незалежно від молекулярної маси. При ентеропатії з втратою білка, запальних захворюваннях ШКТ циркулюючий білок може неконтрольовано втрачатися в просвіті кишечника внаслідок лімфатичної дисфункції, набряку, пошкодження епітеліального бар'єру, спричиняючи системну гіпопротеїнемію [92, 121, 224]. Альбумін, який повільно витікає з плазми в інтерстиціальний простір, видаляється лімфатичними шляхами [179].

Витік білків плазми відбувається через пошкодження слизової оболонки кишечника [20, 121, 274]. 60% загального альбуміну втрачається через кишечник разом із невідбирковою втратою сироваткових білків (імуноглобуліну, фібриногену, ліпопротеїну, трансферину), оскільки вони мають нижчу швидкість катаболізму [121, 274]. Через відносно тривалий термін життя альбуміну, внаслідок сповільнення його кліренсу, навіть порівняно повільні витіки можуть помітно знизити рівень білка в сироватці крові [178, 274].

1.4. Методи діагностики порушень функціонального стану підшлункової залози у новонароджених та дітей грудного віку

З метою оцінки екзосекреторної функції ПЗ використовуються прямі та непрямі тести, які надають можливість оцінити функцію ферментів. Непрямі функціональні тести базуються на визначенні функції одного ферменту. Вони вимірюють окремі ферменти ПЗ або їх субстратні побічні продукти у зразках копрофільтрату, сироватки, сечі або дихання: визначення фекального жиру, стеатокриту, ФЕ-1, хімотрипсину у калі, сироваткові маркери (рівень ліпази, амілази, трипсину, жиророзчинних вітамінів, аполіпопротеїнів,

загального холестерину, магнію, ретинолзв'язуючого білка, кальцію, цинку, селену та каротину), панкреолауриловий тест на основі сечі та дихальний тест на змішані тригліцериди [104, 146, 152, 213, 222, 246, 270].

Прямі тести функції ПЗ вимірюють активність ферментів у панкреатичному секреті. Це стимульовані тести або із стимуляторами секреції (секретин, холецистокінін), або з прийомом їжі (тест Лунда) з використанням трубки Дрейлінга, а також ендоскопічне дослідження функції ПЗ [146]. Прямі тести є золотим стандартом, але є інвазивними та малодоступними, особливо в педіатрії [245].

Методи візуалізації для оцінки екзокринної функції ПЗ: ультразвукове дослідження (УЗД) дозволяє оцінити розмір ПЗ, наявність перипанкреатичної рідини, розмір і нерівномірність головної протоки та наявність кальцифікатів; магнітно-резонансна холангіопанкреатографія з секретинном, ендоскопічне УЗД [146, 245].

Для диференційної діагностики запальних та функціональних захворювань кишечника необхідним є визначення фекальних неінвазивних біомаркерів запалення, таких як рівень альбуміну, А1АТ, PMN-еластази, ФК, аномальної кількості фекального жиру, збільшення вмісту яких засновано на підвищенні дифузії плазмових протеїнів та нейтрофілів у кишкову стінку при запаленні [236].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна організація та методологія дослідження

Дисертаційна робота виконана в межах планових науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету 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 р. – 12.2019 р.) та НДР на тему: “Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп” (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 01.2022 р. – 12.2026 р.).

Тема дисертаційної роботи затверджена Вченою радою Буковинського державного медичного університету 26 лютого 2015 року (протокол № 6) та на засіданні Проблемної комісії “Педіатрія” МОЗ та НАМН України 01 липня 2015 року (протокол № 2).

Дослідження проводилося на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) та відділення постінтенсивного виходжування новонароджених та неонатального догляду Комунальної медичної установи (КМУ) “Міський клінічний пологовий будинок № 2” (з 2019 року – Комунальне некомерційне підприємство “Міський клінічний пологовий будинок № 2” Чернівецької міської ради), Обласного комунального некомерційного підприємства “Буковинський центр відновного лікування та комплексної реабілітації дітей” (ОКУ “Обласний центр медико-соціальної реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи” м. Чернівці), Буковинському обласному центрі медико-соціальної реабілітації дітей-інвалідів “Особлива дитина” (Буковинському центрі комплексної реабілітації

для дітей з інвалідністю “Особлива дитина”), неврологічному відділенні для дітей молодшого віку КМУ Міської дитячої клінічної лікарні (КНП “Міської дитячої клінічної лікарні” ЧМР), КМУ “Обласний спеціалізований будинок дитини” м. Чернівці. Для додаткового параклінічного обстеження дітей використані можливості лабораторного та інструментального оснащення стаціонарів, навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету, Німецько-Української лабораторії “Букінтермед” (м. Чернівці, Україна) за участі лабораторії “Gemeinschafts-labor Cottbus” (м. Коттбус, Німеччина). Основний набір матеріалу було здійснено впродовж 2014-2018 рр..

Термін виконання роботи було продовжено у зв'язку відпусткою по догляду за дитиною до досягнення нею 3-х річного віку та відпустками у зв'язку з потребою дитини у домашньому догляді (Накази Буковинського державного медичного університету: № 135-в від 01.07.2016 р., 32/Д від 20.06.2019 р., № 18/Д від 04.06.2020 р., № 24/Д від 24.06.2021 р.).

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 року). Обстеження дітей проведено за інформаційною згодою батьків після попереднього пояснення мети, методів та обсягу лабораторних й інструментальних методів дослідження, а також методів лікування.

Загальна кількість дітей, які увійшли до програми дослідження, складала 209 чол. З них, 148 дітей періоду новонародженості та 61 дитина

грудного віку 6-7 місяців. Для виконання 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 використані для порівняння результатів обстеження новонароджених I групи.
- III група - 36 ПНД віком 6-7 місяців, які мали в анамнезі перенесену перинатальну патологію, при збереженні ознак ФГПР впродовж 1-го року життя;
- IV група (контрольна) - 25 дітей грудного віку у віці 6-7 місяців, які народилися гестаційним віком 34-36/6 тижнів, дані обстеження яких слугували контрольними показниками для оцінки результатів 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; інформована згода батьків дитини на участь у дослідженні.

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

Клінічне дослідження було відкритим, рандомізованим, когортним. Отримані результати основних груп порівнювались з аналогічними результатами дітей груп порівняння.

Для вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів, соматичного статусу матерів груп спостереження, 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 Х перегляду, зокрема включав розділ «Окремі стани, що виникають в перинатальному періоді» [P00–P96]:

[P00–P04] Ураження плода та новонародженого, обумовлені станом матері та ускладненнями вагітності, пологової діяльності та факторами розродження.

[P05–P08] Розлади, пов'язані з тривалістю вагітності та розміром плода.

[P10–P15] Пологова травма.

[P20–P29] Розлади дихальної та серцево-судинної системи, що виникають у перинатальному періоді: внутрішньоутробна гіпоксія (P20), синдром респіраторного дистрес-розладу у новонародженого (P22), неонатальні аспіраційні синдроми (P24), інші респіраторні стани, які виникають в перинатальному періоді (P28).

[P50–P61] Геморагічні та гематологічні порушення у плода та новонародженого, в тому числі внутрішньочерепний нетравматичний крововилив у плоду та новонародженого (P52);

[P75–P78] Розлади системи травлення у плода та новонародженого;

[P90–P96] Інші розлади, що виникають у перинатальному періоді: судоми новонародженого (P90); інші розлади церебрального статусу у новонародженого (P91); проблеми вигодовування новонародженого (P92): P92.0 блювання новонародженого, P92.1 зригування та пережовування у новонародженого; P92.2 мляве смоктання (вигодовування) у

новонародженого; P92.3 недогодовування новонародженого; P92.5 труднощі у вигодовуванні груддю немовляти; P92.8 інші проблеми вигодовування новонароджених; P92.9 проблема вигодовування новонародженого, не уточнена.

Діагноз функціональних порушень кишечника новонароджених та дітей грудного віку: рубрика К 59.0 – Інші функціональні порушення кишечника [272].

Встановлення та верифікація діагнозів, обстеження та лікування новонароджених було проведено відповідно до уніфікованих клінічних протоколів за напрямком «Неонатологія», діючих на період виконання наукової роботи [51, 54, 56, 57, 58].

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 [87]. Оцінка загального стану новонароджених проводилась за загальноприйнятими методиками клінічного обстеження, зокрема з урахуванням оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах життя, результатів спостереження протягом раннього неонатального періоду.

Важкість стану новонароджених визначалась з врахуванням особливостей перебігу захворювань за сукупністю клінічних ознак з використанням неонатальної шкали гострої фізіології Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAP-PE II) (Додаток А) [80, 126, 208, 223, 243]. При важкій перинатальній патології ступінь важкості поліорганної недостатності (ПОН) визначали за допомогою шкали Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD, 2001) [105, 251]. Відповідно результатів оцінювання за критеріями кожному новонародженому надавалася певна оцінка в балах. Відповідно, наявність 10 і > балів визначалося як важкий ступінь ПОН, 7-10 – помірний ступінь, < 7 балів – легкий ступінь (Додаток В). Для оцінки ефективності лікувальних втручань використовувалася

неонатальна шкала терапевтичних втручань (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS) (Додаток Б) [273].

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 морфо-функціональної незрілості та терміну гестації при народженні.

З метою оцінки ступеня важкості неонатальної енцефалопатії у ПНД була використана модифікована бальна шкала “Оцінка неврологічного статусу недоношеного новонародженого” [247]. Інструментально підтвердження важкості перинатального пошкодження ЦНС проводилося за допомогою нейросонографічного обстеження ПНД.

Оцінку фізичного розвитку та стану здоров'я дітей на етапі катамнестичного спостереження проводили відповідно до наказу МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р. зі змінами, а також за міжнародними рекомендаціями щодо катамнестичного спостереження та реабілітації дітей з наслідками перинатальної патології [52, 53, 212].

2.2. Методологія клініко-параклінічної оцінки порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей

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 [55, 131]. Зокрема, в періоді новонародженості враховувались наступні ознаки: наявність смоктального рефлексу, зниження

толерантності до їжі, зригування/стаз, блювання, здуття живота, парез кишечника/в'яла перистальтика, затримка випорожнень чи послаблення стільця, неспокій, плач, больова реакція при пальпації живота, наявність неперетравлених решток у випорожненнях, збільшення, порівняно з фізіологічною нормою, розмірів печінки, явища синдрому ПОН.

При клінічному обстеженні дітей грудного віку зверталася увага на загальний стан дитини, зниження/відсутність апетиту, нудоту, блювоту, зригування, бурчання в животі та метеоризм, кишкові кольки, які супроводжувались неспокоєм та плачем, зміну кількості, характеру та форми калових мас – схильність до проносів чи закрепів; порушення вгодованості дитини (білково-енергетичну недостатність). При пальпації живота зверталась увага на реакцію дитини на огляд та вираз обличчя (напруження, гримаса болю). Аускультация використовувалась для визначення прохідності кишечника.

Методи лабораторної діагностики, використані у науковій роботі:

У ході наукової роботи для оцінки стану гомеостазу у новонароджених проведено дослідження комплексу додаткових параклінічних показників: загальний аналіз крові (ЗАК), 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.

При обстеженні дітей використовувалися мікрометодики, які дозволяли здійснити дослідження при невеликих об'ємах крові. Забір крові у новонароджених проводився у об'ємі 0,5-1,0 мл з периферичної (пупкової) вени із дотриманням правил асептики та антисептики, у стерильні пробірки.

Загальноклінічні та біохімічні дослідження виконувалися з використанням напіваавтоматичного біохімічного аналізатору Microlab 300 фірми Vital Scientific N.V. (Нідерланди), реактивів фірми ELITech Clinical System (Франція). Представлені дослідження проводилися у клінічній та біохімічній лабораторіях КМУ “Міський клінічний пологовий будинок № 2 м. Чернівці.

Для поглибленого дослідження показників біохімічного спектру крові, які характеризують функціональний стан ПЗ у новонароджених при перинатальній патології проводилось визначення активності амілази, ліпази, трипсину у сироватці крові в умовах Німецько-Української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці, Україна) за участі лабораторії «Gemeinschaftslabor Cottbus» (м. Коттбус, Німеччина) та Навчально-наукової лабораторії БДМУ.

Забір копрофільтрату проводився після випорожнення у підгузок із забором в контейнери з подальшим зберіганням у холодильнику.

2.3. Характеристика спеціальних методів функціонального дослідження стану травної системи у ПНД

З метою оцінки функціонального стану ПЗ у новонароджених при перинатальній патології проведено визначення комплексу біохімічних показників крові (рівень амілази, ліпази, трипсину).

Визначення рівня амілази у сироватці крові проводили ензимометричним методом з використанням біохімічного аналізатору ADVIA®KC 1800/2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics, США) та біохімічного аналізатору автоматичного Accent 200 на базі навчально-наукової лабораторії БДМУ; ліпази у сироватці крові – методом колометрії з використанням автоматичного біохімічного аналізатору ADVIA®KC 1800 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics, США) та біохімічним аналізатором автоматичним Accent 200 на базі навчально-

наукової лабораторії БДМУ; рівень трипсину у сироватці крові визначали за допомогою радіо-імунологічного аналізу.

Для характеристики функціонального стану кишечника, порушення процесів травлення, всмоктування їжі, підвищення проникливості слизової оболонки, недостатності моторно-евакуаторної функції у новонароджених за умов перинатальної патології та у дітей грудного віку проводилась копрограма та визначення наступних показників копрофільтрату: рівня альбуміну, А1АТ, ФЕ-1, PMN-еластази, ФК.

Визначення альбуміну в копрофільтраті проводилося за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на апараті Dynex DSX (USA). Визначення показників А1АТ, альбуміну, PMN-еластази, ФК проведено за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA), реактиви фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина). Визначення рівня ФЕ-1 в копрофільтраті проведено за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на апараті Multiscan FC, Thermo Scientific (Фінляндія). Дослідження здійснено в умовах Німецько-Української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці, Україна) за участі лабораторії «Gemeinschaftslabor Cottbus» (м. Коттбус, Німеччина).

2.4. Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих даних проведено на персональному комп'ютері Pentium MMX CPU з використанням пакету програмного забезпечення “Statistica” (StatSoft Inc., Version 10, США), Microsoft Excel (2010), Microsoft Office (2010) та MedCalc Software (Version 16.1). Після розподілу на групи, до кожної було застосовано методи порівняльного та описового аналізу.

Рандомізація проводилася шляхом централізованого комп'ютерного розподілу груп з урахуванням результатів комплексного клініко-параклінічного обстеження.

Оцінка типу розподілу проводилася з визначенням міри центральної тенденції між середньою арифметичною, модою та медіаною, а також скошеності (симетричності) та крутизни (ексцесу). У процесі статистичного аналізу було проведено визначення середньої арифметичної вибірки (M), середньоквадратичне відхилення (S), стандартна помилка/похибка (m), з використанням критерію Шапіро-Уїлка (нормальний розподіл величин за умови кількості вибірки більше 30, $p > 0,05$).

Порівняння кількісних показників у вибірках з нормальним розподілом проведено з використанням t -критерію Стюдента. Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначалася за методом кутового перетворення Фішера « ϕ ». Для ствердження вірогідності відмінностей враховувалася загальноприйнята величина ймовірності (p) – $p < 0,05$.

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 $p < 0,05$. КСШ визначає відношення шансів немовлят без функціональних гастроінтестинальних розладів із наявністю визначеного фактору ризику до шансів новонароджених дітей з проявами ФГІР при відсутності даного фактору ризику та вираховується за формулою $КСШ = (a/b)/(c/d)$ або $(a \cdot d)/(b \cdot c)$. Результати вважали статистично значимими, якщо значення ДІ не містили «1». Для порівняння незалежних вибірок було застосовано U -критерій Манна-Уїтні та критерій Краскела-Уолліса, для оцінки міри залежності між змінними – кореляція Спірмена. Статистично значимі відмінності між підгрупами ПНД з урахуванням терміну гестації надано з урахуванням поправки Бонферроні. Рівень статистичної значущості при множинному порівнянні показників ІА, ІБ, ІС підгруп спостереження з групою контролю складав $p < 0,0125$, при парному порівнянні показників між

IA та IB підгрупами – $p < 0,025$, IA та IC підгрупами – $p < 0,0016$, IB та IC підгрупами $p < 0,0025$. Критичний рівень значущості було розраховано за формулою α/m , де α є бажаним загальним альфа-рівнем значущості 0,05, m – кількість гіпотез, що порівнюються.

З метою вивчення прогностичної та діагностичної цінності окремих лабораторних показників функціонального стану травної системи за допомогою програмного забезпечення MedCalc Software (Statistical software package for biomedical research, 2023) було проведено аналіз ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic Curve – операційних характеристичних кривих), з розрахунком їх характеристик: AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою, 95% довірчого інтервалу (95% ДІ), стандартної похибки, значення p , а також чутливості (ЧТ, Sensitivity ЧТ – істинно позитивний показник, який описує здатність тесту визначити наявність даного захворювання у пацієнта) та специфічності (СП, Specificity – істинно негативний показник, який висвітлює здатність тесту визначити відсутність даного захворювання у пацієнта). Інтервал AUROC за якістю моделі інтерпретували як: 0,9-1 – відмінна; 0,8-0,9 – дуже добра; 0,7-0,8 – добра; 0,6-0,7 – середня; 0,5-0,6 – незадовільна [132; 137, 170].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ АНАМНЕЗУ МАТЕРІВ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ГРУП СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Для виконання мети і завдань дослідження наукова робота передбачала 2 етапи спостереження дітей – неонатальний період та період першого року життя. Було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 209 ПНД, серед яких: 148 дітей періоду новонародженості, з них 91 ПНД мали певні відхилення періоду адаптації та 61 дитина віку 6-7 місяців життя, з них 36 немовлят потребували катамнестичного спостереження у зв'язку із перенесеною перинатальною патологією. При організації дослідження відповідно було сформовано 2 контрольні групи для порівняння показників додаткового параклінічного обстеження відповідно вікового періоду дітей основних груп спостереження.

3.1. Особливості анамнезу, перебігу вагітності та пологів у матерів ПНД груп спостереження в ранньому неонатальному періоді

У залежності від особливостей соматичного та гінекологічного статусу матерів, наявності факторів обтяженого акушерського анамнезу та характеру перебігу гестаційного й інтранатального періодів відбувається формування процесів постнатальної адаптації новонароджених дітей. Тому вважається важливим оцінка анамнезу у жінок, у тому числі враховуючи вік матерів новонароджених дітей.

За нашими даними, відповідно до створених груп спостереження, середній вік матерів I групи складав $29,187 \pm 6,14$ роки, II групи – $27,596 \pm 6,358$ роки, $p > 0,05$. Відповідно, середній вік батька в дітей I групи складав $31,89 \pm 5,46$ роки, у дітей II групи – $30,5 \pm 6,825$ роки, що також не мало вірогідної різниці між групами спостереження, $p > 0,05$. Аналіз місць

проживання сімей I групи спостереження показав, що 44 дитини (48,35%) народилися від матерів – мешканок міста, та, відповідно, 47 новонароджених (51,65%) – від матерів – мешканок сільської місцевості. У II групі 24 дитини (42,11%) були народжені від матерів, мешканок міста та 33 новонароджених (57,89%) – від матерів, які проживали у сільській місцевості. За даними історій пологів матерів I групи виявлено, що 28 дітей (30,77%) народилися від першої вагітності, 63 (69,23%) дитини – 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 %).

Таким чином, аналіз отриманих результатів не продемонстрував статистично значущої відмінності між групами спостереження щодо місця проживання, паритету вагітності та пологів.

У ході досліджень проведено аналіз соматичної патології, особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів ПНД I групи спостереження, було визначено фактори ризику щодо розвитку дизадаптації у новонароджених впродовж раннього неонатального періоду, наявність яких є підставою значної ймовірності розвитку перинатальної патології різного ступеню важкості, в комплексі яких порушення функціонального стану ШКТ. Особливості соматичної та акушерсько-гінекологічної патології у матерів I групи спостереження представлені в табл. 3.1.

Порівняльна характеристика частоти соматичної патології у жінок I групи спостереження свідчить про наявність впливу несприятливих факторів ризику, реалізація яких обумовлює передчасне народження дитини, формуючи умови для розвитку проявів перинатальної патології. Внаслідок погіршення стану здоров'я материнського організму функції фетоплацентарної системи порушуються, створюються несприятливі умови

для внутрішньоутробного розвитку плода, що може спричинити народження дитини раніше фізіологічного терміну гестації.

Таблиця 3.1 Особливості екстрагенітальної та акушерсько - гінекологічної патології у матерів груп спостереження, n (%)

Показник	I група (n=91)	II група (n=57)
Екстрагенітальна патологія		
<i>Патологія ССС (всього), у т.ч.:</i>	53 (58,24)	41 (71,92)
Вегето-судинна дистонія	24 (26,37)*	25 (43,85)
Пролапс мітрального клапану	5 (5,50)	9 (15,79)
Кардіоміопатія	2 (2,20)	–
Синусова тахікардія	5 (5,50)	2 (3,50)
Міокардит	6 (6,60)	–
Міокардіосклероз	2 (2,20)	3 (5,26)
Гіпертонічна хвороба	9 (9,90)	2 (3,50)
<i>Патологія ендокринної системи (всього), у т.ч.:</i>	39 (42,86)*	13 (22,81)
Дифузний зоб I-II ст.	33 (36,26)*	11(19,30)
Гіпотиреоз	2 (2,20)	1 (1,75)
Цукровий діабет, I тип	2 (2,2)	–
Опасистість	2 (2,20)	1 (1,75)
<i>Патологія ШКТ (всього), у т.ч.:</i>	23 (25,27)	15 (26,32)
Хронічний холецистит	11 (12,09)	7 (12,28)
Хронічний гастродуоденіт, гастрит	9 (9,90)	6 (10,53)
Гепатоз вагітних	3 (3,30)	2 (3,51)
<i>Хвороби системи крові (анемія) всього, у т.ч. :</i>	47 (51,65)	33 (57,89)
I ст.	38 (41,76)	32 (56,14)

Продовження таблиці 3.1

II-III ст.	9 (9,89)	1 (1,75)
<i>Патологія сечовидільної системи (всього), у т.ч.:</i>	49 (53,85)*	21 (36,84)
Хронічний пієлонефрит	18 (19,78)	7 (12,28)
Цистит	3 (3,30)	2 (3,51)
Безсимптомна бактеріурія	2 (2,20)	3 (5,26)
Сечоокислий діатез	6 (6,60)	3 (5,26)
Діабетична нефропатія	2 (2,20)	–
ХНН	8 (8,80)	1 (1,75)
Нефроптоз	3 (3,30)	2 (3,51)
Гідронефроз	4 (4,40)	1 (1,75)
ВВР нирок	3 (3,30)	2 (3,51)
<i>Патологія дихальної системи (всього), у т.ч.:</i>	13 (14,29)	13 (22,81)
ГРВІ, бронхіт	10 (10,99)	11 (19,30)
Пневмонія	1 (1,10)	1 (1,75)
Хронічний тонзиліт	2 (2,20)	1 (1,75)
<i>Патологія опорно-рухового апарату</i>	11 (12,09)	8 (14,04)
Акушерський анамнез (всього), у т.ч.:	68 (74,72%)*	29 (50,87%)
Непліддя в анамнезі	11 (12,09)	3 (5,26)
Екстракорпоральне запліднення	10 (10,99)	2 (3,5)
Передчасні пологи в анамнезі	12 (13,19)	3 (5,26)
Штучні переривання вагітностей	16 (17,58)	12 (21,05)
Позаматкова вагітність	2 (2,20)	1 (1,75)
Кесарев розтин в анамнезі	17 (18,68)	8 (14,04)
<i>Перинатальні втрати в анамнезі (всього), в т.ч.:</i>	31 (34,07)*	8 (14,04)

Продовження таблиці 3.1

Мертвонародження	4 (4,40)	1 (1,75)
Перинатальна смертність	9 (9,90)	1 (1,75)
Відмерла вагітність	4 (4,40)	–
Самовільні викидні	14 (15,38)	6 (10,53)
Хронічна гінекологічна патологія (всього), у т.ч.:	48 (52,75)*	20 (35,09)
Аднексит	2 (2,20)	–
Дисплазія шийки матки	1 (1,10)	1 (1,75)
Кольпіт	28 (30,77)	13 (22,81)
Ерозія шийки матки	7 (7,70)	2 (3,51)
Вузлова міома матки	6 (6,60)	2 (3,51)
Вроджена аномалія внутрішніх статевих органів матері	4 (4,40)	1 (1,75)
Колонізація організму жінки умовно-патогенною мікрофлорою	55 (60,44%)*	13 (22,81%)
Юна первістка	2 (2,20)	3 (5,26)
Вікова первістка	4 (4,40)	7 (12,28)

Примітки: * - статистично значимі відмінності I та II групи, $p < 0,05$.

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), а також, певне значення мала колонізація організму жінки умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ) ($p < 0,0001$, КСШ 5,17; 95 % ДІ 2,45-10,92). В результаті

фізіологічних взаємовідносин організму матері і плода фактором ризику розвитку різних патологічних станів у дитини на антенатальному етапі розвитку є наявність у вагітної вогнищ інфекції. Зокрема, запальні захворювання органів малого тазу жінки, за даними літератури, є однією з причин розвитку плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода, внутрішньоутробного інфікування плода [40, 128].

Аналіз факторів обтяженого акушерського анамнезу у матерів показав, що ПНД з перинатальною патологією статистично значуще 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, мертвонародження, відмерлі вагітності, перинатальна смертність) ($p=0,0090$, КСШ 3,16; 95 % ДІ 1,33-7,51).

Особливості перебігу гестаційного періоду та пологів, згідно даних літератури, відіграють суттєву роль у розвитку плода та адаптації дитини після народження [169]. Порівняльні дані щодо особливостей гестаційного періоду та пологів у матерів I групи спостереження представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 Ускладнення перебігу вагітності та пологів у матерів груп спостереження, n (%)

Показник	I група (n=91)	II група (n=57)
Перебіг вагітності		
<i>Гестоз (всього), в т.ч.:</i>	25 (27,47)*	6 (10,53)
Прееклампсія легкого ступеня	9 (9,90)	6 (10,53)
Прееклампсія тяжкого ступеня	14 (15,38)	—

Продовження таблиці 3.2

Еклампсія	2 (2,20)	–
Плацентарна дисфункція (ФПН)	28 (30,77%)	12 (21,05%)
Синдром затримки розвитку плода	16 (17,58)	12 (20,05)
Істміко-цервікальна недостатність	10 (10,98%)	2 (3,51)
Акушерський песарій	5 (5,50)	2 (3,51)
Маловоддя	1 (1,10)	1 (1,75)
Багатоводдя	13 (14,29)	4 (7,02)
<i>Загроза переривання вагітності (всього), у т.ч.:</i>	47 (51,65)	24 (42,11)
Загроза самовільного викидню	31 (34,07)	18 (31,58)
Загроза передчасних пологів	16 (17,58)	6 (10,53)
Багатоплідна вагітність	29 (31,86)	15 (26,32)
Перебіг пологів		
Природні пологи	29 (31,87%)*	28 (49,12%)
Операція кесарев розтину	62 (68,13%)*	29 (50,88%)
Ургентний кесарев розтин	16 (17,58%)	4 (7,02%)
Дистрес плоду, що загрожує життю	16 (17,58%)	5 (8,77%)
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	36 (39,56%)	23 (40,35%)
Патологія прикріплення плаценти і пуповини (аномалії розвитку і прикріплення плаценти і пуповини, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти)	28 (30,77%)*	4 (7,02%)

Продовження таблиці 3.2

Маткова кровотеча	10 (10,99%)	3 (5,26%)
Хоріоамніоніт	3 (3,30)	1 (1,75)
Безводний проміжок > 6 годин	26 (28,57)	22 (38,59)
Обвиття пуповиною	4 (4,40)	1 (1,75)
Неправильне розташування плода	16 (17,58)	11 (19,29)
Індукція пологів	7 (7,69)	1 (1,75)
Слабкість пологової діяльності	3 (3,30)	1 (1,75)
Регіонарна анестезія	33 (36,26)*	10 (17,54)

Примітки: * - статистично значимі відмінності I та II групи, $p < 0,05$.

Аналіз особливостей перебігу гестаційного перебігу не встановив статистично значимих відмінностей між групами спостереження щодо загрози самовільних викиднів та передчасних пологів, плацентарної дисфункції, істміко-цервікальної недостатності, зміни кількості навколоплідних вод. 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, $p > 0,05$. Вищий ризик гіпоксичних пошкоджень життєво важливих органів протягом внутрішньоутробного періоду розвитку і ризик травматизації під час пологів має плід, який розвивається в умовах плацентарної недостатності. Ці новонароджені частіше мають порушення процесів ранньої неонатальної адаптації [86]. Неприятливий вплив на становлення функції ШКТ має неонатальна гіпоксія [175], зокрема фетоплацентарна недостатність зменшує масу ПЗ та знижує загальну активність ферментів [19, 83, 149, 214].

При порівнянні I групи з II (контрольною) групою, відзначено, що формування перинатальної патології у ПНД супроводжувалося статистично значимо більшою частотою виявлення у матерів гестозу ($p=0,0173$, КСШ 3,22; 95 % ДІ 1,23-8,43); при наявності у жінок преєклампсії – 14 випадків (15,38%) та еклампсії тяжкого ступеню – 2 випадки (2,20%). У патогенезі гестозу, згідно даних літератури, провідну роль відіграє механізм пошкодження стінки спіралеподібних судин, що підвищує функціональну активність тромбоцитів, знижує білковосинтезувальну і гормональну функції плаценти, на фоні чого розвивається гіперкоагуляція в плазмовому ланцюгу гемостазу, що, у свою чергу, призводить до наростання порушень у мікроциркуляторному руслі, розвитку плацентарної недостатності, хронічної гіпоксії, а в деяких випадках, і загибелі плоду [47, 60, 66].

Аналізуючи особливості перебігу пологів у матерів груп спостереження, відмічено значний відсоток ускладнень перебігу інтранатального періоду у жінок I групи, що народили дітей з клінічними ознаками перинатальної патології. Зокрема, у даній підгрупі спостереження, порівняно з II контрольною групою, була відмічена статистично значимо більша частота пологорозрішення шляхом кесарева розтину ($p=0,0371$, КСШ 0,48; 95 % ДІ 0,25-0,96). За даними літератури, при кесаревому розтині зростає ризик дефіциту сурфактанту та респіраторного дистресу внаслідок легеневої гіпертензії. Фізіологічні явища останніх тижнів вагітності супроводжуються зміною гормонального середовища плода і матері з початком спонтанних пологів. Плід готується до переходу до умов позаутробного існування [260].

Також варто зазначити, 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 виражені тенденції до більшої частоти випадків дистресу плоду у I групі, порівняно з II групою - відповідно 16 (17,58%) та 5 (8,77%) випадків, $p>0,05$. Однією з

причин дистресу плода виступає внутрішньоутробна гіпоксія, яка в свою чергу призводить до посиленої руйнації сурфактанту та розвитку РДС, зокрема у передчасно народжених дітей [36, 43, 72].

Необхідно відмітити, що у 36 (39,56%) випадках у новонароджених I групи та у 23 дітей (40,35%) II групи було відмічено передчасний розрив плідних оболонок, $p > 0,05$. Тривалість безводного проміжку більше 6 годин була відмічена у 26 (28,57%) та 22 (38,59%) випадках пологів відповідно у I та II групах, $p > 0,05$, що є одним з провідних факторів ризику розвитку гіпоксії плода.

Таким чином, узагальнюючи результати аналізу даних соматичного стану здоров'я, гінекологічного та акушерського анамнезу у матерів обстежених дітей I групи спостереження, слід відмітити комплекс несприятливих антенатальних та перинатальних факторів ризику, які підвищують ймовірність передчасних пологів та сприяють розвитку важкої перинатальної патології у недоношених дітей. За нашими даними, такими факторами є: повторна вагітність та пологи, комплекс екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології у матері (інфекції TORCH-комплексу, кольпіт, патологія ендокринної системи, сечовидільної системи); обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (самовільні викидні, штучне переривання вагітності, морфо-функціональні порушення пуповини і плаценти); пологорозрішення шляхом кесарева розтину. Дані стани призводять до патологічних змін у плаценті, суттєвих порушень функцій фетоплацентарного комплексу, розвитку внутрішньоутробної гіпоксії та порушень розвитку плода, численних ускладнень пологів, зриву компенсаторних механізмів на фоні морфо-функціональної незрілості організму та, відповідно розвитку тяжких форм порушень клініко-метаболічної адаптації у ПНД [9, 95]. Вчасність проведення корекції ускладнень гестаційного періоду та пологів має значення для попередження розвитку тяжких дизадаптаційних синдромів та патологічних станів при передчасному народженні.

3.2. Клінічні особливості перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених I групи спостереження

Дослідженнями було передбачено оцінку відмінностей адаптації та нозологічних проявів у ПНД залежно від термінів гестації та ваги при народженні. Для оцінки переліку клінічних діагнозів та основних проявів патології новонароджені I групи були розподілені відповідно за терміном гестації та вагою при народженні, зокрема IA підгрупу складала 31 дитина, що народилися з вагою 2001-2500 г у терміні гестації 34-36/6 тижнів, IB підгрупу – 35 дітей, які народились з вагою 1501-2000 г ГВ 32-33/6 тижнів, IC підгрупу – 25 дітей, що народились з вагою 1500 г і менше ГВ 29-31/6 тижнів. II групу склали 57 передчасно народжених умовно здорових дітей, які народилися з вагою $2293,0 \pm 166,73$ г ГВ 34-36/6 тижнів. Розподіл новонароджених за основними антропометричними показниками та статтю наведено у таблиці 3.3.

За гендерним співвідношенням у I групі спостереження було 49 (53,85%) хлопчиків та 42 (46,15%) дівчинки, у II групі – 32 хлопчики (56,14%) і 25 дівчаток (43,86%), $p > 0,05$. Співвідношення за статтю у створених підгрупах не мали суттєвої різниці: в IC підгрупі переважали дівчатка, в усіх інших групах превалювали хлопчики. Так, в IA підгрупі було 20 (64,516%) хлопчиків, в IB – 18 (51,429%), в IC – 11 (44,00%), в II групі – 32 (56,14%), $p > 0,05$. Середня вага при народженні у дітей IA підгрупи складала $2301,8 \pm 168,13$ г, IB – $1750,86 \pm 136,41$ г, IC – $1279,8 \pm 210,95$ г, II групи – $2293,0 \pm 166,73$ г ($p_{IA-IB} < 0,0001$, $p_{IB-IC} < 0,0001$, $p_{IA-IC} < 0,0001$, $p_{IA-II} = 0,8141$, $p_{IB-II} < 0,0001$, $p_{IC-II} < 0,0001$). Середня довжина тіла при народженні у дітей IA підгрупи складала $44,9 \pm 1,12$ см, IB – $43,2 \pm 1,75$ см, IC – $39,7 \pm 3,30$ см, II групи – $45,5 \pm 1,30$ см ($p_{IA-IB} < 0,0001$, $p_{IB-IC} < 0,0001$, $p_{IA-IC} < 0,0001$, $p_{IA-II} = 0,0329$, $p_{IB-II} < 0,0001$, $p_{IC-II} < 0,0001$). Обвід голови у дітей IA підгрупи складала $31,5 \pm 1,07$ см, IB – $30,4 \pm 1,35$ см, IC – $27,8 \pm 2,05$ см, II групи – $31,6 \pm 1,18$ см ($p_{IA-IB} = 0,0006$, $p_{IB-IC} < 0,0001$, $p_{IA-IC} < 0,0001$, $p_{IA-II} = 0,9048$, $p_{IB-II} < 0,0001$, $p_{IC-II} < 0,0001$).

Таблиця 3.3 Розподіл новонароджених дітей підгруп спостереження за статтю, гестаційним віком, середніми показниками ваги, довжини тіла, обводу голови та обводу огруддя, n (%), $M \pm m$

Показник	I група (n=91)			II група (n=57)
	IA підгрупа (n=31)	IB підгрупа (n=35)	IC підгрупа (n=25)	
Хлопчики (n, %)	20 (64,52)	18 (51,43)	11 (44,00)	32 (56,14)
Дівчатка (n, %)	11 (35,48)	17 (48,57)	14 (56,00)	25 (43,86)
Гестаційний вік (тижні)	35,2±0,38	32,7±0,80	30,0±0,89	35,5±0,50
Вага при народженні (г)	2301,8±168,13	1750,86±136,41*	1279,8±210,95*	2293,0±166,73
Довжина тіла при народженні (см)	44,9 ±1,12*	43,2±1,75*	39,7±3,30*	45,5±1,30
ОГ при народженні (см)	31,5±1,07	30,4±1,35*	27,8±2,05*	31,6±1,18
ОГК при народженні (см)	30,0 ±1,39	27,8±1,51*	25,5±2,84*	29,5±1,32

Примітки:

* – статистично значимі відмінності порівняно з групою контролю, $p < 0,0125$;

^ – статистично значимі відмінності між IA та IB підгрупами, $p < 0,025$;

– статистично значимі відмінності між IB підгрупою та IC підгрупою, $p < 0,025$;

⁰ – статистично значимі відмінності між IA підгрупою та IC підгрупою, $p < 0,016$.

Статистично значимі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Обвід грудної клітки дітей ІА підгрупи склала $30,0 \pm 1,39$ см, ІВ – $27,8 \pm 1,51$ см, ІС – $25,5 \pm 2,84$ см, ІІ групи – $29,5 \pm 1,32$ см ($p_{IA-IB} < 0,0001$, $p_{IB-IC} = 0,0001$, $p_{IA-IC} < 0,0001$, $p_{IA-II} = 0,0993$, $p_{IB-II} < 0,0001$, $p_{IC-II} < 0,0001$).

Оцінку клінічної адаптації дітей при народженні проводили з використанням бальної шкали Апгар наприкінці 1-ї та 5-ї хвилин життя. Новонароджені ІА підгрупи спостереження наприкінці 1-ї хвилини життя мали середню оцінку за шкалою Апгар $5,9 \pm 0,72$ бали, діти ІВ підгрупи – $5,7 \pm 0,87$ бали, діти ІС підгрупи – $5,0 \pm 1,04$ бали, діти групи контролю – $6,9 \pm 0,58$ бали ($p_{IA-IB} = 0,3165$, $p_{IB-IC} = 0,0064$, $p_{IA-IC} = 0,0003$, $p_{IA-II} < 0,0001$, $p_{IB-II} < 0,0001$, $p_{IC-II} < 0,0001$), наприкінці п'ятої хвилини життя – відповідно $6,9 \pm 0,38$, $6,8 \pm 0,61$, $6,6 \pm 1,17$ та $7,7 \pm 0,58$ бали ($p_{IA-IB} = 0,4341$, $p_{IB-IC} = 0,3921$, $p_{IA-IC} = 0,1843$, $p_{IA-II} < 0,0001$, $p_{IB-II} < 0,0001$, $p_{IC-II} < 0,0001$), з них у ІА підгрупі 3 (9,68%) дітей потребували проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ); у ІВ – 11 (31,43%), у ІС – 15 (60,00%) відповідно. У таблиці 3.4. продемонстровано детальний аналіз значень бальної оцінки гострої адаптації за шкалою Апгар наприкінці першої та п'ятої хвилин життя дітей груп спостереження.

Слід відмітити, що з оцінкою за шкалою Апгар «0-3» бали у ІВ підгрупі народилась 1 дитина (2,86%), у ІС підгрупі – 2 дітей (8,00%), які потребували проведення повного комплексу заходів первинної реанімаційної допомоги. При цьому, серед 18 (58,06%) новонароджених ІА підгрупи, 28 (80,0%) ІВ підгрупи та 21 (84,0%) ІС підгрупи відмічався тяжкий стан вже при народженні. 13 дітей (41,94%) ІА підгрупи, 7 дітей (20,0%) ІВ підгрупи та 4 дітей (16,0%) ІС підгрупи мали значне погіршення стану впродовж раннього неонатального періоду за рахунок розвитку значних дисметаболических порушень на фоні гіпоксичного ураження, які виникли в результаті реалізації перинатальних факторів ризику, МФН, поглиблення соматичної, неврологічної симптоматики та розвитку ПОН. Це підтверджує літературні дані щодо недостатньої діагностичної цінності шкали Апгар при

встановленні ступеня тяжкості перинатальної патології та прогнозуванні перебігу ранньої неонатальної адаптації.

Таблиця 3.4 Результати оцінки постнатальної адаптації дітей груп спостереження за шкалою Апгар, n (%)

Показник	І група (n=91)			ІІ група (n=57)
	ІА підгрупа (n=31)	ІВ підгрупа (n=35)	ІС підгрупа (n=25)	
Перша хвилина життя:				
«0-3» бали	–	1 (2,86)	2 (8,00)	–
«4-6» балів	25 (80,65)*	30 (85,71)*	21 (84,00)*	9 (15,79)
«7-10» балів	6 (19,35)*	4 (11,43)*	2 (8,00)*	48 (84,21)
П'ята хвилина життя:				
«4-6» балів	3 (9,68)	4 (11,43)	3 (12,00)	–
«7-10» балів	25 (80,65)* ^	20 (57,14)* #	7 (28,00)* ⁰	57 (100)
На ШВЛ	3 (9,68) ^	11 (31,43) #	15 (60,00) ⁰	–

Примітки:

* – статистично значимі відмінності порівняно з групою контролю, $p < 0,0125$;

^ – статистично значимі відмінності між ІА та ІВ підгрупами, $p < 0,025$;

– статистично значимі відмінності між ІВ підгрупою та ІС підгрупою, $p < 0,025$;

⁰ – статистично значимі відмінності між ІА підгрупою та ІС підгрупою, $p < 0,016$.

Статистично значимі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Новонародженні І групи потребували проведення реанімаційних заходів в при народженні. Зокрема, забезпечення прохідності дихальних шляхів, санація трахеї проводилась 19 (61,29%) новонародженим ІА підгрупи, 23 (65,71%) ІВ та 15 (60,00%) дітям ІС підгрупи, $p > 0,05$. Оксигенотерапія вільним потоком проводилася 22 (70,97%) дітям ІА підгрупи, 17 (48,57%) ІВ підгрупи, 12 (48,00%) ІС підгрупи, $p > 0,05$. Проведення ШВЛ маскою і мішком в пологовому залі потребували відповідно 16 (51,61%), 23 (65,71%) та 14 (56,00%) новонароджених підгруп спостереження ($p > 0,05$); ШВЛ інтубаційною трубкою та мішком в пологовому залі – 9 (29,03%), 17 (48,57%), 20 (80,0%) дітей відповідно ($p_{IA-IB}=0,1076$, $p_{IB-IC}=0,0144$, $p_{IA-IC}=0,0002$). Серед дітей, яким була проведена інтубація трахеї достовірно переважали діти з терміном гестації 29-31/6 тижнів (20 дітей (80,0%)). Згідно даних літератури, важкість стану ПНД прямо пропорційно залежить від терміну гестації та морфо-функціональної зрілості. Зокрема, діти меншого гестаційного терміну мають більшу респіраторну недостатність та вищий ризик необхідності проведення реанімаційних заходів та респіраторної підтримки, тривалого перебування в стаціонарі [260].

Середня тривалість перебування у пологовому стаціонарі дітей ІА групи становила $5,3 \pm 2,07$ діб, ІВ – $7,1 \pm 2,79$ діб, ІС – $9,2 \pm 5,25$ діб, ІІ групи – $5,5 \pm 1,57$ діб ($p_{IA-IB}=0,0045$, $p_{IB-IC}=0,0494$, $p_{IA-IC}=0,0004$, $p_{IA-II}=0,6120$, $p_{IB-II}=0,0007$, $p_{IC-II} < 0,0001$). При тяжкому стані новонародженого, відразу з відділення інтенсивної терапії діти переводилися на подальші етапи лікування до обласної дитячої лікарні, зокрема у ВІТН переведено 10 дітей (32,26%) ІА підгрупи, 6 дітей (17,14%) ІВ та 18 дітей (72,0%) ІС підгруп відповідно. У відділення для новонароджених недоношених дітей обласної клінічної дитячої лікарні м.Чернівці переведено 21 дитину (67,74%) ІА підгрупи, 29 дітей (82,86%) ІВ підгрупи та 7 дітей (28,0%) ІС підгрупи.

Тяжкість стану ПНД усіх трьох підгруп спостереження впродовж раннього неонатального періоду була зумовлена проявами РДС новонароджених (100%), пригніченням фізіологічних рефлексів,

недоношеністю, морфо-функціональною незрілістю. Оцінка дихальних розладів за шкалою Downes у дітей груп спостереження представлена на рис. 3.1.

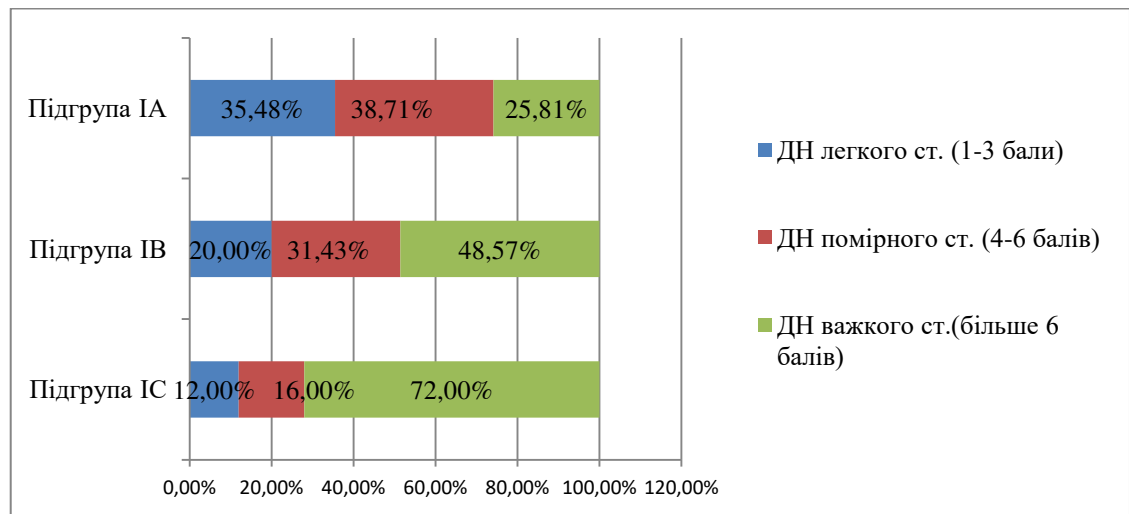


Рисунок 3.1 Оцінка дихальних розладів за шкалою Downes у дітей груп спостереження.

У дітей IA підгрупи оцінка дихальних розладів за шкалою Downes 1-3 бали відмічена 1-3 бали у 11 дітей (35,48%), 4-6 балів – у 12 (38,71%) дітей, більше 7 балів – у 8 (25,81%) дітей; у дітей IB підгрупи оцінка дихальних розладів за шкалою Downes 1-3 бали – у 7 дітей (20,0%), 4-6 балів – у 11 (31,43%) дітей, більше 7 балів – у 17 (48,57%) дітей; у дітей IC підгрупи відповідно – у 3 дітей (12,0%), 4-6 балів – у 4 (16,0%) дітей, більше 7 балів – у 18 (72,0%) дітей. Встановлено статистично значимі асоціації між формуванням РДС важкого ступеня у ПНД та меншим гестаційним віком при народженні ($p_{IA-IC}=0,0010$, КСШ 7,39; 95% ДІ 2,26-24,23).

У дітей IA підгрупи спостереження відмічалися клінічні прояви порушень загальних процесів адаптації, які були зумовлені основними захворюваннями (рис. 3.2).

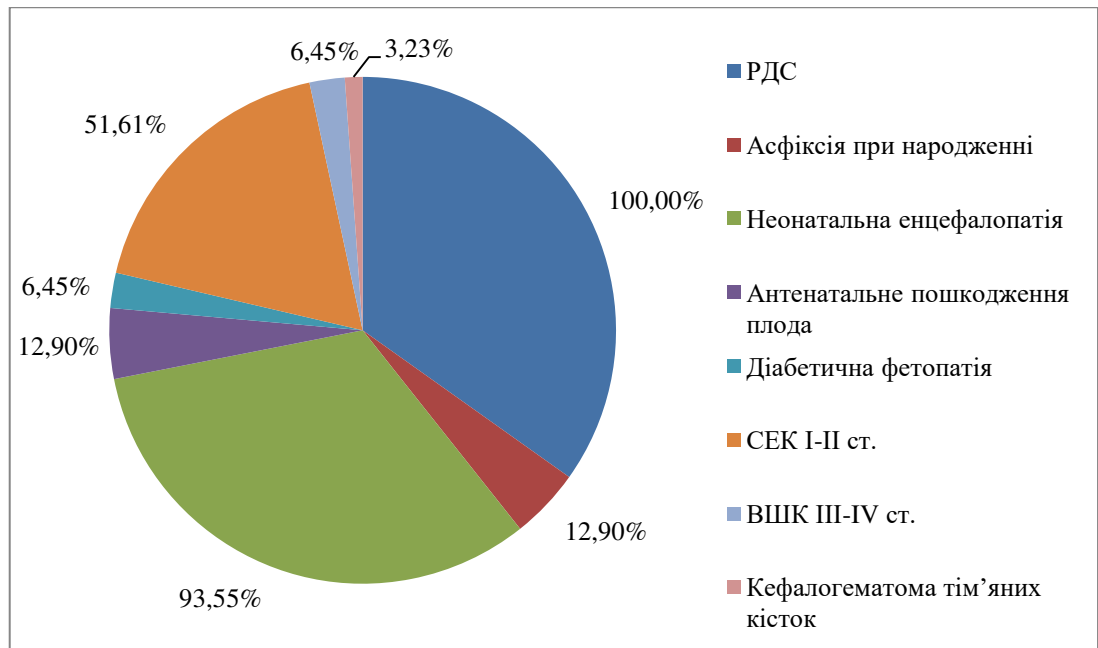


Рисунок 3.2 Структура основних захворювань новонароджених ІА підгрупи спостереження в ранньому неонатальному періоді.

Основними нозологічними формами, що обумовили патологічний перебіг раннього неонатального періоду тяжкого ступеня у дітей ІА підгрупи, були: прояви РДС в 31 дитини (100,0%), у 4 випадках (12,90%) було виявлено антенатальне ураження плоду, зокрема народження маловагової дитина до терміну гестації; діабетична фетопатія – у 2 випадках (6,46%); асфіксія помірного ступеня у 4 дітей (12,9%). Поширеним клінічним діагнозом у новонароджених ІА групи була неонатальна енцефалопатія – у 29 дітей (93,55%). При оцінці неврологічної симптоматики у 24 випадках (77,42%) спостерігалися прояви синдрому церебрального пригнічення, у 1 випадку (3,23%) – синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, в 1 випадку (3,23%) – судомний синдром, у 24 випадках (80,64%) – синдром вегето-вісцеральної дисфункції, у 2 (6,45%) – гідроцефальний синдром. Порушення неврологічного статусу у 1 дитини (3,23%) розвинулися на фоні наявності кефалогематом тім'яних кісток. Геморагічне ураження центральної нервової системи (ЦНС) виявлено у 18 дітей (58,06%): у 16 дітей (51,61%) – наявність субепендимального крововиливу I-II ст., у 2 дітей (6,45%) –

внутрішньошлуночкового крововиливу (ВШК) за даними нейросонографічного дослідження (НСГ). За даними літератури, ризик розвитку ВШК має пряму залежність від гестаційного віку та маси новонародженого [38]. Катамнестично підтверджено, що перенесені ВШК призводять до формування психоневрологічних і когнітивних порушень та інвалідизації дітей в ранньому дитячому віці та в наступні вікові періоди [151, 196, 263].

Серед супутньої патології у 28 новонароджених (90,32%) була загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування (ВУІ), вроджена гіпоспадія – у 2 дітей (6,45%), від багатоплідної вагітності народилося 15 дітей (48,39%), ознаки МФН мала 31 дитина (100,0%). Слід відзначити, що ускладненнями клінічних проявів патології у цієї підгрупи дітей виступали: СПОН у 10 випадках (32,26%), у 9 дітей (29,03%) відмічено синдром артеріальної гіпотензії, у 2 (6,45%) – геморагічний синдром, у 4 дітей (12,9%) анемічний синдром, у 2 (6,45%) – набряк головного мозку. У 23 дітей (74,19%) ІА групи спостерігалися клінічні прояви дихальної недостатності тяжкого ступеня, що обумовило необхідність проведення апаратної дихальної підтримки.

Аналіз даних НСГ даної групи спостереження показали певні порушення структур головного мозку: у 16 дітей (51,61 %) – наявність субependимального крововиливу I-II ст., у 2 дітей (6,45%) – ВШК. При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) серця, у 14 дітей (45,13%) виявлено ознаки відкритого овального вікна (ВОВ), у 3 (9,68%) – ознаки відкритої артеріальної протоки (ВАП).

Основні захворювання, що зумовили тяжкі форми перинатальної патології у дітей ІВ підгрупи, були прояви РДС у 35 дітей (100,0%); асфіксія – у 8 дітей (22,86%); у 4 випадках (11,43%) було виявлено антенатальне ураження плода; неонатальна енцефалопатія – у 33 дітей (94,29%). При оцінці неврологічної симптоматики у 28 новонароджених (80,0%) спостерігалися прояви синдрому пригнічення, у 28 випадках – синдром вегето-вісцеральної дисфункції (80,0%), у 3 випадках (8,57%) –

гідроцефальний синдром. Геморагічне ураження ЦНС: у 15 дітей (42,86 %) – наявність субепендимального крововиливу I-II ст., у 2 дітей (5,71%) – ВШК за даними НСГ (рис. 3.3).

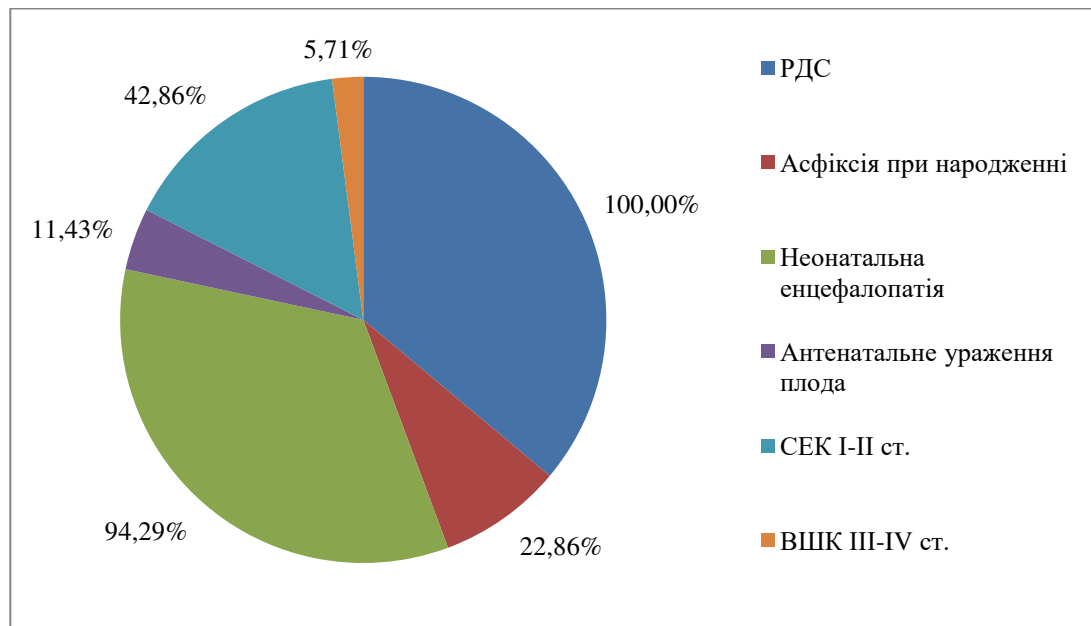


Рисунок 3.3 Структура основних захворювань новонароджених ІV підгрупи спостереження в ранньому неонатальному періоді.

Серед супутньої патології у 31 новонароджених (88,57%) була загроза реалізації ВУІ, від багатоплідної вагітності народжені 12 дітей (34,29%), ознаки МФН мали 35 дітей (100,0%). Слід відзначити, що ускладненнями клінічних проявів патології у цієї групи дітей виступали: СПОН – у 13 випадках (37,14%), у 9 дітей (25,71%) відмічено синдром артеріальної гіпотензії, у 4 (11,43%) – набряк головного мозку. У 28 дітей (80,0%) ІV групи спостерігалися клінічні прояви дихальної недостатності тяжкого ступеня, що обумовило необхідність проведення апаратної дихальної підтримки.

Згідно даних НСГ даної групи спостереження показали певні порушення структур головного мозку: у 15 дітей (42,86%) – наявність субепендимального крововиливу I-II ст., у 2 дітей (5,71%) – ВШК. При проведенні УЗД серця, у 23 дітей (65,74%) виявлено ознаки ВОВ, у 6 (17,14%) – ознаки ВАП.

Зміни загального стану дітей ІС підгрупи спостереження на першому тижні життя були обумовлені проявами РДС у 25 дітей (100,0%); у 5 випадках (20,0%) було виявлено антенатальне ураження плоду; асфіксія у 12 новонароджених (48,0%); неонатальна енцефалопатія – у 18 дітей (72,0%). При оцінці неврологічної симптоматики у 12 новонароджених (48,0%) спостерігалися прояви синдрому церебрального пригнічення, у 8 випадках – синдром вегето-вісцеральної дисфункції (32,0%), в 1 випадку (4,0%) судомний синдром, у 1 випадку (4,0%) – гідроцефальний синдром (рис.3.4).

Серед супутньої патології у 25 новонароджених (100,0%) була загроза реалізації ВУІ, народжені від багатоплідної вагітності 5 дітей (20,0%), ознаки МФН мали 25 дітей (100,0%). Серед ускладнень клінічних проявів патології у цієї підгрупи дітей виступали: СПОН – у 19 випадках (76,0%), у 11 дітей (44,0%) відмічено синдром артеріальної гіпотензії, у 3 (12,0%) – набряк головного мозку, анемічний синдром – у 8 (32,0%), геморагічний синдром – у 9 (36,0%). У 23 дітей (92,0 %) ІС підгрупи спостерігалися клінічні прояви дихальної недостатності тяжкого ступеня, що обумовило необхідність проведення апаратної дихальної підтримки.

Згідно даних НСГ дослідження даної групи спостереження показали певні порушення структур головного мозку: у 14 дітей (56,0%) – наявність субепендимального крововиливу І-ІІ ст., у 4 дітей (16,0%) – ВШК. Схильність глибоко недоношених дітей до ВШК обумовлена особливостями перивентрикулярної зони головного мозку [151, 263]. При проведенні УЗД серця, у 19 дітей (76,0%) виявлено ознаки ВОВ, у 6 (24,0%) – ознаки ВАП.

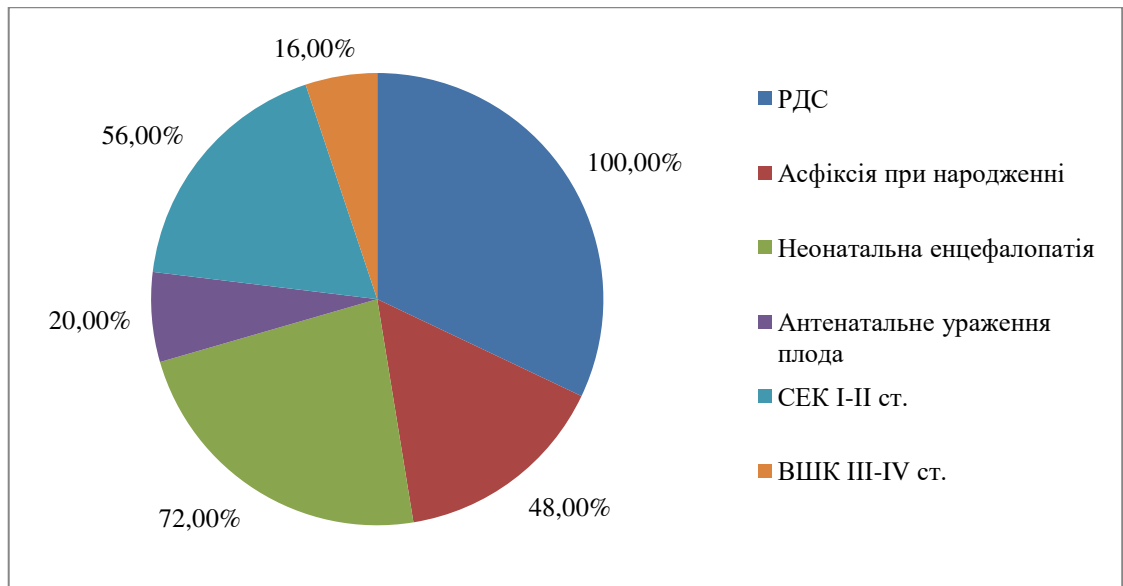


Рисунок 3.4 Структура основних захворювань новонароджених ІС підгрупи спостереження в ранньому неонатальному періоді.

Гестаційний вік 57 дітей II групи (100%) склав 34-36/6 тижнів. Новонароджені II групи, незважаючи на наявність певного відсотку факторів ризику у матерів під час вагітності та пологів, мали задовільний перебіг раннього неонатального періоду, перебували у палатах сумісного перебування з матір'ю, отримували грудне вигодовування. Отже, критеріями формування контрольної групи новонароджених була відсутність ознак клінічної дизадаптації впродовж раннього неонатального періоду.

Проаналізувавши дані клінічної характеристики ПНД підгруп спостереження, слід зазначити, що формування важкої перинатальної патології статистично значуще частіше асоціювалось із:

- оцінкою за шкалою Апгар 5 балів та нижче, наприкінці 1-ї хвилини ($p_{IA-IC}=0,0041$, КСШ 0,19; 95% ДІ 0,06-0,59; $p_{IB-IC}=0,0052$, КСШ 0,20; 95% ДІ 0,07-0,62) та 5-ї хвилини ($p_{IA-IB}=0,0149$, КСШ 0,18; 95% ДІ 0,05-0,72; $p_{IA-IC}<0,0001$, КСШ 0,04; 95% ДІ 0,01-0,18; $p_{IB-IC}=0,0094$, КСШ 0,23; 95% ДІ 0,08-0,70);
- клінічними проявами асфіксії при народженні ($p_{IA-IC}=0,0062$; КСШ 0,16; 95% ДІ 0,04–0,60; $p_{IB-IC}=0,0453$, КСШ 0,32; 95% ДІ 0,11–0,97);

- РДС важкого ступеня у ПНД з меншим гестаційним віком при народженні ($p_{IA-IC}=0,0010$, КСШ 7,39; 95% ДІ 2,26-24,23).

3.3. Особливості терапевтичних втручань та медикаментозного навантаження у дітей груп спостереження

Новонароджені діти IA, IB та IC підгруп спостереження з перинатальною патологією мали клініко-параклінічні прояви поліорганного пошкодження, тому потребували комплексу невідкладних лікувальних заходів в умовах відділення інтенсивної терапії за умов дотримання лікувально-охоронного режиму, куди були переведені одразу після народження та отримували відповідну терапію з урахуванням провідних клінічних проявів. Метою терапевтичного лікування у дітей цих груп була підтримка основних функцій життєзабезпечення організму: адекватний газообмін, нормалізація об'єму циркулюючої крові та гемодинаміки, інфузійна терапія для покриття фізіологічних потреб та патологічних втрат рідини, повне або часткове парентеральне живлення, ентеральне живлення зцідженим молоком за умов збереження толерантності до їжі, антибіотикотерапія за результатами бактеріологічних висівів.

Сумарний аналіз спектру медикаментозних та терапевтичних втручань у ПНД представлено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 Частота проведення заходів терапевтичного втручання у дітей груп спостереження, n (%)

Тип терапевтичного втручання	I група (n=91)			II група (n=57)
	IA підгрупа (n=31)	IB підгрупа (n=35)	IC підгрупа (n=25)	
ШВЛ	23 (74,19%)	28 (80,0%)	25 (100,0%) ⁰	–
СДППТ	16 (45,71%)	12 (34,29%) [#]	–	–

Продовження таблиці 3.5

Препарати сурфактанту	2 (6,45%) [^]	18 (51,42%) [#]	25 (100,0%) ⁰	–
Інфузійна терапія	31 (100,0%)	35 (100,0%)	25 (100,0%)	–
Інотропні препарати	9 (29,03%)	9 (25,71%)	11 (44,0%)	–
Гормони (дексаметазон)	2 (6,45%)	–	2 (8,0%)	–
Засоби седативної дії	10 (32,26%)	5 (14,29%)	5 (25,0%)	–
Протисудомні препарати	1 (3,23%)	–	1 (4,0%)	–
Цефалоспорины III генерації	1 (3,23%)	3 (8,57%)	6 (24,0%) ⁰	–
Амікацин/ гентаміцин	29 (93,55%) [^]	24 (68,57%) [#]	23 (92,0%)	–
Адаптована суміш амінокислот	31 (100,0%)	35 (100,0%)	25 (100,0%)	–
Свіжозаморожена плазма	2 (6,45%)	–	7 (20,0%)	–
Еритроцити	3 (9,68%)	–	8 (32,0%) ⁰	–
Реуона	31 (100,0%)	35 (100,0%)	25 (100,0%)	–
Дицинон	2 (6,45%)	–	2 (8,0%)	–

Примітки: * – статистично значимі відмінності порівняно з групою контролю, $p < 0,0125$;

[^] – статистично значимі відмінності між IA та IB підгрупами, $p < 0,025$;

[#] – статистично значимі відмінності між IB підгрупою та IC підгрупою, $p < 0,025$;

⁰ – статистично значимі відмінності між IA підгрупою та IC підгрупою, $p < 0,016$. Статистично значимі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Новонароджені діти з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня потребували проведення вентиляційної підтримки у режимі інвазивної тригерної ШВЛ у 23 (74,19%) дітей ІА підгрупи, у 28 ПНД (80,0%) ІВ підгрупи та у 25 (100,0%) дітей ІС підгрупи при відсутності показів до проведення ШВЛ у дітей ІІ групи. Самостійне дихання з постійним позитивним тиском наприкінці видиху через назальні канюлі (СДППТ) проводилось у 16 дітей (45,71%) ІА підгрупи та у 12 дітей (34,29 %) ІВ підгрупи. Введення препаратів екзогенного сурфактанту було виконано 2 дітям (6,45%) ІА підгрупи, 18 дітям (51,42%) ІВ підгрупи та 25 дітям (100,0%) ІС підгрупи.

Комплексна антибіотикотерапія (амікацин, ампіцилін) призначалась дітям ІА підгрупи – у 29 випадках (93,55%), ІВ підгрупи – у 24 випадках (68,57%), ІС підгрупи – у 23 випадках (92,0%). Прийом антибіотиків впливає на проникність кишечника у недоношених новонароджених, порушує нормальний розвиток мікробіоти кишечника, зменшуючи бактеріальне різноманіття; відстрочуючи колонізацію біфідобактерій, збільшуючи присутність генів антибіотикорезистентності та резистентних до кількох препаратів представників родів *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter/Enterococcus* [142]. У ході дослідження встановлено статистично значущі відмінності щодо частоти застосування комплексної антибіотикотерапії ($p_{IA-IB}=0,0204$, КСШ 6,65; 95 % ДІ 1,34-32,94; $p_{IB-IC}=0,0432$, КСШ 5,27; 95 % ДІ 1,05-24,41), та, зокрема, цефалоспоринів III генерації у ПНД ($p_{IA-IC}=0,0445$, КСШ 9,74; 95 % ДІ 1,06-84,96).

Відповідно до діючих рекомендацій в новонароджених ІА групи у 29 випадках (93,55%) використовувалося повне парентеральне харчування (ППХ), у ІВ група – 34 (97,14%), у ІС група – 25 випадків (100,0%); мінімальне ентеральне харчування (МЕХ), що забезпечувало підтримку функціонування ентероцитів кишечника, з поступовим роширенням об'єму ентерального годування, було можливим у 21 дітей (67,74%) ІА групи, у 22 дітей (62,87%) ІВ група та у 13 новонароджених (52,00%) ІС групи.

Проблеми з годуванням у недоношених немовлятах можна пояснити зниженням/відсутністю рефлексу смоктання, непереносимістю годування. Оскільки значна кількість новонароджених мала респіраторний дистрес, що також є фактором ризику запізнілого початку годування [260].

Враховуючи те, що достовірної різниці згідно перебігу раннього неонатального періоду між підгрупами немає, ми вирішили об'єднати підгрупи в одну групу.

Висновки до розділу 3

Таким чином, наявність різноманітної екстрагенітальної патології, ускладненого акушерсько-гінекологічного анамнезу, несприятливий перебіг гестаційного періоду та пологів у матерів є факторами значної ймовірності розвитку перинатальної патології у ПНД, що підтверджує багатofакторність її розвитку.

Статистично значимий зв'язок пренатальних факторів ризику із розвитком порушень функціональних травної системи у ПНД з перинатальною патологією відмічається за наявності: патології ендокринної системи, зокрема дифузного нетоксичного зобу I-II ст.; захворювань сечовидільної системи, хронічної гінекологічної патології, колонізації УПМ, а також, обтяженому акушерському анамнезі, зокрема перинатальних втрат, гестозу, патології прикріплення плаценти і пуповини, пологорозрішення шляхом кесарева розтину.

Серед перинатальної патології домінуюче місце у ПНД посідає асфіксія, РДС, патологія ЦНС, синдром ПОН. Формування перинатальної патології статистично значно частіше асоціювалось із оцінкою за шкалою Апгар 5 балів та нижче, клінічними ознаками асфіксії при народженні, РДС важкого ступеню. Додатковим чинником ризику розвитку ФГІР у ПНД є застосування у комплексі лікування антибіотикотерапії без профілактики порушень мікробіоценозу кишечника.

За матеріалами Розділу 3 опубліковано:

1. Годованець ЮД, Бабінцева АГ, **Дроник ТА**, Лопашук НІ, Фрунза АВ. 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. [15]
2. **Дроник ТА**. Основні клінічні прояви функціональних гастроінтестинальних розладів у передчасно народжених новонароджених, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали І 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. [25]
3. **Дроник ТА**. 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. [27]
4. **Дроник ТА**. Особливості перебігу функціональних гастроінтестинальних розладів у новонароджених дітей, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали ІV міжн. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО Інновації та перспективи сучасної медицини; 2017 Кві 5-7; Чернівці. Хист. 2017;19:270. [28]
5. **Дроник ТА**. 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. [30]

6. 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). [144]

РОЗДІЛ 4
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ПОЄДНАНИХ ПОРУШЕНЬ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА КИШЕЧНИКА
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ЗА УМОВ
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

4.1. Функціональний стан кишечника у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології

Однією з основних причин неонатальної захворюваності та смертності є передчасне народження [75, 83], з яким пов'язані коротко- та довгострокові наслідки для фізичного та нервово-психічного розвитку дітей, а також ранній старт хронічних захворювань [20, 218].

Незрілість розвитку при народженні впливає на системи органів, викликаючи їх пошкодження, впродовж усього немовлячого віку [19, 77, 116]. Поряд з іншими системами органів, ПНД мають незрілість травної системи, що обумовлює прояви харчової непереносимості [83, 144]. ФГІР часто являються проявами перинатального пошкодження ЦНС як один з проявів синдрому вегето-вісцеральних порушень [120, 161].

За нашими спостереженнями, клінічна симптоматика перинатальної патології у дітей І групи спостереження у ранньому неонатальному періоді супроводжувалася поєднаним синдромом вегето-вісцеральної дисфункції, у складі якого були ознаки харчової інтолерантності. Зокрема, 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%). Загалом у 42 новонароджених (46,2%), які мали прояви перинатальної

патології, спостерігалися стійкі та тривалі прояви дисфункції травної системи, що розцінювалося як один з проявів СПОН (рис.4.1).

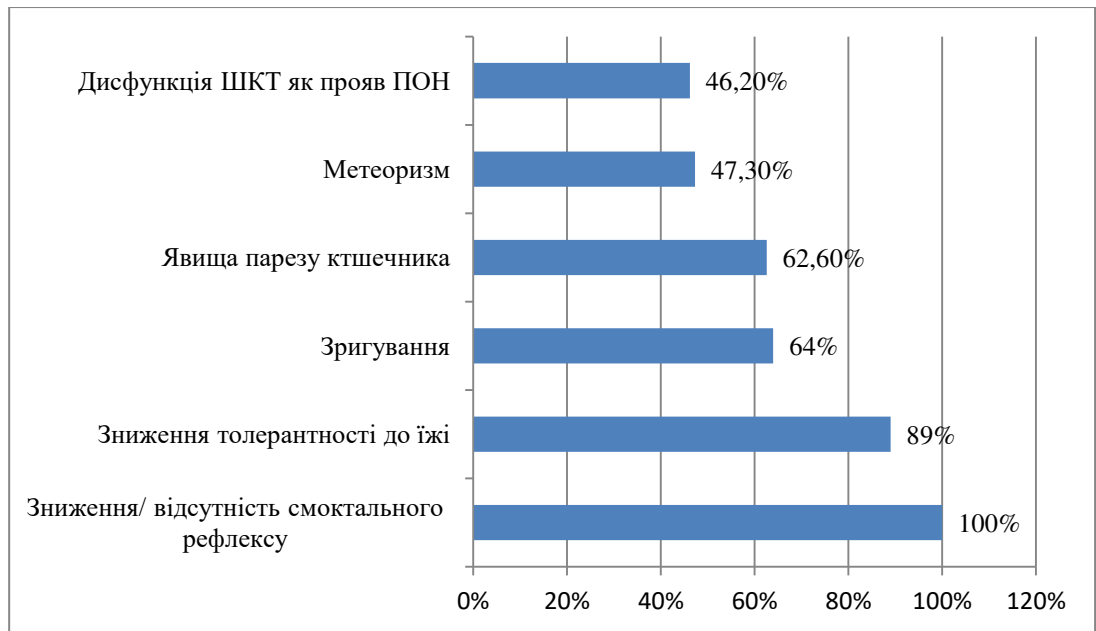


Рис. 4.1 Клінічні прояви порушень функціонального стану ШКТ у новонароджених груп спостереження.

Вигодовування через зонд потребували 19 новонароджених (61,29%) ІА підгрупи, 28 немовлят (80,00%) ІВ підгрупи та 25 дітей (100,%) ІС підгрупи порівняно з групою контролю – 8 дітей (14,04%) ($p_{IA-IC}=0,0005$, $p_{IA-II} <0,0001$, $p_{IB-IC}=0,0183$, $p_{IB-II} <0,0001$, $p_{IC-II} <0,0001$). 12 дітей (38,71%) ІА підгрупи та 7 дітей (20,0%) ІВ підгрупи вигодовувались з ріжка-шприца. Відповідно до діючих рекомендацій, новонародженим І групи у 88 випадках (96,7%) використовувалося повне парентеральне харчування (ППХ), у 56 випадках (61,54%) було можливим мінімальне ентеральне харчування (МЕХ), що забезпечувало підтримку функціонування ентероцитів кишечника, з поступовим розширенням об'єму ентерального годування (табл.4.1).

Таблиця 4.1 Клінічні прояви порушень функціонального стану ШКТ у новонароджених підгруп спостереження (n, %)

Показник	I група (n=91)			II група (n=57)
	IA підгрупа (n=31)	IB підгрупа (n=35)	IC підгрупа (n=25)	II група (n=57)
Зниження рефлексу смоктання	22 (70,97)*^	15 (42,86)	7 (28,00) ⁰	19 (33,33)
Відсутність рефлексу смоктання	9 (29,03)^	20 (57,14)	18 (72,00) ⁰	–
Зниження толерантності до їжі	26 (83,87)	31 (88,57)	24 (96,00)	–
Зригування/ стаз	18 (58,06)	23 (65,71)*	23 (92,00)* ⁰	1 (1,75)
Парез кишечника із затримкою відходження меконію	13 (41,94)	23 (65,71)	21 (84,00) ⁰	–
Явища метеоризму	13 (41,94)	16 (51,61)	14 (56,00)	–
СПОН	10 (32,26)	13 (37,14) [#]	19 (76,00) ⁰	–

Примітки:

* – статистично значимі відмінності порівняно з групою контролю, $p < 0,0125$;

^ – статистично значимі відмінності між IA та IB підгрупами, $p < 0,025$;

– статистично значимі відмінності між IB підгрупою та IC підгрупою, $p < 0,025$;

⁰ – статистично значимі відмінності між IA підгрупою та IC підгрупою, $p < 0,016$.

Статистично значимі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Таким чином, у ПНД за умов перенесеної перинатальної патології у комплексі вегето-вісцеральної дисфункції відмічаються ознаки поєднаної дисфункції системи травлення, ознаками якої є послаблення або відсутність смоктального рефлексу, зригування, стаз та парез кишечника, затримка відходження меконію та перехідного стільця, метеоризм; у найбільш важких випадках стійке й тривале зниження толерантності до ентерального харчування є одним з характерних проявів СПОН.

4.2. Аналіз показників периферичної крові у ПНД при перинатальній патології

При передчасному народженні за умов морфо-функціональної незрілості організму система гемопоезу безпосередньо впливає на забезпечення компенсаторно-приспосувальних механізмів в період формування короткочасної адаптації організму [16, 154, 164]. Гематологічні показники широко використовуються в клінічній практиці, їх визначення є легкодоступним та дає можливість оцінити характер адаптації організму [122, 154, 164, 242]. Отримані результати визначення гематологічних показників у дітей I та II груп спостереження представлені у табл. 4.2.

У ході роботи встановлено, що ПНД при патологічному перебігу періоду постнатальної адаптації мали статистично значимо нижчі рівні показників еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту та тромбоцитів у порівнянні з групою контролю ($p < 0,0001$), що може свідчити про пригнічення активації системи кровотворення, слабку адаптивну відповідь організму за умов перенесеного гіпоксичного впливу на фоні морфо-функціональної незрілості, несприятливого впливу перинатальних факторів, комбінованої соматичної неонатальної патології [154, 164, 171, 193].

Таблиця 4.2 Середні значення гематологічних показників у ПНД I групи спостереження життя порівняно із контролем на 1 добу життя ($M \pm m$)

Показники	I група (n=91)	II група (n=57)
Еритроцити (Т/л)	4,77±0,06*	4,91±0,07
Гемоглобін (Г/л)	190,65±2,08*	194,26±2,33
Гематокрит (%)	52,34±0,93	55,09±1,18
Тромбоцити (Г/л)	214,89±0,93*	237,79±5,82
Лейкоцити (Г/л)	12,79±0,37	12,68±0,49
ПЯЛ (%)	10,19±0,38*	7,18±0,23
СЯЛ (%)	49,95±1,13*	53,40±1,11
Еозинофіли (%)	3,00±0,24*	2,84±0,24
Лімфоцити (%)	35,35±1,12*	34,28±1,03
Моноцити (%)	2,57±0,23*	3,13±0,22

Примітка. * - вірогідна відмінність показників у групах спостереження, $p < 0,05$.

Результатом плацентарної недостатності є утворення тромбів, дефект ендотелію, інтраплацентарна активація споживання тромбоцитів, що призводить до неонатальної тромбоцитопенії [242]. Дефіцит кисню та поживних речовин під час перинатального періоду може спричинити порушення функції печінки та кісткового мозку, призводить до збільшення еритроїдних клітин-попередників і подальшого зниження регуляції мегакаріоцитів, що призводить до гіпорегенеративної тромбоцитопенії, а також порушує синтез факторів згортання крові, фібринолітичних факторів і посиленого руйнування тромбоцитів у дрібних кровоносних судинах [160, 259].

Нейтрофіли та моноцити є важливими клітинами в системі імунного захисту, вони відіграють вирішальну роль у захисті господаря від патогенів, регулюють функції тучних клітин, епітеліальних клітин і макрофагів [129, 153]. Нейтрофіли розпізнають патогени, призводять до активації продукції активних форм кисню, дегрануляції, фагоцитозу, утворення позаклітинних пасток, а також модулюють функції ендотеліальних клітин судин, індукуючи патологічний ангиогенез та адаптивні імунні відповіді. Надмірна активність нейтрофілів викликає значне пошкодження тканин. У новонароджених здатність до утворення позаклітинних пасток нейтрофілами недосконала та сприяє зниженій неонатальній імунній відповіді [129, 185]. На думку деяких авторів, частково знижена антибактеріальна функція нейтрофілів та моноцитів, є радше механізмом захисту від перевищення прозапальних імунних реакцій, ніж патологічним дефектом [100]. Нейтрофіли новонароджених під впливом стресу демонструють підвищену реакцію порівняно з дорослими [140].

Результати дослідження не продемонстрували статистично значимої різниці між рівнями лейкоцитів у дослідних групах ($12,79 \pm 0,37$ та $12,68 \pm 0,49$ Г/л відповідно в I та II групі, $p=0,1233$). Нейтропенія у ПНД, яка корелює з вагою та гестаційним віком, може бути вторинною по відношенню до зниження продукції нейтрофілів, посиленого руйнування нейтрофілів або комбінації обох механізмів, що відповідає лейкопенії недоношених. Накопичення нейтрофілів у кишечнику також може сприяти як вторинна тимчасова причина. Крім того, граничний перерозподіл нейтрофілів викликає нейтропенію при НЕК та запальних захворюваннях кишечника [239, 275].

При оцінці нейтрофільної ланки лейкоцитів виявлено статистично значиму різницю між рівнями паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів. Так, вищі значення рівня паличкоядерних нейтрофілів були у групі ПНД з перинатальною патологією порівняно з групою контролю (відповідно $10,19 \pm 0,38$ та $7,18 \pm 0,23$ %, $p < 0,0001$), кількість сегментоядерних нейтрофілів, навпаки, була нижчою у дітей основної групи порівняно з

контролем. Це свідчить про стимуляцію вироблення молодих форм нейтрофілів кістковим мозком за умов гіпоксії та може бути проявом процесів міграції клітин на фоні цитолізу та апоптозу [194, 204, 242, 258].

Відсоток еозинофілів був достовірно вищим у дітей з перинатальною патологією. Еозинофіли володіють функцією хемотаксису та фагоцитозу. Згідно даних літератури, недоношені діти із бронхо-легеневою дисплазією мають вищі рівні еозинофілів, ніж за відсутності даної патології [154, 280].

Моноцити поглинають бактерії шляхом фагоцитозу, утворення ферментів та кисневих радикалів. Міграція моноцитів у вогнище запалення у немовлят є нижчою, ніж у дорослих. Крім того, моноцити мають знижену здатність до синтезу цитокінів [129].

Незріла імунна система недоношених дітей здатна генерувати спалах наївних Т- і В-лімфоцитів із тимуса та кісткового мозку під час постнатальної антигенної стимуляції. Деякі нижчі показники кількості клітин у недоношених немовлят свідчать про те, що їхня імунна система ще не повністю розвинена [265, 283].

У ході роботи вивчено особливості кореляційних зв'язків між показниками загального аналізу крові (ЗАК) у ПНД при фізіологічному та патологічному перебігу періоду постнатальної адаптації (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 Коефіцієнти кореляції показників загального аналізу крові у ПНД груп спостереження, $p < 0,05$

Перелік показників	I група (n=91)	II група (n=57)
Еритроцити: Гемоглобін	0,73*	0,82*
Еритроцити: Гематокрит	0,74*	0,88*
Еритроцити: Тромбоцити	-0,22	0,15
Еритроцити: Лейкоцити	-0,13	0,12

Продовження таблиці 4.3

Еритроцити: Паличкоядерні	0,21	-0,39
Еритроцити: Сегментоядерні	-0,33	-0,30
Еритроцити: Еозинофіли	0,05	-0,83
Еритроцити: Лімфоцити	0,27	0,39
Еритроцити: Моноцити	-0,30	-0,20
Еритроцити: Лейкоцитарний індекс	0,14	0,05
Гемоглобін: Гематокрит	0,77*	0,95*
Гемоглобін: Тромбоцити	-0,21	0,09
Гемоглобін: Лейкоцити	-0,45	0,51
Гемоглобін: Сегментоядерні	-0,69*	-0,13
Гемоглобін: Лімфоцити	0,57*	0,24
Гематокрит: Тромбоцити	-0,18	0,19
Гематокрит: Лейкоцити	-0,47	0,39
Гематокрит: Лімфоцити	0,75*	0,29
Гематокрит: Сегментоядерні	-0,73*	-0,17
Лейкоцити: Паличкоядерні	0,49	-0,57*
Лейкоцити: Тромбоцити	0,24	-0,04
Паличкоядерні: Лейкоцитарний індекс	0,89*	0,75*
Сегментоядерні: Лімфоцити	-0,90*	-0,91*

Примітка. * - вірогідна відмінність показників у групах спостереження, $p < 0,05$.

Особливості кореляційних зв'язків показників ЗАК у новонароджених I та II груп мали суттєві відмінності коефіцієнтів кореляції та їх векторів. Відмінності кореляційної залежності показників ЗАК у ПНД, які мали

клінічні ознаки перинатальної патології, порівняно з групою контролю, можуть свідчити про розвиток дисбалансу відповідних адаптаційних механізмів організму за умов патологічної стресової ситуації.

4.3. Аналіз показників біохімічного спектру крові у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією в неонатальному періоді

При дослідженні біохімічного спектру сироватки крові у передчасно народжених дітей I групи спостереження виявлено суттєві метаболічні порушення, які підтверджували порушення функціонального стану гастроінтестинальної системи (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 Порівняльний аналіз показників біохімічного спектру крові у ПНД I та II груп спостереження в ранньому неонатальному періоді (M±m)

Показники	I група (n=91)	II група (n=57)
Загальний білок (г/л)	53,14±0,58*	55,06±1,69
Загальний білірубін (мкмоль/л)	114,74±7,40*	71,19±8,97
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	97,30±9,31*	53,48±9,75
АлАТ (Од/л)	14,10±1,00*	11,41±2,81
АсАТ (Од/л)	35,03±2,39*	32,83±5,44
Глюкоза (ммоль/л)	4,15±0,07	4,12±0,13
Сечовина (ммоль/л)	5,92±1,00*	2,77±0,15
Натрій (ммоль/л)	136,44±4,06*	139,29±2,06
Кальцій (ммоль/л)	1,35±0,03	1,36±0,06

Продовження таблиці 4.4

Калій (ммоль/л)	5,48±0,14	5,42±0,24
Хлориди (ммоль/л)	104,81±3,30	104,93±1,90

Примітка. * - вірогідна відмінність показників у групах спостереження, $p < 0,05$.

У передчасно народжених дітей з важкою перинатальною патологією відмічено статистично значуще нижчий рівень загального білку в сироватці крові порівняно з групою контролю (53,14±0,58 Од/л та 55,06±1,69 Од/л відповідно, $p < 0,0001$), що зумовлено впливом морфо-функціональної незрілості на обмін білків та зниженням білковосинтезуючої функції печінки [16, 277]. Білки беруть участь у ангіогенезі, імунній функції, гемопоезі, метаболізмі ліпідів, коагуляції, нейрогенезі та остеогенезі, розвитку сітківки. Низький рівень білка у немовлят свідчить про нездатність активувати функції, необхідні для нормального розвитку, що призводить до дисфункціонального нервово-судинного розвитку [110]. Крім того, після народження, відмічається стійке зниження концентрації білків, які експресуються в плаценті [283]. За умов гіпоксії посилюється катаболізм білків на фоні незрілої білково-синтезуючої функції печінки та перерозподілу протеїнів внаслідок підвищеної проникності в інтерстиційний простір та в просвіт кишечника, а також підвищеного споживання білка при перинатальній патології [110].

Одним із основних сироваткових білків є альбумін, який відіграє роль в підтримці колоїдно-осмотичного тиску, транспортуванні білірубіну, забезпечує антиоксидантну активність плазми. Гомеостаз альбуміну забезпечується його синтезом в печінці та нирковим і шлунково-кишковим кліренсом. Розвиток гіпоальбумінемії є наслідком підвищення капілярної проникності альбуміну, що призводить до його перерозподілу з судинного в інтерстиціальний простір. Механізмом гіпоальбумінемії може бути зниження

синтезу альбуміну в незрілій печінці або його втрата при тонко-кишковій патології [107, 178].

За нормального функціонування ШКТ не відбувається істотного внеску в катаболізм білків плазми. Коли білки плазми потрапляють у просвіт ШКТ, вони швидко розкладаються до амінокислот і знову всмоктуються у порталний кровотік. Невибіркова втрата сироваткових білків у кишечнику відбувається незалежно від їх молекулярної маси. Найбільше впливає ця порушена рівновага на сироваткові білки, які мають довший період напіврозпаду (тобто нижчу швидкість катаболізму), як-от альбумін, імуноглобулін А (IgA) [274]. Нижчі рівні альбуміну в сироватці крові пов'язані з більшою кількістю перинатальних ускладнень, пошкодженням багатьох органів, та ШВЛ, що призводить до більш тривалого перебування в лікарні та погіршення прогнозів [278].

Загальний рівень білірубіну у ПНД I групи був вірогідно вищим, порівняно з контрольними показниками (відповідно $114,74 \pm 7,40$ та $71,19 \pm 8,97$ мкмоль/л), за рахунок вмісту непрямой фракції ($97,30 \pm 9,31$ та $53,48 \pm 9,75$ мкмоль/л), $p < 0,0001$. ПНД схильні до шкідливого впливу некон'югованого білірубіну на ЦНС. Новонароджені мають підвищене навантаження білірубіном через більшу масу еритроцитів і зменшення тривалості їх життя. За умов передчасного народження метаболічний кліренс білірубіну порушується через зниження активності уридиндифосфатидил-глюкуронозилтрансферази, ферменту, необхідного для кон'югації білірубіну, на фоні незрілої ферментативної функції та зниженої протеїн-синтезуючої здатності печінки. Крім того, новонароджені також мають підвищену кишково-печінкову циркуляцію, що ще більше сприяє підвищенню рівня білірубіну [81, 250]. Зниження загального білку плазми має прямий зв'язок з розвитком гіпербілірубінемії, оскільки альбумін плазми зв'язує некон'югований білірубін [76]. У ПНД за умов гіпоксії знижена здатність зв'язування білірубіну з альбуміном, що може виступати предиктором нейротоксичності [78, 141].

Показники активності АлАТ та АсАТ у I групі спостереження були достовірно вищими за показники II контрольної групи ($p < 0,0001$), що може свідчити про зміну активності механізмів альтернативного синтезу енергії та може бути проявом цитолізу. Рівні АЛТ і АСТ підвищуються в результаті гіпоксичного ураження органів і є чутливими маркерами порушення печінкової мембрани у ситуаціях зі зниженим надходженням енергетичних субстратів у клітину [107] та відображають гепатоцелюлярну цілісність [202].

При оцінці рівнів глікемії не відмічено статистично значимої різниці рівнів глюкози у сироватці крові ПНД I та II груп спостереження, що можна пояснити адекватністю призначеної інфузійної терапії, що призводить до фізіологічної активації глюконеогенезу та анаеробного гліколізу для задоволення метаболічних процесів.

Рівень сечовини у ПНД I групи був вірогідно вищим, ніж у дітей II контрольної групи (відповідно $5,92 \pm 1,00$ та $2,77 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,0001$). Сечовина є нетоксичним, азотистим органічним кінцевим продуктом білкового обміну, що забезпечує виведення азоту з організму головним чином нирками через сечу [230], а також характеризує стан сечовиноутворювальної функції печінки [16, 182, 266]. За умов гіпоксії відбувається порушення екскреції сечовини незрілими нирками [268].

При вивченні основних показників електролітного обміну було відмічено певні тенденції у відмінності показників, зокрема, наявність гіпонатріємії у новонароджених I групи порівняно з контролем ($136,44 \pm 4,06$ ммоль/л та $139,29 \pm 2,06$ ммоль/л відповідно, $p < 0,0001$), яка розвивається внаслідок електролітних розладів на фоні гіпоксії, позаниркових втрат рідини та електролітів, незрілості ниркових каналців, що призводить до порушення реабсорбції води та електролітів, а також у зв'язку з недостатнім надходженням натрію з грудним молоком та харчовою інтолерантністю у передчасно народжених немовлят. У довгостроковій перспективі коливання натрію в плазмі пов'язані з підвищеним ризиком важкого внутрішньошлуночкового крововиливу та з БЛД [82, 130, 279].

Щодо рівнів кальцію в сироватці крові встановлено тенденції до нижчого рівня у дітей I групи порівняно з контролем ($1,35 \pm 0,03$ ммоль/л та $1,36 \pm 0,06$ ммоль/л відповідно), що може свідчити про зниження всмоктування кальцію в кишечнику ПНД [156, 203].

У таблиці 4.5 представлено силу та спрямованість кореляційних залежностей між основними показниками біохімічного аналізу крові (БАК) у ПНД груп спостереження.

Таблиця 4.5 Коефіцієнти кореляції показників БАК у дітей груп спостереження, $p < 0,05$

Перелік показників	I група (=91)	II група (=57)
Загальний білок : білірубін загальний	-0,20	-0,87
Загальний білок : білірубін прямий	-0,27	-0,56
Білірубін загальний: білірубін прямий	0,43	0,89
Білірубін загальний: білірубін непрямий	- 0,99*	0,99
Білірубін загальний: АсАТ	0,23	0,06
Білірубін загальний: глюкоза	0,30	0,33
Білірубін прямий : Білірубін непрямий	0,30	0,85
Білірубін прямий : АсАТ	-0,26	-0,27
Білірубін прямий: АлАТ	-0,22	0,81*
Білірубін загальний: Амілаза	-0,66	0,35
Білірубін загальний: Ліпаза	-0,99*	0,31
Білірубін загальний: Трипсин	-0,53	-0,24
АлАТ: АсАТ	0,65*	0,84*
Креатинін: кальцій	-0,64*	-

Примітка. * - вірогідна відмінність показників у групах спостереження, $p < 0,05$.

Кількісний дисбаланс показників біохімічного спектру крові у новонароджених I групи супроводжувався значними змінами кореляційних зв'язків, які за рівнем та вектором значно відрізнялися від показників II (контрольної) групи.

Характер кореляційних зв'язків вказує на певні відмінності між показниками у ПНД I та II груп спостереження, що може свідчити про порушення взаємодії основних біохімічних показників в організмі дітей за умов перинатальної патології.

4.4. Аналіз ферментативної активності підшлункової залози у передчасно народжених дітей за умов фізіології та при перинатальній патології

ПНД за рахунок незрілості ШКТ мають певну обмеженість зовнішньосекреторної функції ПЗ впродовж перших тижнів життя. Вона вважається транзиторною, однак значною мірою погіршує збільшення ваги у немовлят, які отримують тільки кишковорозчинну їжу. Відповідно це обмежує їхню здатність засвоювати ентеральне харчування та в подальшому може спричинити зупинку росту та розвитку дитини [149].

Від стану дозрівання екзокринної функції ПЗ залежить травлення ліпідів, білків і вуглеводів, що є важливим для організму новонародженого [201]. Ферменти ПЗ необхідні для підтримки росту шляхом травлення та всмоктування поживних речовин, а також для забезпечення трофічного впливу на тканину кишечника. Вони також відіграють захисну роль щодо травної системи завдяки антимікробній активності панкреатичного секрету [83].

Несприятливий вплив на становлення функції ШКТ має неонатальна гіпоксія. Затримка розвитку екзокринної функції ПЗ відіграє певну негативну роль у харчовій функції немовлят, особливо під час формування постнатальної адаптації. Гіпоксія може спричинити затримку дозрівання

травних панкреатичних ферментів, що має негативний вплив на здоров'я новонародженого у цей критичний період росту [19, 175].

Зовнішньосекреторна функція ПЗ плода чутлива до зниження материнського кровотоку, що підтверджується експериментальними дослідженнями зі зниженням внутрішньоутробного кровотоку у щурів під час цитодиференціації ПЗ. Фетоплацентарна недостатність не тільки зменшує масу ПЗ, а й знижує загальну активність ферментів, зокрема, призводить до вибіркового зниження амілази та ліпази, але нормального вмісту протеази у плода щурів протягом третього триместру вагітності та у новонароджених щурів [83, 149]. Як і в інших стресових ситуаціях, зниження внутрішньоутробного кровотоку, внутрішньоутробна затримка розвитку сприяє зменшенню ваги ПЗ, зниженню продукції ферментів амілази та ліпази [214].

За умов перинатальної патології у ПНД ознаки харчової інтолерантності сягають майже 100% випадків, що має різноманітні прояви. Важливим поясненням цьому є функціональна недостатність ПЗ, що проявляється значним зниженням активності ферментів трипсину, ліпази та амілази. У ході дослідження було проаналізовано показники зовнішньосекреторної функції ПЗ у ПНД. Згідно отриманих даних, середні показники трипсину, ліпази та амілази у дітей I групи спостереження були вірогідно нижче, ніж у II контрольній групі, що підтверджує наявність суттєвої ферментативної недостатності ПЗ та до певної міри пояснює зниження харчової толерантності у ПНД при перинатальній патології.

За нашими даними, у новонароджених дітей I групи спостереження, які мали клінічні ознаки порушень функціонального стану травної системи, було відмічено, порівняно з контролем, суттєве зниження рівня трипсину в сироватці крові – відповідно $368,3 \pm 17,93$ мкг/л та $424,3 \pm 12,18$ мкг/л ($p < 0,0001$).

ПНД порівняно з доношеними, мають понижену здатність травлення білка, що погіршує засвоєння поживних речовин, зокрема обмежує здатність

розщеплення білків грудного материнського молока та поглинання амінокислот, наслідком чого є поганий приріст ваги та довжини тіла. Результати дослідження обмінних процесів підтверджуються низьким рівнем альбуміну та азоту сечовини у сироватці крові, зменшенням вивільнення біологічно активних фрагментів пептиду. Відмічається бактеріальне бродіння у дистальних відділах товстої кишки з утворенням потенційно токсичних метаболітів, зокрема аміаку, амінів, N-нітрозосполук та фенолів [109, 112].

Перетравлення білків до амінокислот і олігопептидів відбувається у ДПК. ПЗ продукує трипсиногени 1, 2, 3, які є неактивними зимогенами та активуються гідролізом пептидного зв'язку [201]. Ентерокиназа перетворює трипсиноген в активний фермент трипсин шляхом автолізу, який, у свою чергу, активує всі інші протеази ПЗ (хімотрипсин, еластазу та карбоксипептидазу), і вивільняє більше трипсиногену. Трипсин розщеплює пептиди на карбоксильній стороні лізину та аргініну [109]. Концентрація трипсину в ДПК впродовж першого тижня життя у ПНД нижча, ніж у доношених [19, 149, 201]. Годування недоношених дітей дієтою з високим вмістом білка стимулює посилене виділення трипсину в ДПК [101, 201]. Рівень трипсину становить від 90% до 100% від рівня 2-річних дітей, таким чином демонструючи розвиток рівнів протеази з часом [201]. Загалом, незважаючи на те, що основні просвітні протеази присутні при народженні, низька активність ентерокинази впродовж перших кількох тижнів життя може обмежувати травлення білка у ПНД [241].

У ПНД I групи спостереження, порівняно з II контрольною групою, за даними досліджень виявлено зниження рівня ліпази у сироватці крові – відповідно $17,7 \pm 0,68$ Од/л та $19,4 \pm 0,43$ Од/л ($p < 0,0001$).

Панкреатична ліпаза – фермент, який викликає інтрадуоденальне розщеплення тригліцеридів на вільні жирні кислоти та гліцерин, дискримінує довголанцюгові жирні кислоти та відіграє вирішальну роль у транспорті ліпідів [101]. Переважними субстратами панкреатичної ліпази є емульсії тригліцеридів або нерозчинні міцели. Панкреатична ліпаза інгібується

жовчними солями в концентраціях, виявлених в ДПК. Це інгібування зупиняється панкреатичною коліпазою, яка виділяється як проколіпаза і активується до коліпази трипсином через розщеплення пентапептиду пептидом активації. Активність панкреатичної ліпази може регулюватися балансом між коліпазою та проколіпазою. Проколіпаза зв'язується з С-кінцевим доменом ліпази. Нижча активність ліпази, порівняно з активністю трипсину в організмі ПНД, говорить про те, що ПЗ може бути більш чутливою до нестачі поживних речовин у внутрішньоутробному періоді [102].

За даними літератури, панкреатична ліпаза з'являється з 13 по 21 тиждень вагітності, проте при народженні її рівень дуже низький або невиявлений, особливо у недоношених немовлят [101, 145, 149, 241], вона має дуже повільний розвиток у новонароджених [102] і досягає рівня активності дорослих у ДПК лише у віці від 1 до 2 років [83, 201]. У дослідженнях Лебенталя та Лі активності ліпази та амілази не було виявлено при народженні та у віці до 1 місяця [195]. Активність панкреатичної ліпази збільшується протягом перших 10 тижнів після пологів і відлучення від грудей, схоже, стимулює це збільшення [83].

Немовлята мають «фізіологічну» стеаторею в перші 3-6 місяців після народження і поглинають менше ліпідів порівняно з доношеними новонародженими [102, 201]. Моделювання на тваринах показало, що дефіцит панкреатичної ліпази в неонатальному періоді може викликати функціональне пошкодження кишечника, призводячи до окислення і накопичення неперетравлених жирів в ентероцитах дистального відділу клубової кишки, фізично ушкоджуючи епітелій ворсинок та викликаючи запалення кишечника, потенційно провокуючи розвиток НЕК [102].

Рівень амілази в сироватці крові у дітей I групи спостереження був достовірно нижчим порівняно з групою контролю – $8,3 \pm 0,36$ Од/л та $24,0 \pm 0,43$ Од/л відповідно ($p < 0,0001$).

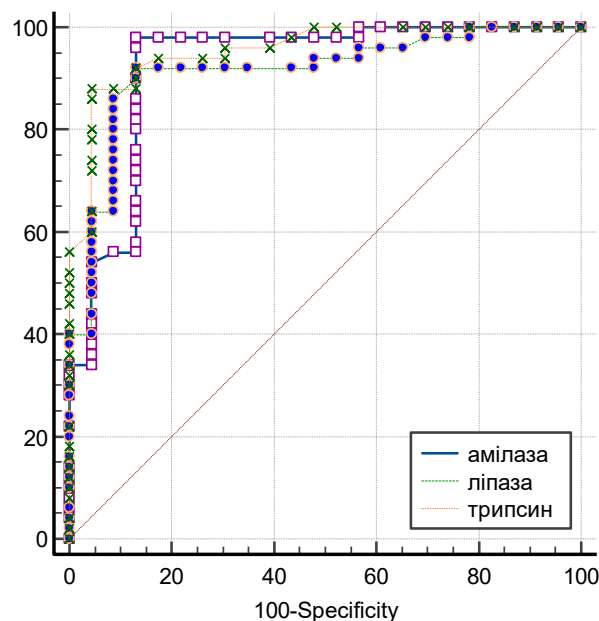
Панкреатична α -амілаза рандомно гідролізує внутрішні 1,4-глюкозидні зв'язки по довжині полімеру для отримання суміші глюкози, мальтози та мальтотріози та є основним, якщо не єдиним ферментом, який гідролізує крохмаль у дорослих. β -амілаза видаляє мальтозу з невідного кінця полімеру [241]. Оскільки синтез і секреція панкреатичної амілази у новонароджених є дуже низькими, амілаза слини і амілаза грудного молока вважаються кількісно набагато важливішими [102].

Панкреатична амілаза, секреція якої обмежена, відповідає за більшість початкового гідролізу вуглеводів [149, 201]. Фермент в ацинарних клітинах не виявляли при термінах гестації від 8 до 39 тижнів. Функціональна активність панкреатичної амілази у дітей є «фізіологічно зниженою» до 6 місяців після народження, а потім поступово збільшується з віком. На першому місяці життя її рівень залишається дуже низьким або зовсім відсутнім. Дозрівання значень досягається приблизно до 2-3 років [145, 195, 201]. В експерименті у дослідженнях новонароджених поросят панкреатична амілаза є нижчою від народження у недоношених порівняно з доношеними, але збільшується після початку ентерального вигодовування [241, 244]. Слід відмітити, що серед трьох ферментів ПЗ підвищення секреції амілази розвивається останнім [145]. У недоношених немовлят активність амілази не підвищується після їжі порівняно з трипсином [201]. За даними літератури, діти з ізольованою недостатністю амілази тривалий час мають поганий приріст або втрату ваги, діарею та здуття живота, закрепи, біль в животі, часті зригування та труднощі з годуванням. Фактори, що впливають на дозрівання панкреатичної амілази, на сьогодні недостатньо вивчені [146].

Введення крохмалю збільшує продукцію α -амілази, збільшення вмісту білка в раціоні підвищує вироблення трипсину та ліпази. Дієта, багата вуглеводами, також сприяє посиленню синтезу амілази в дослідженнях на тваринах. Це свідчить про невідповідність між різними ферментами ПЗ щодо їх залежності від субстрату в дієті [145, 201].

Таким чином, перенесена гіпоксія має несприятливий вплив на розвиток ПЗ та відповідно продукцію ферментів, необхідних для травлення та засвоєння нутрієнтів. Зниження рівня та недостатня активність панкреатичних ферментів призводить до обмеженої здатності щодо всмоктування основних харчових інгредієнтів. Незрілість травної системи, знижена моторика кишечника спричиняє подовжений час спорожнення шлунку на фоні підвищеної потреби в білках, що характерно для недоношених дітей, з одночасним порушенням забезпечення адекватних енергетичних потреб організму, що призводить до затримки позаутробного росту. Накопичення неперетравлених нутрієнтів у дистальному відділі ШКТ може сприяти розвитку запальних процесів у кишечника у ПНД.

Для об'єктивної оцінки ферментативної активності ПЗ у ПНД за умов перенесеної перинатальної патології проведено визначення діагностичної та прогностичної цінності активності амілази, ліпази, трипсину у сироватці крові за допомогою аналізу операційної характеристичної кривої.



Діаграма 4.1 Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних показників ферментативної активності підшлункової залози у ПНД

Таблиця 4.6 Аналіз ROC-кривих лабораторних показників ферментативної активності підшлункової залози у ПНД

Показник	AUC	Станд. похибка	p	95 % ДІ	ЧТ, %	СП, %
Амілаза, Од/л	0,924	0,0394	<0,0001	0,837 - 0,973	98,00	86,96
Ліпаза, Од/л	0,913	0,0367	<0,0001	0,824 – 0,967	92,00	86,96
Трипсин, мкг/г	0,955	0,0232	<0,0001	0,879 – 0,990	88,00	97,14

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%).

4.5. Показники копрофільтрату у новонароджених груп спостереження в ранньому неонатальному періоді

Копрограма ПНД в неонатальному періоді характеризувалася наявністю підвищеної кількості нейтральних жирів у 38 немовлят (74,51%) І групи спостереження порівняно з 1 дитиною (3,22%) ІІ 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 І групі спостереження

порівняно з 2 дітьми (6,45%) II групи ($p < 0,0001$), що вказує на недостатність процесів секреції та травлення в кишечнику.

У зв'язку з виявленими змінами з боку ШКТ новонародженим I групи спостереження на 1-2 добу життя було проведено поглиблене динамічне обстеження, яке включало визначення рівня АІАТ, РМN-еластази, альбуміну, ФЕ-1 та ФК у копрофільтраті. Контрольну групу відповідно склали 57 умовно здорових ПНД II групи. Отримані дані показали суттєві відмінності вище зазначених показників з урахуванням особливостей адаптації новонароджених в ранньому неонатальному періоді (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 Показники копрофільтрату у новонароджених дітей груп спостереження на 1-2 добу життя ($M \pm m$)

Показники	I група (n=51)	II група (n=34)
ФК (мкг/г)	384,22±22,778*	43,85±2,209
PMN-еластаза (нг/г)	85,57±2,427*	58,58±0,480
АІАТ (мкг/г)	464,61±24,502*	196,80±10,196
Альбумін (мкг/г)	49,07±2,473*	7,99±0,558
ФЕ-1 (мкг/г)	106,04±5,895*	207,50±7,434

Примітка: * - вірогідна відмінність показників між групами спостереження, $p < 0,0001$.

Представлені в таблиці дані показують, що у новонароджених I групи спостереження, які мали ознаки харчової інтолерантності на тлі перинатальної патології, відмічалось значне підвищення у копрофільтраті рівня ФК, 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.

З даними літератури, ФК – гетерокомплексний кальцій- та цинкзв'язуючий білок, належить до сімейства білків S100, який володіє бактерицидною, фунгіцидною дією, має імуномодулюючі властивості, виконує регуляторні функції в запальних реакціях [41, 65, 159, 165, 180, 190]. Білок міститься в рідинах організму в концентраціях, пропорційних ступеню запалення, що дозволяє використовувати його у якості точного біомаркери кишкового запалення [144, 231, 234]. Сам ФК безпосередньо не пошкоджує тканини [186].

Дослідженнями виявлено статистично значимо вищий рівень PMN-еластази в копрофільтраті новонароджених I групи порівняно з II (контрольною) групою, що підтверджує міграцію нейтрофілів та свідчить про підвищення кишкової проникності внаслідок активації механізмів запалення слизової оболонки кишечника.

PMN-еластаза – це серинова протеаза (29,5 кДа), яка вивільняється з азурофільних гранулах нейтрофілів внаслідок їх активації як медіатор запалення, відображаючи активність захворювання [174, 187]. Протеаза секретується в активній формі з гранулоцитів, регулюючи запальні та імунні відповіді, діє разом з активними формами кисню, сприяючи розпаду мікроорганізмів, поглинутих лізосомами [167]. PMN-еластаза ефективна у знищенні патогенів, проте вона не здатна відрізнити клітини господаря від бактеріальних мішеней [90], тому надмірне її вивільнення з гранулоцитів призводить до значного пошкодження епітелію кишечника в місці запалення [64, 144].

Результати досліджень копрофільтрату продемонстрували, порівняно з контролем, вірогідне підвищення рівня А1АТ у дітей I групи, що підтверджує порушення функції кишкового бар'єру та підвищену проникність для білків плазми.

А1АТ є первинним інгібітором серинових протеаз, вважається білком гострої фази, який забезпечує 90% антиеластазної активності, секретується під час запалення, знижуючи протеолітичну активність PMN-еластази в місці

запалення. Він є основною антипротеазою, що нейтралізує надлишок протеаз, пригнічує хемотаксис і адгезію нейтрофілів, інгібує вивільнення прозапальних цитокінів з активованих гранулоцитів, поглинає активні форми кисню, виконуючи важливу роль в протизапальній відповіді [90, 114, 144, 186]. Зростання його рівня призводить до пригнічення активності протеолітичних ферментів – трипсину, хімотрипсину, плазміну, тромбіну, еластази, гіалуронідази, протеаз лейкоцитів, макрофагів, мікроорганізмів тощо [168, 236].

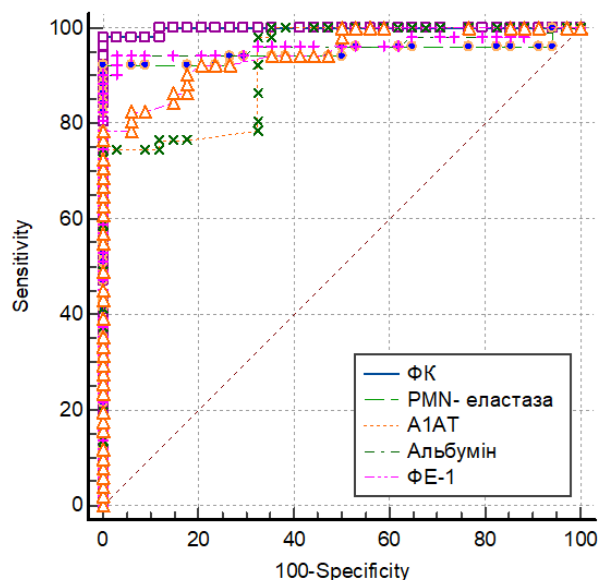
За даними досліджень, у копрофільтраті ПНД I групи виявлено значне підвищення рівня альбуміну порівняно з II (контрольною) групою, що свідчить про порушення процесів пристінкового всмоктування та є показником підвищеної проникливості кишкової стінки. У свою чергу, це призводить до транслокації з просвіту кишечника в кровотік УПМ та ендоксинів [35, 144, 262]. За даними літератури, порушення цілісності кишкового бар'єру внаслідок запалення призводить до запальної ексудації насиченої білками рідини через змінений епітелій, та як наслідок, до витоку і втрати білка [121, 144, 274]. 60% загального альбуміну втрачається через кишечник разом із невибірковою втратою сироваткових білків (імуноглобуліну, фібриногену, ліпопротеїну, трансферину), оскільки вони мають нижчу швидкість катаболізму [121, 274]. Через відносно тривалий термін життя альбуміну, внаслідок сповільнення його кліренсу, навіть порівняно повільні витоки можуть помітно знизити рівень білка в сироватці крові [178].

Показник рівня ФЕ-1 у дітей I групи, які мали прояви харчової інтолерантності, був вірогідно нижчим порівняно з показниками II групи, що підтверджує певну недостатність зовнішньосекреторної функції ПЗ за умов перинатальної патології та морфо-функціональної незрілості новонароджених, що при підвищенні рівня А1АТ може виступати фактором харчової інтолерантності.

ФЕ-1 є специфічною для підшлункової залози сериновою ендопептидазою, яка перетравлює пептиди на аланін, гліцин і залишки серину, а також каталізує гідроліз природного еластину [144, 264]. Еластаза синтезується як неактивний попередник – проеластаза, яка зберігається в ацинарних клітинах ПЗ. Проеластаза активується трипсином у ДПК, зв'язується з жовчними солями та мінімально розкладається під час проходження через ШКТ, хімічно стабільна у фекаліях [29, 172, 229, 257].

З метою вивчення прогностичної та діагностичної цінності вище наведених лабораторних показників функціонального стану кишечника було проведено аналіз ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic Curve – операційних характеристичних кривих) за допомогою програмного забезпечення MedCalc Software (Statistical software package for biomedical research, 2023, Version 16.1), з розрахунком їх характеристик: AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою, 95% довірчого інтервалу (95% ДІ), а також чутливості (ЧТ) та специфічності (СП).

ROC-криві вище наведених показників, дані їх чутливості та специфічності у дітей груп спостереження наведено на діаграмі 4.2 та таблиці 4.8.



Діаграма 4.2. Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних показників у новонароджених груп спостереження

Таблиця 4.8. Аналіз ROC- кривих лабораторних показників у новонароджених груп спостереження

Показник	AUC	Станд. похибка	p	95 % ДІ	ЧТ, %	СП, %
ФК	0,998	0,00256	<0,0001	0,953 - 1,000	98,04	100,00
PMN-еластаза	0,948	0,0279	<0,0001	0,877 - 0,984	92,16	100,00
А1АТ	0,922	0,0273	<0,0001	0,844 - 0,969	74,51	100,00
Альбумін	0,999	0,00141	<0,0001	0,955 - 1,000	100,00	97,06
ФЕ-1	0,947	0,0213	<0,0001	0,876 - 0,984	78,43	100,00

Примітка: * - вірогідна відмінність показників між групами спостереження, $p < 0,0001$.

Узагальнюючи результати аналізу ROC-кривих та їх операційних характеристик у передчасно народжених новонароджених груп спостереження, в якості скринінгової моделі діагностики діагностики порушень функціонального стану кишечника бути визначені наступні зміни 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 100,0%); рівня А1АТ 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 100,0 %, СП 97,06 %); рівня ФЕ-1 при пороговому значенні ≤ 137 мкг/г (AUROC 0,947 при $p < 0,0001$; ЧТ 78,43 %, СП 100 %).

Висновки до Розділу 4

Таким чином, клінічними ознаками дисфункції системи травлення у передчасно народжених дітей в періоді новонародженості є: послаблення або

відсутність смоктального рефлексу (100,0%), суттєве 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%), у найбільш важких випадках стійкі й тривалі прояви дисфункції травної системи розцінювалися як один з проявів СПОН (46,2%).

Передчасне народження дітей зумовлює високий ризик порушень адаптації у новонароджених, що обумовлено морфо-функціональною незрілістю організму та реалізацією факторів перинатального ризику. Порушення ГС можна розглядати як прояв вегето-вісцеральної дисфункції за умов перенесеної перинатальної патології.

Проаналізовані зміни біохімічних показників продемонстрували тенденції до порушення білкового обміну, іонно-електролітної рівноваги, пригнічення активації системи кровотворення внаслідок морфо-функціональної незрілості організму, порушення компенсаторно-приспосувальних реакцій та слабкої адаптивної відповіді організму за умов перенесеного гіпоксичного впливу.

Результати вивчення зовнішньосекреторної функції ПЗ продемонстрували зниження рівня трипсину, ліпази та амілази у сироватці крові ПНД, що призводить до обмеженої здатності щодо всмоктування основних харчових інгредієнтів та підтверджує наявність суттєвої ферментативної недостатності ПЗ та до певної міри пояснює зниження харчової толерантності у ПНД при перинатальній патології. Накопичення неперетравлених нутрієнтів у дистальному відділі ШКТ, в свою чергу, сприятиме розвитку запальних процесів у кишечнику новонароджених.

Підвищений рівень ФК, А1АТ, PMN-еластази, альбуміну та зниження концентрації ФЕ-1 у копрофільтраті дітей за наявності харчової дисфункції в комплексі ознак перинатальної патології є лабораторним підтвердженням розладів системи травлення при передчасному народженні та свідчить про присутність місцевого нейтрофільного запалення внаслідок підвищеної проникливості слизової оболонки кишечника та порушення цілісності

кишкового бар'єру. Підвищення рівня ФК, А1АТ, РМН-еластази при зниженні рівня ФЕ-1 у копрофільтраті є взаємозалежними критеріями дисфункції травної системи, що можуть бути маркерами харчової непереносимості.

Таким чином, беручи до уваги анатомо-фізіологічні особливості травної системи, морфо-функціональну незрілість за умов передчасного народження, брак наукових даних щодо патогенетичних механізмів розвитку дисфункції травної системи, існує необхідність розширення пошуку лабораторних критеріїв порушень функціонального стану травної системи та проведення в подальшому багатоцетрових додаткових досліджень для удосконалення діагностики та оптимізації надання медичної допомоги передчасно народженим дітям.

За матеріалами Розділу 4 опубліковано:

1. Годованець ОС, Дроник ТА, Курик ОВ, винахідники; 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. [11]
2. Дроник ТА, Годованець ЮД. Особливості екзокринної функції підшлункової залози у передчасно народжених дітей при перинатальній патології. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):35-41. doi: [10.31718/2077-1096.23.4.35](https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.35) [19]
3. Дроник ТА. Порушення системи травлення передчасно народжених дітей при перинатальній патології: фактори ризику, чутливість та специфічність лабораторних показників. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(3):48-55. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.7](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.7) [29]
4. Дроник ТА. 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 [Інтернет]; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020 [цитовано 2024 Лют 23]; с.289-90. Доступно: <http://conference.bsmu.edu.ua/conf-101/paper/view/20367> [32]
5. Dronyk TA. 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.280-1. [116]
 6. Dronyk TA. 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. [117]
 7. Dronyk TA. 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. [118]
 8. 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):36-43. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5). [144]

РОЗДІЛ 5
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КИШЕЧНИКА
У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ПЕРЕНЕСЕНОЇ
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

5.1. Особливості анамнезу дітей грудного віку, які народилися передчасно та мали порушення функціонального стану кишечника у грудному віці

На етапі катамнестичного спостереження нами було обстежено 61 ПНД дитину грудного віку. III групу склали 36 дітей у віці 6-7 місяців, у яких зберігалися гастроінтестинальні порушення за умов перенесеної перинатальної патології в анамнезі; IV групу – 25 здорових ПНД тієї ж вікової категорії.

Діти груп спостереження були гендерно-репрезентативними з переважанням осіб чоловічої статті в групах: III група – 23 хлопчики (63,89%) та 13 (36,11%) дівчаток, у IV групі – 14 хлопчиків (56,00%) та 11 дівчаток (44,00%) відповідно. Згідно оцінки антропометричних показників дітей груп спостереження, середня вага при народженні склала $1760,14 \pm 412,42$ г у III групі та $2286,0 \pm 177,95$ г у IV групі ($p < 0,0001$), довжина тіла відповідно склала $42,44 \pm 3,59$ см та $45,56 \pm 0,92$ см ($p = 0,0001$). Середній термін гестації у III групі – $32,53 \pm 1,65$ тиж., у IV групі $35,44 \pm 0,51$ тиж.

Згідно даних анамнезу було встановлено, що пологорозрішення шляхом операції кесарева розтину було проведено у 13 (36,11%) випадках у III групі та у 7 (28,0%) випадках у IV групі, зокрема, ургентний кесарев розтин – 9 (25,00%) та 1 (4,00%) випадки ($p = 0,0566$, КСШ 8,00; 95 % ДІ 0,94–67,86). Вагінальні пологи сприяють еубіотичній бактеріальній колонізації просвіту кишечника. Навпаки, у немовлят, народжених шляхом кесарева розтину, шкірні коменсали, умовно-патогенна мікрофлора або нозокоміальні

бактерії переважно колонізують просвіт кишечника, що може бути потенційною причиною дисбактеріозу та легкого запалення ШКТ [262].

На підставі отриманих результатів аналізу соматичного здоров'я та акушерсько-гінекологічного анамнезу у матерів виявлено комплекс факторів ризику, реалізація яких зумовила народження дітей з перинатальною патологією. Аналіз даних анамнезу, гінекологічної, екстрагенітальної патології у матерів дітей груп спостереження, особливостей перебігу вагітності та пологів представлені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1 Дані анамнезу, екстрагенітальної, акушерсько-гінекологічної патології у матерів дітей груп спостереження, n (%)

Показник	III група (n=36)	IV група (n=25)
<i>Екстрагенітальна патологія:</i>		
Захворювання серцево-судинної системи	11 (30,56%)	5 (20,00%)
Анемія II–III ступеня	14 (38,89%)	6 (24,00%)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	6 (16,67%)	2 (8,00%)
Захворювання ендокринної системи	8 (22,22%)	3 (12,00%)
Захворювання сечовидільної системи	11 (30,56%)	4 (16,00%)
<i>Гінекологічна патологія</i>		
Кольпіт	11 (30,56%)*	2 (8,00%)
Колонізація УПМ	15 (41,67%)*	3 (12,00%)
<i>Перебіг гестаційного періоду:</i>		
Загроза переривання вагітності на різних термінах	13 (36,11%)*	2 (8,00%)
Гестоз	5 (13,89%)	2 (8,00%)
Плацентарна дисфункція	3 (8,33%)	1 (4,00%)

Продовження таблиці 5.1

<i>Перебіг пологів:</i>		
Операція кесарева розтину	13 (36,11%)	7 (28,00%)
Ургентний кесарев розтин	9 (25,00%)*	1 (4,00%)
Дистрес плоду, що загрожує життю	6 (16,67%)	1 (4,00%)
Обвиття пуповиною навколо шийї плода	6 (16,67%)	–
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	11 (30,56%)*	2 (8,00%)

Примітка: * – вірогідна відмінність у порівнянні з контролем, $p < 0,05$.

Таким чином, статистично значимими факторами ризику щодо народження дітей з перинатальною патологією є:

- Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез матері:
 - Кольпіт ($p_{III-IV}=0,0483$, КСШ 5,06; 95 % ДІ 1,012-25,30);
 - Колонізація умовно-патогенною мікрофлорою ($p_{III-IV}=0,0184$, КСШ 5,24; 95 % ДІ 1,32-20,74,);
- Особливості перебігу вагітності та пологів:
 - Загроза переривання вагітності на різних термінах ($p_{III-IV}=0,0216$, КСШ 6,50; 95 % ДІ 1,32- 32,10);
 - Передчасний розрив навколоплідних оболонок ($p_{III-IV}=0,0483$, КСШ 5,06; 95 % ДІ 1,02-25,30);
 - Ургентний кесарев розтин ($p_{III-IV}=0,0566$, КСШ 8,00; 95 % ДІ 0,94-67,86,).

Вище перераховані патологічні стани сприяють порушенню плацентарно-плодових взаємозв'язків та створюють несприятливі внутрішньоутробні умови розвитку плода.

Порушення адаптації в неонатальному періоді у дітей III групи спостереження були зумовлені асфіксією середнього та важкого ступеню у 7 дітей (19,44%), неонатальною енцефалопатією – 29 дітей (80,56%), РДС – у

23 дітей (63,89%). 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%); внутрішньо-шлуночковий крововилив (ВШК) був діагностований у 3 дітей (8,33%), перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ) – у 4 випадках (11,11%), ПОН була діагностована у 8 дітей (22,22%).

Згідно даних анамнезу, 24 дитини (66,67%) III групи перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, де їм надавалась медична допомога відповідно діючим протоколам і стандартам, зокрема протезування функції зовнішнього дихання потребували 14 дітей (38,89%), 4 дітям (11,11%) було введено препарати сурфактанту, тривалу антибіотикотерапію отримували 16 дітей (44,44%). Лише 6 дітей (16,67%) були прикладені до грудей в пологовій залі. На грудному вигодовуванні в періоді новонародженості перебувало 18 дітей (50,00%), решта догодовувались або повністю були переведенні на вигодовування сумішами. Вигодовування через зонд потребували 18 дітей (50,00%).

Таким чином, порушення функціонального стану травного тракту в дітей грудного віку розвиваються на фоні поєданого впливу несприятливих антенатальних та перинатальних чинників; порушень адаптації, обумовлених передчасним народженням та захворюваннями постнатального періоду, які негативно впливають на розвиток систем органів.

5.2. Функціональний стан кишечника у дітей грудного віку за умов перенесеної перинатальної патології

Результати спостереження за передчасно народженими дітьми в динаміці у віці 6-7 місяців засвідчили наявність чинників ризику, які мають додатковий вплив на розвиток функціональних порушень травної системи. Зокрема, аналіз першого півріччя розвитку дітей (III група спостереження) продемонстрував, що немовлятами були перенесені захворювання, зокрема:

ГРВІ – 11 дітей (35,48%), назофарингіт – 4 дитини (12,9%), гострий обструктивний бронхіт – 4 дітей (12,9%), бронхіоліт – 1 дитина (3,22%), кишкові інфекції – 4 дитини (12,9%).

На момент огляду у дітей III дослідної групи були наступні клінічні діагнози: гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (ГІУ ЦНС), пізній відновний період – 32 дитини (88,89%), синдром затримки психо-мовного розвитку відмічався у 19 дітей (52,78%), синдром затримки фізичного розвитку – у 22 дітей (61,11%), гіпертензійно-гідроцефальний синдром зареєстровано у 3 дітей (8,33%), патологічна неврологічна симптоматика виявлена в 13 випадках (36,11%), залізодефіцитна анемія – у 15 дітей (41,67%), прояви атопічного дерматиту – 8 випадків (22,2%), рахіту – 5 дітей (13,89%), білково-енергетична недостатність – 6 випадків (16,67%), дисплазія кульшових суглобів – 4 (11,11%) випадки, парези – 2 випадки (5,56%).

Дана категорія дітей потребувала медикаментозної терапії з приводу основного та супутніх захворювань. Зокрема, відповідно показань, призначалися антибіотики, нестероїдні протизапальні та протисудомні препарати, що поряд з основною патологією підвищує ризик розвитку порушень з боку ШКТ. Згідно з літературними даними, антибіотикотерапія у дітей протягом першого місяця життя асоціюється з розвитком функціональних шлунково-кишкових розладів, підвищенням кишкової проникності та активізацією нейтрофілів протягом перших двох років життя [20, 190].

При проведенні катамнестичного спостереження немовлят грудного віку, у всіх дітей III групи спостерігались клінічні симптоми порушень функціонального стану кишечника, 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 супроводжуються неспокоєм та тривалим плачем – 13 (36,11%) (рис.5.1).



Рис.5.1 Клінічні прояви порушень функціонального стану ШКТ у новонароджених груп спостереження

Таким чином, при динамічному катамнестичному спостереженні ПНД у віці 6-7 міс., що перенесли перинатальну патологію в анамнезі, від народження спостерігаються порушення функціонального стану травної системи, що з віком має тенденцію до прогресування та супроводжуються появою нових скарг. На нашу думку це може бути передумовою розвитку у подальшому хронічного патологічного процесу, що перешкоджатиме нормальному росту та розвитку дітей, супроводжується сповільненням темпу приросту маси тіла.

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 додаткових методів дослідження копрофільтрату у дітей III групи спостереження показали суттєві відмінності порівняно з контрольною групою. Отримані результати представлені у табл. 5.2.

Таблиця 5.2 Лабораторні показники копрофільтрату у дітей грудного віку (M±m)

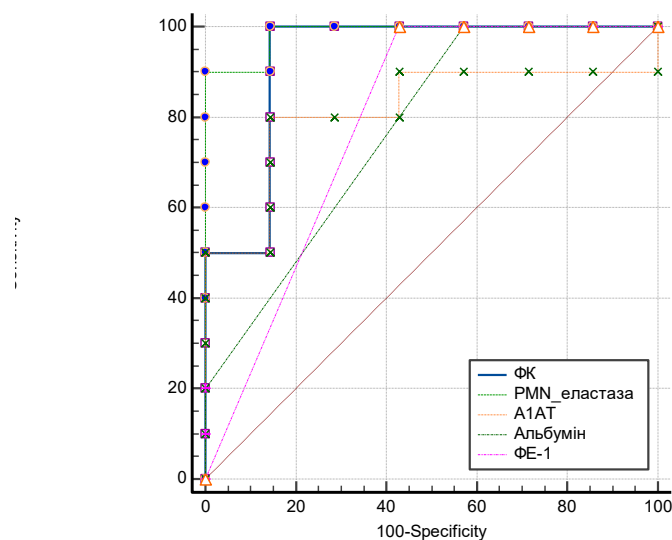
Показник	III група (n=31)	IV група (n=25)
ФК (мкг/г)	269,91±10,871*	38,16±1,259
PMN-еластаза (нг/г)	137,391±3,83*	38,413±1,30
A1AT (мкг/г)	318,04±13,72*	158,45±4,71
Альбумін (мкг/г)	3,13±0,151*	2,531±0,149
ФЕ -1 (мкг/г)	497,48±3,676*	686,33±14,681

Примітка.* - вірогідна відмінність показників груп спостереження, $p < 0,05$

Згідно даних, представлених у таблиці 5.2, у копрофільтраті дітей III групи, які мали клінічні ознаки порушень функціонального стану кишечника, виявлено підвищений рівень ФК, PMN-еластази, A1AT, альбуміну порівняно з IV контрольною групою, що свідчить про присутність місцевого нейтрофільного запалення внаслідок підвищеної проникливості слизової оболонки кишечника та порушення цілісності кишкового бар'єру.

Підвищений рівень A1AT призводить до пригнічення активності протеолітичних ферментів, що може бути причиною зниженого апетиту в дітей. Зниження рівня ФЕ-1 свідчить про певну недостатність зовнішньосекреторної функції ПЗ, та при підвищенні рівня A1AT може виступати фактором харчової інтолерантності.

ROC-криві вище наведених показників, дані їх чутливості та специфічності у дітей груп спостереження наведено на діаграмі 5.1 та таблиці 5.3.



Діаграма 5.1 Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних показників копрофільтрату у дітей грудного віку

Таблиця 5.3 Аналіз ROC- кривих лабораторних показників у дітей грудного віку

Показник	AUC	Станд. похибка	p	95 % ДІ	ЧТ, %	СП, %
ФК	0,929	0,0753	<0,0001	0,696 - 0,997	91,3	88,89
PMN-еластаза	0,986	0,0202	<0,0001	0,780 - 1,000	96,15	94,44
А1АТ	0,814	0,114	<0,0001	0,555 - 0,958	73,08	83,33
Альбумін	0,771	0,0893	<0,0001	0,508 - 0,936	58,82	88,2
ФЕ-1	0,786	0,101	<0,0001	0,524 - 0,943	95,00	70,59

Узагальнюючи результати аналізу ROC-кривих та їх операційних характеристик у дітей грудного віку груп спостереження 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 ≤ 500 мкг/г (AUROC 0,786 при $p<0,0001$; ЧТ 95%, СП 70,59%).

Висновки до Розділу 5

Таким чином, ФГПР у дітей грудного віку мають мультифакторну етіологію, обумовлену як поєднанням несприятливого впливу анте- та перинатальних чинників на організм плода, так і розвитком патології в періоді новонародженості та впродовж першого півріччя життя.

Симптомами порушень функціонального стану кишечника в дітей грудного віку є: погане смоктання, порушення апетиту, зригування, схильність до розріджених випорожнень або до закріпів, метеоризм, кишкові кольки, які супроводжуються неспокоєм та тривалим плачем.

Підвищення рівнів ФК, А1АТ, РМН-еластази при зниженні рівня ФЕ-1 у копрофільтраті є взаємозалежними критеріями дисфункції травної системи, що можуть бути маркерами харчової непереносимості.

Порушення функціонального стану кишечника у дітей грудного віку може бути передумовою формування дефіциту поживних речовин, харчової непереносимості, розвитку запальних захворювань кишечника в подальшому.

За матеріалами Розділу 5 опубліковано:

1. Годованець ОС, Дроник ТА, Курик ОВ. 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. [13]

2. Дроник ТА, Годованець ЮД, Клініко-параклінічні аспекти порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(2):27-33. doi: [10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.05](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.05) [20]
3. Дроник ТА. Катамнестичне спостереження: клінічні маркери гастроентерологічних порушень у дітей грудного віку, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали конференції молодих вчених України Перинатальна медицина; 2016 Кві 21. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицинаю. 2016;6(2)2:121. [21]
4. Дроник ТА. 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»” [Інтернет]; 2017 Лют 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці; 2017[цитовано 2024 Бер 3]; с.243. Доступно: <http://conference.bsmu.edu.ua/2017/paper/view/10303> [22]
5. Дроник ТА. 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. [23]
6. Дроник ТА. Маркери порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку. В: Матеріали конф. молодих вчених України. Перинатальна медицина; 2015 Кві 24; Київ. Київ; 2015, с.12-13. [24]
7. Дроник ТА. 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 Кві 8-10; Чернівці. Хист. 2015;17:283. [26]

8. Дроник ТА. 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; с.225. [31]
9. Дроник ТА. Результати катамнестичного 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. [33]

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ, ОБУМОВЛЕНИХ ПОЄДНАНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА КИШЕЧНИКА, У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ КАТАМНЕСТИЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ НА ПЕРШОМУ РОЦІ ЖИТТЯ

ПНД потребують тривалого спостереження для запобігання розвитку значних порушень здоров'я, які можуть вплинути на якість життя у наступні роки. Програми тривалого катамнестичного спостереження відіграють невід'ємну та вирішальну роль у довгостроковому догляді за немовлятами груп високого ризику, зосереджуючись переважно на корекції порушень нейророзвитку, сімейному консультуванні та підтримці, оптимальному та постійному моніторингу проблем зі здоров'ям та ранньому втручанні [6, 45, 59, 74, 188].

Проте існує певна прогалина в розробці методів прогнозування та діагностики дисфункції окремих систем органів, зокрема гастроінтестинальної системи у ПНД за умов перенесеної перинатальної патології в довгостроковому контексті. Важливим є попередження та вчасна корекція харчової непереносимості, оскільки недоношені немовлята потребують повноцінного надходження до організму макро- і мікронутрієнтів для забезпечення «наздоганяючого росту» та поступального психофізичного розвитку [69].

Отримані в ході наукової роботи результати комплексного клініко-параклінічного дослідження дозволили сформулювати певні прогностичні критерії розвитку дисфункції травної системи у передчасно народжених дітей за умов перенесеної перинатальної патології у подальші роки життя.

Результати проведеного нами дослідження дозволили виділити найбільш вагомими анамнестичні та клініко-параклінічні предиктори розвитку

ФГПР, які мають найбільше значення з прогностичної точки зору. Поєднання цих факторів ризику обумовлює потребу більш ретельного та поглибленого моніторингу ПНД та виділення групи ризику щодо розвитку функціональних та хронічних порушень травної системи.

Найбільш значимими факторами, які з прогностичної точки зору асоціюються з розвитком ФГПР у ПНД з перинатальною патологією на першому півріччі життя є наступні:

1. Соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез матері:
 - патологія ендокринної системи ($p_{I-II}=0,0143$, КСШ 2,54; 95 % ДІ 1,20-5,35), зокрема дифузний нетоксичний зоб I-II ст. ($p_{I-II}=0,0303$, КСШ 2,38; 95 % ДІ 1,08-5,21);
 - захворювання сечовидільної системи ($p_{I-II}=0,0451$, КСШ 2,00; 95 % ДІ 1,02-3,94);
 - хронічна гінекологічна патологія ($p_{I-II}=0,0372$, КСШ 2,07; 95 % ДІ 1,04-4,09);
 - колонізація УПМ ($p_{I-II}<0,0001$, КСШ 5,17; 95 % ДІ 2,45-10,92);
 - обтяжений акушерський анамнез ($p_{I-II}=0,0034$, КСШ 2,85; 95 % ДІ 1,41-5,76), перинатальні втрати в анамнезі ($p_{I-II}=0,0090$, КСШ 3,16; 95 % ДІ 1,33-7,51);
 - гестоз ($p_{I-II}=0,0173$, КСШ 3,22; 95 % ДІ 1,23-8,43);
 - загроза переривання вагітності на різних термінах ($p_{III-IV}=0,0216$, КСШ 6,50; 95 % ДІ 1,32- 32,10);
 - передчасний розрив навколоплідних оболонок ($p_{III-IV}=0,0483$, КСШ 5,06; 95 % ДІ 1,02-25,30);
 - патологія прикріплення плаценти і пуповини ($p_{I-II}=0,0017$, КСШ 5,89; 95 % ДІ 1,94-17,86);
 - пологорозрішення шляхом кесарева розтину ($p_{I-II}=0,0371$, КСШ 0,48; 95 % ДІ 0,25-0,96), у т.ч. ургентний кесарев розтин ($p_{III-IV}=0,0566$, КСШ 8,00; 95 % ДІ 0,94-67,86).

2. Постнатальні фактори ризику, які спричиняють розвиток ФГІР у ПНД від народження:
- оцінка за шкалою Апгар 5 балів і нижче, наприкінці 1-ї хвилини ($p_{IA-IC}=0,0041$, КСШ 0,19; 95% ДІ 0,06-0,59; $p_{IB-IC}=0,0052$, КСШ 0,20; 95% ДІ 0,07-0,62) та 5-ї хвилини ($p_{IA-IB}=0,0149$, КСШ 0,18; 95% ДІ 0,05-0,72; $p_{IA-IC}<0,0001$, КСШ 0,04; 95% ДІ 0,01-0,18; $p_{IB-IC}=0,0094$, КСШ 0,23; 95% ДІ 0,08-0,70);
 - асфіксія при народженні ($p_{IA-IC}=0,0062$; КСШ 0,16; 95% ДІ 0,04–0,60; $p_{IB-IC}=0,0453$, КСШ 0,32; 95% ДІ 0,11–0,97);
 - РДС важкого ступеня при народженні ($p_{IA-IC}=0,0010$, КСШ 7,39; 95% ДІ 2,26-24,23);
 - застосування комплексної антибіотикотерапії без профілактики порушень мікробіоценозу кишечника ($p_{IA-IB}=0,0204$, КСШ 6,65; 95 % ДІ 1,34-32,94; $p_{IB-IC}=0,0432$, КСШ 5,27; 95 % ДІ 1,05-24,41), та, зокрема, цефалоспоринів III генерації у ПНД ($p_{IA-IC}=0,0445$, КСШ 9,74; 95 % ДІ 1,06-84,96).
3. Клінічні критерії, які підтверджують наявність дисфункції травної системи у ПНД при перинатальній патології в ранньому неонатальному періоді:
- 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, як один з проявів СПОН (46,2%).
4. Лабораторні маркери поєднаних порушень травної системи у ПНД при перинатальній патології в ранньому неонатальному періоді, обумовлені дисфункцією підшлункової залози та кишечника:

4.1. Параклінічними критеріями в якості скринінгової моделі діагностики порушень функціонального стану підшлункової залози у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді можуть бути визначені наступні зміни лабораторних показників: зниження активності амілази $<23,2$ Од/л, зниження активності ліпази $<18,4$ Од/л, зниження активності трипсину < 388 мкг/г.

4.2. Лабораторними критеріями, які підтверджують наявність порушень функціонального стану кишечника рекомендовано проводити дослідження копрофільтрату.

- Рекомендованим додатковим параклінічним критерієм, що з прогностичної точки зору асоціюються з недостатністю процесів секреції та травлення в кишечнику у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією є оцінка копрограми у новонароджених в неонатальному періоді, яка засвідчила наявність підвищеної кількості нейтральних жирів ($p_{I-II} < 0,0001$, КСШ 87,69; 95% ДІ 10,85-708,67), слизу ($p_{I-II} < 0,0001$, КСШ 140,0; 95% ДІ 16,83-1164,59) та епітелію ($p = 0,0001$, КСШ 22,48; 95% ДІ 4,82-104,76).

- Додатковими параклінічними неінвазивними діагностичними критеріями дослідження копрофільтрату, які можна рекомендувати у якості скринінгової моделі для діагностики дисфункції травної системи у ПНД в неонатальному періоді, є: підвищення рівня ФК >71 мкг/г, підвищення рівня PMN-еластази >64 нг/г, підвищення рівня АІАТ $>331,6$ мкг/г, підвищення рівня альбуміну $>13,9$ мкг/г, зниження рівня ФЕ-1 ≤ 137 мкг/г.

З урахуванням аналізу особливостей розвитку дітей на першому півріччі життя, звертає на себе увагу наявність певних захворювань, на тлі яких зберігаються та/або з'являються та мають тенденцію до посилення прояви ФГІР, що потребує додаткових методів діагностики, корекції харчування та, за необхідності, відповідного лікування:

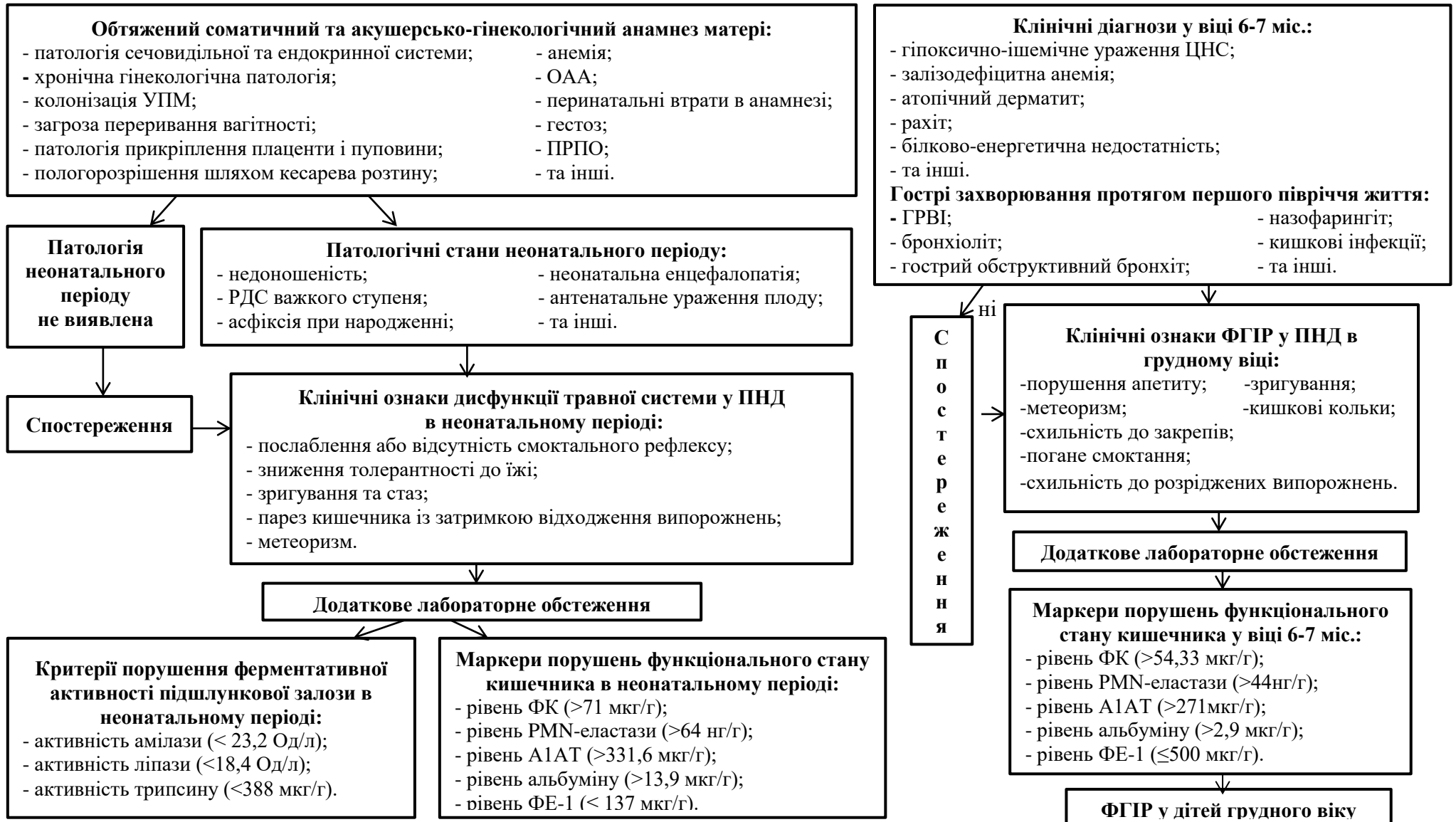
1. Період реконвалесценції після перенесених захворювань неонатального періоду:
 - гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (88,89%), що супроводжується синдромом затримки фізичного розвитку (61,11%) та психо-мовного розвитку (52,78%), наявністю патологічної неврологічної симптоматики (36,11%);
 - залізодефіцитна анемія (41,67%);
 - atopічний дерматит (22,2%);
 - білково-енергетична недостатність (16,67%);
 - рахіт (13,89%).
2. Нозологічна патологія першого півріччя життя:
 - ГРВІ (35,48%);
 - назофарингіт (12,9%);
 - гострий обструктивний бронхіт (12,9%);
 - бронхіоліт (3,22%);
 - кишкові інфекції (12,9%).
3. Клінічні критерії, які свідчать про збереження та/або появу ознак формування функціональних / хронічних гастроінтестинальних порушень:
 - зригування (38,89%);
 - порушення апетиту (36,11%);
 - метеоризм (25,00%);
 - кишкові кольки, які супроводжуються неспокоєм та тривалим плачем (36,11%);
 - схильність до закріпів (30,56%);
 - погане смоктання (16,67%);
 - схильність до розріджених випорожнень (8,33%).
4. Лабораторні маркери поєднаних порушень травної системи, які підтверджують наявність поєднаної дисфункції підшлункової залози та

кишечника у дітей грудного віку за результатами дослідження копрофільтрату:

- В якості скринінгової моделі діагностики порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку можуть бути визначені наступні зміни лабораторних показників: підвищення рівня ФК $>54,33$ мкг/г, підвищення рівня PMN-еластази >44 нг/г, підвищення рівня А1АТ >271 мкг/г, підвищення рівня альбуміну $>2,9$ мкг/г, зниження рівня ФЕ-1 ≤ 500 мкг/г.

На основі отриманих результатів з урахуванням спостереження за новонародженими в ранньому неонатальному періоді та в періоді катамнестичного спостереження в періоді грудного віку був запропонований алгоритм прогнозування та діагностики ФГПР у ПНД на першому році життя.

Алгоритм прогнозування та діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у ПНД на першому півріччі життя



Висновки до розділу 6

Таким чином, для своєчасного прогнозування розвитку у дітей грудного віку ФГІР за умов передчасного народження та перенесеної перинатальної патології, що обумовлена поєднаною дисфункцією підшлункової залози та кишечника, слід проводити комплексну оцінку негативних факторів впливу впродовж антенатального, інтранатального та постнатального періодів, клінічних особливостей перебігу адаптації в неонатальному періоді, оцінку розвитку, соматичного статусу та перенесених захворювань впродовж перших місяців життя.

З метою ранньої діагностики ФГІР у ПНД рекомендовано використовувати, окрім клінічних проявів, комплекс лабораторних біомаркерів, що характеризують функціональний стан ПЗ та кишечника, які можуть пояснювати основні ланки харчової інтолерантності.

Застосування рекомендованого діагностичного комплексу, який засвідчив свою ефективність, надасть змогу оптимізувати систему катамнестичного спостереження та реабілітації дітей для попередження розвитку хронічної гастроентерологічної патології у подальші роки життя.

За матеріалами Розділу 6 опубліковано:

1. Годованець ОС, Дроник ТА, Курик ОВ. 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” [Інтернет]; 2017 Лют 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці; 2017[цитовано]; с.242. Доступно: <http://conference.bsmu.edu.ua/2017/paper/view/10302> [12]
2. Годованець ОС, Дроник ТА, Курик ОВ. Спосіб діагностики порушень функціонального стану кишечника у новонароджених дітей при перинатальній патології. Реєстраційний № 284/4/17. Перелік наукової

- (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2017;4. [14]
3. 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):48-55. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.7](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.7) [29]
 4. 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):36-43. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5) [144]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

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 [39, 49, 218]. Щороку кількість ПНД у світі, зокрема в Україні прогресивно зростає – приблизно 10% усіх живонароджених немовлят народжується раніше встановленого терміну [34, 75].

Притаманна організму ПНД МФН призводить до суттєвих порушень обмінних процесів за умов перенесеної перинатальної патології та обумовлює розвиток поєднаних порушень функціонального стану систем органів [10, 142, 267]. Патологія травної системи у дітей має поєднаний характер із залученням у патологічний процес одночасно кількох відділів ШКТ [4, 62]. У дітей перших місяців життя найпоширенішою патологією травної системи є ФГР, які зустрічаються із частотою 27,1-50,0 % та характеризуються несприятливими тенденціями до неухильного зростання [44, 68, 134].

Враховуючи вище наведене, метою роботи було 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 ПЗ та кишечника.

Для вирішення мети та завдань дослідження було сформовано чотири групи спостереження. І групу склали 91 ПНД 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; II групи (контрольну) відповідно склали 57 умовно здорових дітей гестаційним віком при народженні 34-36/6 тижнів, результати додаткових параклінічних методів обстеження яких використані для порівняння результатів обстеження новонароджених I групи; III групи склали 36 ПНД віком 6-7 місяців, які мали в анамнезі перенесену перинатальну патологію, при збереженні ознак ФГПР впродовж 1-го року життя; IV групи (групу порівняння) склали 25 дітей грудного віку у віці 6-7 місяців, які народилися гестаційним віком 34-36/6 тижнів, дані обстеження яких слугували контрольними показниками для оцінки результатів параклінічного обстеження III групи. Загальна кількість обстежених дітей - 209 осіб.

Критеріями включення в групи спостереження був гестаційний вік новонароджених від 29 до 37 тижнів, вік дітей 6-7 місяців життя; наявність клінічних ознак перинатальної патології середнього та важкого ступеню при народженні; інформована згода батьків дитини на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були гестаційний вік новонароджених менше 29 тижнів та 37 повних тижнів та більше; наявність вроджених вад розвитку, відсутність інформованої згоди батьків на участь у клінічному дослідженні.

Для вивчення даних анамнезу 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.

Визначення ступеня недоношеності проводилося з урахуванням терміну гестації при народженні та даних антропометричного дослідження. Оцінку відповідності дітей гестаційному віку при народженні проводили за шкалою Баллард та перцентильними таблицями [87]. Оцінка загального стану новонароджених проводилася за загальноприйнятими методиками

клінічного обстеження, зокрема з урахуванням оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя, результатів клініко-параклінічного спостереження протягом раннього неонатального періоду. Важкість стану новонароджених визначалась з врахуванням особливостей перебігу захворювань за сукупністю клінічних ознак з використанням неонатальної шкали гострої фізіології Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAP-PE II) [80, 126, 208, 223, 243]. При важкій перинатальній патології ступінь важкості ПОН визначали за допомогою шкали Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD, 2001) [105, 251]. Для оцінки ефективності лікувальних втручань використовувалася неонатальна шкала терапевтичних втручань (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS) [273].

Для оцінки соматичного статусу використовувались загальноприйняті методи клінічного обстеження. 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 [55, 131].

Комплекс додаткових параклінічних методів обстеження включав: загальний аналіз крові, біохімічні дослідження спектру сироватки крові (рівень загального білку, загального білірубину та його фракцій, глюкози, сечовини, активності АлАТ, АсАТ; а також концентрації іонів кальцію, натрію та калію); дослідження показників біохімічного спектру крові, які характеризують функціональний стан ПЗ у новонароджених при перинатальній патології: активність амілази, ліпази, трипсину; визначення показників, які характеризують функціональний стан кишечника у новонароджених за умов перинатальної патології: копрограма, рівень альбуміну, А1АТ, ФЕ-1, PMN-еластази, ФК.

При обстеженні дітей використовувалися мікрометодики, які дозволяли здійснити дослідження при невеликих об'ємах крові. Забір крові у новонароджених проводився у об'ємі 0,5-1,0 мл з периферичної (пупкової) вени із дотриманням правил асептики та антисептики, у стерильні пробірки.

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 «φ». 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. Оцінку відмінностей якісних ознак між групами спостереження здійснено 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 дослідження було враховано при значенні $p < 0,05$. Статистично значимі відмінності між підгрупами ПНД з урахуванням терміну гестації надано з урахуванням поправки Бонферроні.

Аналіз факторів есктрагенітальної та гінекологічної патології матерів дітей груп спостереження показав, що перебіг 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), а також, 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 продемонстрував, що ПНД з перинатальною патологією статистично частіше народжувалися від матерів, які мали певні патологічні процеси, 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, мертвонародження, відмерлі вагітності, перинатальна смертність) ($p=0,0090$, КСШ 3,16; 95% ДІ 1,33-7,51).

Згідно отриманих даних, найбільший відсоток ускладнень перебігу вагітності та пологів у матерів був пов'язаний з випадками гестозу першої та другої половини вагітності ($p=0,0173$, КСШ 3,22; 95% ДІ 1,23-8,43); наявністю преєклампсії - 14 випадків (15,38%) та еклампсії тяжкого ступеню - 2 випадки (2,20%). Встановлені тенденції до збільшення частоти виявлення 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 у жінок груп спостереження характеризувався статистично значимо більшою частотою пологорозрішення шляхом кесарева розтину ($p=0,0371$, КСШ 0,48; 95% ДІ 0,25-0,96) саме у матерів дітей I та III дослідних груп. За результатами досліджень відмічено, що статистично значущий вплив на формування важкої перинатальної патології за умов передчасного народження мала патологія прикріплення плаценти і пуповини ($p=0,0017$, КСШ 5,89; 95% ДІ 1,94-17,86). Відмічено виражені тенденції до більшої частоти випадків дистресу плоду у I групі порівняно з II групою - відповідно 16 (17,58%) та 5 (8,77%) випадків, $p>0,05$; передчасний розрив плідних оболонок під час пологів мав місце у 36 (39,56%) випадках 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, $p>0,05$, що є одним з провідних факторів ризику розвитку гіпоксії плода.

Таким чином, узагальнюючи результати аналізу даних соматичної патології, гінекологічного та акушерського анамнезу у жінок, які народили

дітей, що мали порушення функціонального стану травної системи, слід відмітити комплекс несприятливих антенатальних та перинатальних факторів ризику, які підвищують ймовірність передчасних пологів та сприяють розвитку важкої перинатальної патології у недоношених дітей.

Порівняльний аналіз гестаційного віку новонароджених груп спостереження показав, що у I групі 25 (27,5%) дітей народилося в терміні гестації 29-31/6 тижні, з вагою при народженні 1500 грам і менше; 35 (38,5%) дітей – 32-33/6 тижні гестації, з вагою 1501-2000 г; та 31 (34,1%) новонароджений – 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%). Результати оцінки антропометричних показників у дітей I та II груп спостереження були наступними: 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 адаптації за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах 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 оцінка за шкалою Апгар складала $6,90 \pm 0,59$ та $7,67 \pm 0,58$ бали ($p < 0,0001$). 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 при народженні 29-31/6 тижнів – 20 дітей (22,0%).

Перинатальна патологія у новонароджених I групи була представлена наступними нозологічними формами: у 91 випадках (100%) – РДС (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%)); гостра асфіксія – у 25 випадках (27,5%); неонатальна енцефалопатія – 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 (5,5%) новонароджених – синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, у 6 (6,6%) – гідроцефальним синдромом; діабетична фетопатія – у 2 випадках (2,2%); антенатальне ураження плоду – 13 (14,3%). Геморагічне ураження центральної нервової системи за даними нейросонографічного дослідження було виявлено у 53 дітей (58,24%), зокрема, у 45 дітей (49,50%) – субепендімальний крововилив I-II ст., у 8 дітей (8,8%) – ВШК. У 84 випадках (92,3%) у новонароджених була відмічена загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування. Від багатоплідної вагітності народилось 29 дітей (31,9%). Усі новонароджені мали ознаки морфо-функціональної незрілості. У 42 дітей (46,2%) впродовж першого тижня життя сформувався СПОН, у комплексі якого були прояви серцево-судинної недостатності у 29 випадках (31,9%), геморагічний синдром - у 11 випадках (12,1%), анемічний синдром – у 12 випадках (13,2%), судомний синдром – у 2 випадках (2,2%).

Новонароджені діти з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня потребували проведення вентиляційної підтримки у режимі інвазивної тригерної ШВЛ – у 45 (49,45%) випадках у I групі при відсутності показів до проведення ШВЛ у дітей II групи. Самостійне дихання з постійним позитивним тиском наприкінці видиху через назальні канюлі проводилось у 28 (30,77%) дітей 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) у дітей I групи спостереження. Новонароджені II (контрольної) групи спостереження ознак порушеної адаптації на першому тижні життя не

мали. Загальний стан дітей впродовж раннього неонатального періоду залишався задовільним.

За нашими даними, клінічними ознаками, що підтверджували порушення функціонального стану травної системи (І група спостереження) у ПНД за умов перинатальної патології були: відсутність або послаблення смоктального рефлексу (100%), 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%); було також відзначено стійкі та тривалі ознаки дисфункції травної системи, як один з проявів СПОН у 42 новонароджених (46,2%).

Аналіз показників ЗАК у ПНД груп спостереження впродовж раннього неонатального періоду продемонстрував певні зміни адаптаційних реакцій системи крові за умов МФН організму. При патологічному перебігу періоду постнатальної адаптації новонароджені мали статистично значимо нижчі рівні показників еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту та тромбоцитів у порівнянні з групою контролю ($p < 0,0001$), що може свідчити про пригнічення активації системи кровотворення, слабку адаптивну відповідь організму за умов перенесеного гіпоксичного впливу на фоні несприятливого впливу перинатальних факторів, комбінованої соматичної неонатальної патології [164, 171, 193]. Результати дослідження не продемонстрували статистично значимої різниці між рівнями лейкоцитів у групах спостереження ($12,79 \pm 0,37$ Г/л та $12,68 \pm 0,49$ Г/л відповідно в І та II групі, $p = 0,1233$). Нейтропенія у ПНД, яка корелює з вагою та гестаційним віком, може бути вторинною по відношенню до зниження продукції нейтрофілів, посиленого руйнування нейтрофілів або комбінації обох механізмів, що відповідає лейкопенії недоношених.

При оцінці нейтрофільної ланки лейкоцитів виявлено статистично значиму відмінність між рівнями паличкоядерних та сегментоядерних

нейтрофілів. Так, вищі значення рівня паличкоядерних нейтрофілів були у групі ПНД з перинатальною патологією порівняно з групою контролю (відповідно $10,19 \pm 0,38$ % та $7,18 \pm 0,23$ %, $p < 0,0001$), кількість сегментоядерних нейтрофілів, навпаки, була нижчою у дітей основної групи спостереження порівняно з контролем. Це свідчить про стимуляцію вироблення молодих форм нейтрофілів кістковим мозком за умов гіпоксії та може бути проявом процесів міграції клітин на фоні цитолізу та апоптозу [194, 204].

За результатами дослідження біохімічного аналізу крові, у ПНД з перинатальною патологією відмічено статистично значуще нижчий рівень загального білку в сироватці крові порівняно з групою контролю ($53,14 \pm 0,58$ Од/л та $55,06 \pm 1,69$ Од/л відповідно, $p < 0,0001$). За даними літератури, за умов гіпоксії посилюється катаболізм білків на фоні незрілої білково-синтезуючої функції печінки та перерозподілу протеїнів внаслідок підвищеної проникності в інтерстиційний простір та в просвіт кишечника, а також підвищеного споживання білку при перинатальній патології [110].

Значно підвищеним у ПНД з порушеннями адаптації в ранньому неонатальному періоді, порівняно зі здоровими новонародженими, був рівень загального білірубину сироватки крові. Загальний рівень білірубину у ПНД I групи був вірогідно вищим, порівняно з контрольними показниками (відповідно $114,74 \pm 7,40$ та $71,19 \pm 8,97$ мкмоль/л, $p < 0,0001$), за рахунок вмісту непрямой фракції ($97,30 \pm 9,31$ та $53,48 \pm 9,75$ мкмоль/л, $p < 0,0001$). Новонароджені мають підвищене навантаження білірубіном через більшу масу еритроцитів і зменшення тривалості їх життя. За умов передчасного народження метаболічний кліренс білірубину порушується через зниження активності уридиндифосфатидил-глюкуронозилтрансферази на фоні незрілості ферментативної функції та зниженої протеїн-сигтезуючої здатності печінки.

Показники активності АлАТ та АсАТ у дітей I групи спостереження були достовірно вищими за показники II контрольної групи – відповідно

14,10±1,00 Од/л та 11,41±2,81 Од/л ($p<0,0001$) та 35,03±2,39 Од/л та 32,83±5,44 Од/л ($p<0,0001$), що може свідчити про зміну активності механізмів альтернативного синтезу енергії та може бути проявом цитолізу.

При дослідженні показників біохімічного спектру сироватки крові, які характеризують ферментативну активність підшлункової залози, у новонароджених дітей І групи спостереження, які мали клінічні ознаки порушень функціонального стану травної системи, порівняно з контролем, було виявлено значне зниження рівня трипсину – відповідно 368,3±17,93 мкг/л та 424,3±12,18 мкг/л ($p<0,0001$); зниження рівня ліпази – відповідно 17,7±0,68 Од/л та 19,4±0,43 Од/л ($p<0,0001$) та вірогідно нижчий рівень амілази – відповідно 8,3±0,36 Од/л та 24,0±0,43 Од/л ($p<0,0001$). Низька активність панкреатичних ферментів у сироватці крові ПНД підтверджує певну зовнішньосекреторну недостатність ПЗ, що є одним з патофізіологічних механізмів розвитку харчової інтолерантності при перинатальній патології. Зниження рівня та недостатня активність панкреатичних ферментів призводить до обмеженої здатності щодо травлення та 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 отримані результати аналізу ROC-кривих та їх операційних характеристик у ПНД груп спостереження, у якості скринінгової моделі діагностики порушень функціонального стану ПЗ можуть бути рекомендовані 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/л (AUROC 0,955 при $p<0,0001$; ЧТ 88,0%, СП 97,14%).

Копрограма у ПНД в неонатальному періоді характеризувалася підвищеною кількістю нейтральних жирів у 38 немовлят (74,51%) I групи порівняно з 1 дитиною (3,22%) II групи ($p < 0,0001$); слизу – відповідно у 42 дітей (82,35%) та 1 дитини (3,22%) ($p < 0,0001$), а також епітелію - у 31 дитини (60,78%) I групи порівняно з 2 дітьми (6,45%) II групи ($p < 0,0001$), що підтверджує недостатність процесів секреції та травлення в кишечнику.

Дані додаткових лабораторних досліджень копрофільтрату при порушеннях функціонального стану стану гастроінтестинальної системи у ПНД при перинатальній патології виявили, порівняно з контрольними показниками, суттєве збільшення рівня А1АТ $464,61 \pm 24,502$ мкг/г та $196,80 \pm 10,196$ мкг/г відповідно ($p < 0,0001$), що підтверджує порушення функції кишкового бар'єру та підвищену проникність для білків плазми. А1АТ є первинним інгібітором серинових протеаз, вважається білком гострої фази, який забезпечує 90% антиеластазної активності [90, 114]. Білок синтезується переважно в ендоплазматичному ретикулумі печінки, поліморфноядерними нейтрофілами, альвеолярними макрофагами, моноцитами, ентероцитами та клітинами Панета. А1АТ добре проникає в тканини, повертається разом зі зв'язаною протеазою у кров'яне русло, де піддається дії інших інгібіторів та ретикуло-ендотеліальної системи, виконуючи таким чином транспортну функцію [29, 35, 114, 144].

Також, у ПНД I групи, порівняно з II групою, згідно отриманих результатів, у копрофільтраті виявлено значне 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. При запаленні певна кількість білків, які продукуються нейтрофілами, виділяється в просвіт кишечника [173]. PMN-еластаза опосередковує вивільнення хемокіну, ІЛ-8, лейкотрієну В4, хемоаттрактантів нейтрофілів, залучаючи різні рецептори, такі як toll-подібні рецептори та інтегрини, здатна перетворювати цитокіни ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ІЛ-33 у біологічно

активні форми [150]. Рівень альбуміну у копрофільтраті ПНД І групи був вищим, порівняно з групою контролю – відповідно $49,07 \pm 2,473$ мкг/г та $7,99 \pm 0,558$ мкг/г ($p < 0,0001$), що говорить про порушення процесів пристінкового всмоктування та також є показником підвищеної проникливості кишкової стінки.

У дітей І 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. ФК міститься в цитозолі нейтрофілів, макрофагів, моноцитів, епітеліоцитів, вивільняється з активованих нейтрофілів при пошкодженні та потрапляє у фекальні маси, відображаючи трансепітеліальну міграцію гранулоцитів до просвіту кишки, і вважається маркером інтестинального запалення, дозволяючи диференціювати функціональні та запальні захворювання кишечника [144, 180, 229].

Отримані дані продемонстрували зниження рівня ФЕ-1 у копрофільтраті новонароджених І групи порівняно з групою контролю – відповідно $106,04 \pm 5,895$ мкг/г та $207,50 \pm 7,434$ мкг/г ($p < 0,0001$), що підтверджує існуючу недостатність зовнішньосекреторної функції ПЗ за умов перинатальної патології та морфо-функціональної незрілості організму новонароджених, та при підвищенні рівня А1АТ може виступати фактором харчової інтолерантності.

Узагальнюючи результати аналізу ROC-кривих та їх операційних характеристик у ПНД груп спостереження, в якості скринінгової моделі діагностики порушень функціонального стану кишечника бути визначені наступні зміни 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 100,0%); рівня А1АТ 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 100,0 %, СП 97,06 %); рівня ФЕ-1 при пороговому значенні ≤ 137 мкг/г (AUROC 0,947 при $p < 0,0001$; ЧТ 78,43 %, СП 100 %).

При динамічному спостереженні ПНД, які мали ознаки тривалих ФГПР внаслідок перинатальної патології (ІІІ група спостереження), у грудному віці були виявлені певні відхилення у розвитку та соматичному статусі. Анамнестичні дані показали, що при народженні 7 дітей (19,44%) мали асфіксію середнього та важкого ступеню, 29 дітей (80,56%) – неонатальну енцефалопатію, 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%); ВШК був діагностований у 3 дітей (8,33%), перивентрикулярна лейкомаляція – у 4 дітей (11,11%), СПОН був діагностований у 8 дітей (22,22%).

Згідно даних карт розвитку дітей ІІІ групи, у подальші місяці життя реєструвалися наступні захворювання: ГПУ 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 зареєстровано у 3 випадках (8,33%), патологічна неврологічна симптоматика виявлена у 13 випадках (36,11%), залізодефіцитна анемія – у 15 дітей (41,67%), прояви atopічного дерматиту були зафіксовані у 8 випадках (22,2%), рахіту – у 5 дітей (13,89%), білково-енергетична недостатність – у 6 випадків (16,67%), дисплазія кульшових суглобів – у 4 (11,11%) випадках. В анамнезі у дітей також відмічалися гострі захворювання, з приводу яких вони неодноразово проходили стаціонарне лікування, а саме, в 11 випадках (35,48%) – ГРВІ, у 4 випадках (12,9%) – назофарингіт, у 4 випадках (12,9%) – гострий обструктивний бронхіт, у 1 дитини (3,22%) – бронхіоліт, у 4 дітей (12,9%) – кишкові інфекції. 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 підвищувало ризик розвитку ФГПР.

Клінічними ознаками ФГПР у дітей в грудному віці, за нашими спостереженнями були наступні: 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. Використані додаткові спеціальні методи дослідження копрофільтрату у дітей грудного віку показали суттєві відмінності порівняно з контрольною групою. Зокрема, було виявлено підвищений рівень ФК – відповідно $269,91 \pm 10,871$ мкг/г та $38,16 \pm 1,259$ мкг/г ($p < 0,0001$); PMN-еластази – відповідно $137,391 \pm 3,83$ нг/г та $38,413 \pm 1,30$ нг/г ($p < 0,0001$); А1АТ – відповідно $318,04 \pm 13,72$ 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 ($p < 0,0001$), порівняно з IV контрольною групою. Отримані результати свідчать за наявність місцевого нейтрофільного запалення та, внаслідок цього, підвищену проникливість слизової оболонки кишечника з порушенням цілісності кишкового бар'єру. Показник ФК як маркер запалення, ймовірно, відіграє важливу роль у виявленні харчової непереносимості – як тригер, який посилює каскадну реакцію, пов'язану з алергією та запаленням. Наявність запалення з алергічним компонентом пролонгує функціональні розлади кишечника,

підтримуючи тривалу клінічну симптоматику. Це пояснюється тим, що у відповідь на харчові алергени активуються еозинофіли та нейтрофіли, що призводить до підвищення рівня даного показника. Це дозволяє зокрема використовувати його як маркер для моніторингу гіперчутливості кишечника у немовлят [64, 231, 237, 276, 284]. Підвищення рівня А1АТ спричиняє пригнічення активності протеолітичних ферментів, наслідком чого є зниження апетиту в дітей грудного віку. 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, що при підвищеному рівні А1АТ може виступати одним з факторів розвитку харчової інтолерантності.

Узагальнюючи результати аналізу ROC-кривих та їх операційних характеристик, у якості скринінгової моделі діагностики порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку можуть бути визначені наступні відхилення лабораторних показників копрофільтрату: 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 ≤ 500 мкг/г (AUROC 0,786 при $p < 0,0001$; ЧТ 95%, СП 70,59%).

Використання запропонованого діагностичного клініко-параклінічного комплексу, приймаючи до уваги аналіз анамнестичних даних соматичного анамнезу, перебігу вагітності та пологів у матері, особливостей адаптації дитини в неонатальному періоді та у перші місяці життя, а також, проведення своєчасного обстеження враховуючи загальноприйняті стандартні та спеціальні методи лабораторного обстеження (активність ліпази, амілази та трипсину в сироватці крові та рівень ФК, PMN-еластази, А1АТ, альбуміну та ФЕ-1 у копрофільтраті) в періоді катamnестичного спостереження та

реабілітації надає змогу своєчасного прогнозування та діагностики розвитку порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у віці до 1-го року, що обумовлена поєднаною дисфункцією ПЗ та кишечника.

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 передчасно народжених дітей 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, пологорозрішення шляхом кесарева розтину, у т.ч. ургентний кесарев розтин.

2. Прогностично несприятливими постнатальними факторами щодо розвитку гастроінтестинальних порушень у передчасно народжених дітей 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 ФГІР у передчасно народжених дітей доцільно використовувати додаткові параклінічні маркери патології, враховуючи підтверджену діагностичну цінність показників копрофільтрату: підвищення рівнів ФК > 71 мкг/г, РМN-еластази > 64 нг/г, А1АТ $> 331,6$ мкг/г, альбуміну $> 13,9$ мкг/г, зниження рівня ФЕ-1 ≤ 137 мкг/г у копрофільтраті.

5. Поєднані порушення функціонального стану гастроінтестинальної системи у дітей мають пролонгований характер та зберігаються у грудному віці. Клінічні ознаки ФГІР 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 закрепів (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, PMN-еластази >44 нг/г, А1АТ >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 ФГПР у передчасно народжених дітей в період катамнестичного 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.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Своєчасне прогнозування розвитку ФГІР у передчасно народжених дітей, які мають в анамнезі перинатальну патологію, під час катамнестичного спостереження впродовж першого півріччя життя потребує комплексного підходу з аналізом факторів ризику у матері (захворювання ендокринної та сечовидільної системи, хронічна гінекологічна патологія, колонізація УПМ, 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 ФГІР 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, РМН-еластази >64 нг/г, А1АТ $>331,6$ мкг/г, альбуміну $>13,9$ мкг/г та зниження рівня ФЕ-1 ≤ 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 закрепів, погане смоктання, схильність до розріджених випорожнень.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров ОЄ, Товарницька АО. Протизапальний вплив miR-148a грудного молока на стан слизових оболонок у недоношених новонароджених дітей Здоров'я дитини 2023;18(1):32-9. doi: [10.22141/2224-0551.18.1.2023.1556](https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1556)
2. Антипкін ЮГ, Марушко РВ, Дудіна ЄА. Динаміка дитячої смертності в Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;1:6-14. doi: [10.15574/SP.2021.113.6](https://doi.org/10.15574/SP.2021.113.6)
3. Антипкін ЮГ, Марушко РВ, Дудіна ОО. Бондаренко НЮ. Сучасні особливості захворюваності дітей першого року життя: регіональні аспекти. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;5:50-9. doi: [10.15574/SP.2022.125.50](https://doi.org/10.15574/SP.2022.125.50)
4. Антонець ВА, Токарчук НІ, Чекотун ТВ, Герасимова ОВ, Коноплицька АП, Созанова СО. Дослідження ймовірності виникнення розладів харчової поведінки у дітей і підлітків. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(4):215-20. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.30](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.30)
5. Банадига НВ. До питання гострого панкреатиту в дітей. Перинатологія і педіатрія. 2023;1:98-107. doi: [10.15574/PP.2023.93.98](https://doi.org/10.15574/PP.2023.93.98)
6. Бедрій НМ. Адаптована шкала Гріффітс – сучасний досвід оцінки психомоторного розвитку дітей дошкільного віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;12(1):26-30. doi: [10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.5](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.5)
7. Белоусова ОЮ, Зімницька ТВ, Казарян ЛВ. Оцінка якості життя дітей із поєднанням функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;1:23-7. doi: [10.15574/SP.2023.129.23](https://doi.org/10.15574/SP.2023.129.23)
8. Вінник НВ, Татарчук ОМ, Стойкевич МВ, Кудрявцева ВЄ, Сорочан ОВ. Особливості мікробіоценозу товстої кишки та рівня

- фекального кальпротектину у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника залежно від нутритивного статусу. Гастроентерологія[Інтернет]. 2016[цитовано 2024 Лют 2];2:21-5. Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42712>
9. Волосівська ЮМ, Годованець ОС. Клініко-параклінічні аспекти прогнозування важких форм гіпербілірубінемії неонатального періоду. Вісник Українська медична стоматологічна академія. 2019;19(4):8-14. doi: [10.31718/2077-1096.19.4.8](https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.4.8)
10. Волосовець ОП, Крючко ТО, Марушко ЮВ, Шадрін ОГ, Волосовець ТМ, Починок ТВ, та ін. Патоморфоз захворювань органів травлення алергічного та неалергічного генезу у дітей України в динаміці за 25 років спостереження. Світ біології та медицини. 2022;(81):40-5. doi: [10.26724/2079-8334-2022-3-81-40-45](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-40-45)
11. Годованець ОС, Дроник ТА, Курик ОВ, винахідники; 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.
12. Годованець ОС, Дроник ТА, Курик ОВ. 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” [Інтернет]; 2017 Лют 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці; 2017[цитовано]; с.242. Доступно: <http://conference.bsmu.edu.ua/2017/paper/view/10302>
13. Годованець ОС, Дроник ТА, Курик ОВ. 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.
14. Годованець ОС, Дроник ТА, Курик ОВ. Спосіб діагностики порушень функціонального стану кишечника у новонароджених дітей при перинатальній патології. Реєстраційний № 284/4/17. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2017;4.
 15. Годованець ЮД, Бабінцева АГ, Дроник ТА, Лопашук НІ, Фрунза АВ. 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: Izdawniciba "Baltia Publishing"; 2017. p.48-65.
 16. Годованець ЮД, Фрунза АВ. Предиктори та клініко-параклінічні особливості порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(4):40-8. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.5](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.5)
 17. Денисова МФ, Горбань НЄ, Музика НМ, Букулова НЮ. До актуальності проблеми аліментарних хвороб у дітей. Перинатологія і Педіатрія. 2023;1:113-7. doi: [10.15574/PP.2023.93.113](https://doi.org/10.15574/PP.2023.93.113)
 18. Добрик ДС, Добрянський ДО. Пробиотики, кишкова мікробіота та захворювання, пов'язані з незрілістю травного каналу, у значно недоношених немовлят. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;3:22-30. doi: [10.15574/SP.2023.131.22](https://doi.org/10.15574/SP.2023.131.22)
 19. Дроник ТА, Годованець ЮД. Особливості екзокринної функції підшлункової залози у передчасно народжених дітей при перинатальній патології. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):35-41. doi: [10.31718/2077-1096.23.4.35](https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.35)

- 20.Дроник ТА, Годованець ЮД. Клініко-параклінічні аспекти порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(2):27-33. doi: [10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.05](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.05)
- 21.Дроник ТА. Катамнестичне спостереження: клінічні маркери гастроентерологічних порушень у дітей грудного віку, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали конференції молодих вчених України Перинатальна медицина; 2016 Кві 21. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицинаю. 2016;6(2)2:121.
- 22.Дроник ТА. 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»” [Інтернет]; 2017 Лют 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці; 2017[цитовано 2024 Бер 3]; с.243. Доступно: <http://conference.bsmu.edu.ua/2017/paper/view/10303>
- 23.Дроник ТА. 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.
- 24.Дроник ТА. Маркери порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку. В: Матеріали конф. молодих вчених України. Перинатальна медицина; 2015 Кві 24; Київ. Київ; 2015, с.12-13.
- 25.Дроник ТА. 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.
- 26.Дроник ТА. 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 Кві 8-10; Чернівці. Хист. 2015;17:283.
- 27.Дроник ТА. Особливості перебігу антенатального та перинатального періоду у дітей з функціональними гастроентерологічними порушеннями. In: Матеріали XI Конгресу педіатрів України Актуальні проблеми педіатрії; 2015 Жов 7-9; Київ. International Journal Of Pediatrics Obstetrics and Gynecology. 2015;8(1):29.
- 28.Дроник ТА. Особливості перебігу функціональних гастроінтестинальних розладів у новонароджених дітей, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали IV міжн. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО Інновації та перспективи сучасної медицини; 2017 Кві 5-7; Чернівці. Хист. 2017;19:270.
- 29.Дроник ТА. Порушення системи травлення передчасно народжених дітей при перинатальній патології: фактори ризику, чутливість та специфічність лабораторних показників. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(3):48-55. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.7](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.7)
- 30.Дроник ТА. 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.

31. 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 вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”; 2016 Лют 15, 17, 22; Чернівці. Чернівці; 2016; с.225.
32. 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 [Інтернет]; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020 [цитовано 2024 Лют 23]; с.289-90. Доступно: <http://conference.bsmu.edu.ua/conf-101/paper/view/20367>
33. Дроник Т.А. Результати катамнестичного 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.
34. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнєцов ІЕ, Ластівка ІВ, Голота ТВ, Кремеза А, та ін. Особливості розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у передчасно народжених дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3):5-16. doi: [10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.1)
35. Знаменська ТК, Годованець ОС, Шеманська НП. Особливості клінічної симптоматики та діагностики порушень функціонального стану кишечника у передчасно народжених дітей. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(1):28-33. doi: [10.24061/2413-4260.IV.1.11.2014.4](https://doi.org/10.24061/2413-4260.IV.1.11.2014.4)
36. Знаменська ТК, Добрянський ДО, Воробйова ОВ. Лікування респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених

- екзогенним сурфактантом (пороактантом альфа): клінічні рекомендації. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(1):93-104. doi: [10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.14](https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.14)
- 37.Кінаш МІ. Деякі аспекти розвитку та корекції вторинної екзокринної недостатності підшлункової залози у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;8:40-6. doi: [10.15574/SP.2020.112.40](https://doi.org/10.15574/SP.2020.112.40)
- 38.Клим МТ, Кіпа НВ, Сищенко ТС, Любченко ВМ. Внутрішньошлункові крововиливи у новонароджених: причини, ускладнення та методи профілактики. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(2):30-8. doi:[10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.5](https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.5)
- 39.Костюк ОО, Спатц ДЛ, Шунько ЄЄ. Порівняльна характеристика різних способів збагачення грудного молока для дітей, що передчасно народилися. Що краще? (Систематичний огляд). Сучасна педіатрія. Україна. 2023;3:52-73. doi: [10.15574/SP.2023.131.52](https://doi.org/10.15574/SP.2023.131.52)
- 40.Кротік ОІ. Динаміка показників функціонування системи мати–плацента–плід у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3:40-8. doi: [10.30841/2708-8731.3.2022.262375](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262375)
- 41.Личковська ОЛ, Гнатейко ОЗ, Яворський ОГ, Семен ХО, Козерема ХБ, Семен ВД, та ін. Роль фекальних біомаркерів запалення у диференційній діагностиці органічних та функціональних захворювань кишечника у дітей. Сучасна гастроентерологія. 2015;2:28-34.
- 42.Личковська ОЛ, Семен МО. Мультидисциплінарний підхід до менеджменту педіатричних пацієнтів із синдромом подразненого кишечника. Огляд літератури. Сучасна гастроентерологія. 2024;2:56-63. doi: [10.30978/MG-2024-2-56](https://doi.org/10.30978/MG-2024-2-56)
- 43.Лісова КМ, Каліновська ІВ, Токар ПЮ. Етіопатогенетичні аспекти розвитку плацентарної дисфункції у жінок з невиношуванням

- вагітності (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):150-5. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.118](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.118)
- 44.Моштук ОС, Кісельова ММ. Особливості мікробної колонізації кишечника при кольках у немовлят, в анамнезі яких була антибіотикотерапія. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024; 14(2): 34-41. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.6](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.6)
- 45.Нестерчук НЄ, Левчук ЄА, Гамма ТВ, Гірак АМ. Фізична реабілітація недоношених дітей. Реабілітаційні та фізкультурно-рекреаційні аспекти розвитку людини. 2020;6:37-44. doi: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4033259>
- 46.Павлишин ГА, Сарапук ІМ. Розвитковий статус передчасно народжених немовлят залежно від типу догляду. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:5-11. doi: [10.11603/24116-4944.2022.2.13427](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13427)
- 47.Пережнюк АІ. Оптимізація діагностики та лікування порушень функціонального стану серцево-судинної системи у новонароджених при перинатальній патології [дисертація]. Чернівці; 2017. 209 с.
- 48.Пишник АІ, Няньковський СЛ. Нутритивне забезпечення дітей дошкільного віку з порушеннями психомоторного розвитку. Здоров'я дитини. 2023;18(1):23-31 doi: [10.22141/2224-0551.18.1.2023.1555](https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1555)
- 49.Похилько ВІ, Козакевич ЄБ, Козакевич ВК, Зюзіна ЛЗ, Мелашенко ОІ. Визначення предикторів ризику затримки статокінетичного розвитку та поліморфізму генів GSTP1, GSTT1, GSTM1, ACE, AGT2R1 та ENOS у передчасно народжених дітей з дуже та екстремально низькою масою тіла при народженні. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;7(111):28-33. doi:[10.15574/SP.2020.111.28](https://doi.org/10.15574/SP.2020.111.28)
- 50.Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА, Оскоменко ММ. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(1):22-7.

- 51.Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених. Наказ МОЗ України від 29.03.2006 № 179 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2006[оновлено 2022 Тра 10; цитовано 2023 Гру 17]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0427-06%23Text#Text>
- 52.Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років. Наказ МОЗ України від 20.03.2008р. № 149 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2008[оновлено 2009 Лют 13; цитовано 2023 Чер 10]. Доступно: https://zakononline.com.ua/documents/show/92977_757732
- 53.Про затвердження Положення про здійснення катамнестичного спостереження за дітьми з груп ризику розвитку хронічних захворювань та/або затримки розвитку впродовж перших трьох років життя, оприлюднено. Проект наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26.10.2015р.[цитовано 2024 Чер 4]. Доступно на: <https://babykrok.com.ua/upload/intext/Neonatologiya/13.pdf>
- 54.Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. Наказ МОЗ України від 29.08.2006р. № 584 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2006[оновлено 2022 Вер 1; цитовано 2023 Чер 15]. Доступно: https://zakononline.com.ua/documents/show/30254_679344
- 55.Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Наказ МОЗ України від 29.01.2013р. № 59[Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2021[цитовано 2023 Вер 15]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13#Text>
- 56.Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених

- дітей». Наказ МОЗ України від 05.05.2021р. № 873[Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2021[цитовано 2023 Лип 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0873282-21#Text>
57. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят». Наказ МОЗ України від 05.05.2021р. № 870 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2021[цитовано 2023 Вер 15]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0870282-21#Text>
58. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Парентеральне харчування новонароджених дітей». Наказ МОЗ України від 18.04.2022р. № 650[Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2021[цитовано 2023 Вер 15]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-18042022--650-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-parenteralne-harchuvannja-novonarodzhenih-ditej>
59. Ріга ОО, Зброжик ЄВ. Передумови для створення системи катамнестичного спостереження (follow up) за новонародженими групи ризику. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;4(3):55-60. doi: [10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.10](https://doi.org/10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.10)
60. Рожковська НМ, Надворна ОМ, Железов ДМ. Дисфункція плаценти у вагітних із посттравматичним стресовим розладом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2023;1:44-7. doi: [10.11603/24116-4944.2023.1.13939](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.1.13939)
61. Сидоренко ІВ. Практичні аспекти раннього ентерального годування у дітей з дуже малою масою тіла при народженні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2017;7(3):18-22. doi: [10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.3](https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.3)

- 62.Сокольник СВ, Боднар ГБ. Сучасні аспекти коморбідної патології органів травлення в дітей. В: I International Science Conference on Multidisciplinary Research; 2021 Jan 19-21; Berlin. Berlin; 2021; с.560-4. doi: 10.46299/ISG.2021.I.I
- 63.Соловійова ГО, Цвіренко СМ, Калюжка ОО, Жук ЛА, Сітало ВС. Катамнез передчасно народжених дітей з гіпоксичними ураженнями головного мозку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):45-9. doi: [10.31718/2077-1096.23.4.45](https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.45)
- 64.Степанов ЮМ, Псарьова ІВ. Роль біомаркерів у діагностиці хронічних запальних захворювань кишечника. Гастроентерологія. 2017;51(1):56-63. doi: [10.22141/2308-2097.51.1.2017.97872](https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.1.2017.97872)
- 65.Усачова ОВ, Печугіна ВВ. Фекальний кальпротектин як діагностичний маркер ступеня важкості запального процесу у слизовій оболонці кишечника (огляд літератури). Сучасна педіатрія. 2018;3(91):70-3. doi: [10.15574/SP.2018.91.70](https://doi.org/10.15574/SP.2018.91.70)
- 66.Франчук УЯ, Хміль СВ, Орел ЮМ. Гістологічні аспекти ремоделювання плацентарного комплексу в умовах вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021;25(3):394-7. doi: [10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-07](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-07)
- 67.Хайтович МВ. Екзокринна недостатність підшлункової залози: сучасні можливості замісної терапії. Здоров'я України 21 сторіччя [Інтернет]. 2021[цитовано 2024 Тра 2];23-4:516-7. Доступно: <https://health-ua.com/article/69011-ekzokrinna-nedostatnst-pdshlunkovo-zalozi-suchasn-mozhlivost-zamsno-terap>
- 68.Шадрін ОГ, Горянська МГ. Сучасні підходи до корекції функціональних розладів кишечника в дітей раннього віку. Здоров'я дитини. 2024;19(1):41-8.

- 69.Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Няньковська ОС. Алгоритм діагностики й лікування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку. Здоров'я дитини. 2019;14(8):75-83.
- 70.Швець ОВ. Діагностичні можливості виявлення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та оптимізація її лікування. Сучасна гастроентерологія. 2016;2:71-7.
- 71.Шевчук ВГ, редактор. Фізіологія. Вид. 4-те. Вінниця: Нова книга; 2018. 447с.
- 72.Шунько ЄЄ, редактор. Неонатологія. Національний підручник у 2-х томах. Т 1. Київ; 2014. с.299-318.
- 73.Яблонь ОС, Бондаренко ТВ, Власенко ВО, Бедрій НМ, Шовкопляс НА. Ураження головного мозку у передчасно народжених дітей - пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;12(1):4-8. doi: [10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.1)
- 74.Яблонь ОС, Бондаренко ТВ, Саврун ТІ, Биковська ОА, Моравська ОА, Гомон РО, та ін. Досвід роботи центру катамнестичного спостереження у Вінницькій області. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(4):5-9. doi: [10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.1](https://doi.org/10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.1)
- 75.Яблонь ОС, Саврун ТІ, Назарчук НМ, Сергета ДП, Холод ЛП, Дзема ІО. Особливості перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з масою тіла <1500 г залежно від стану плаценти. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2):37-44. doi: [10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.4](https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.4)
- 76.Abe S, Fujioka K, Nakasone R, Suga S, Ashina M, Nishida K, et al. Bilirubin/albumin (B/A) ratios correlate with unbound bilirubin levels in preterm infants. Pediatr Res. 2021;89(6):1427-31. doi: [10.1038/s41390-020-01351-z](https://doi.org/10.1038/s41390-020-01351-z)

77. Abraham A, Rejiya CS. Chapter. Problems of prematurity. p.553-59. In: Bhattacharya N, Stubblefield P, editor. Human fetal growth and development. Springer; 2016. doi: [10.1007/978-3-319-14874-8_45](https://doi.org/10.1007/978-3-319-14874-8_45)
78. Amin SB. Bilirubin Binding Capacity in the Preterm Neonate. Clin Perinatol. 2016;43(2):241-57. doi: [10.1016/j.clp.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.003)
79. Andres MM, Fernandez LS, Hernandez MIM, Velillas JLL. Follow-up study of late premature infants in a primary care centre; what is the reality of this population? An Pediatr (Engl Ed). 2021;95(1):49-51. doi: [10.1016/j.anpede.2020.05.014](https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.05.014)
80. Annegowda DD, Srinivas CN, Siddaiah P. Neonatal mortality risk assessment using SNAPPE-2 score in a neonatal intensive care unit in moderate-to-late preterm Newborns. Indian J Child Health. 2023;10(10):133-6. doi: [10.32677/ijch.v10i11.4289](https://doi.org/10.32677/ijch.v10i11.4289)
81. Ansong-Assoku B, Shah SD, Adnan M, Ankola PA. Neonatal Jaundice. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024[updated 2024 Feb 12; cited 2024 May 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/>
82. Araya BR, Ziegler AA, Grobe CC, Grobe JL, Segar JL. Sodium and Growth in Preterm Infants: A Review. Newborn (Clarksville). 2023;2(2):142-7. doi: [10.5005/jp-journals-11002-0060](https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0060)
83. Arevalo Sureda E, Pierzynowska K, Westrom B, Sangild PT, Thymann T. Exocrine Pancreatic Maturation in Pre-term and Term Piglets Supplemented With Bovine Colostrum. Front Nutr [Internet]. 2021[cited 2024 Feb 6];8:687056. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.687056/full> doi: [10.3389/fnut.2021.687056](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.687056)
84. Assad M, Jerome M, Olyaei A, Nizich S, Hedges M, Gosselin K, et al. Dilemmas in establishing preterm enteral feeding: where do we start and how fast do we go? J Perinatol. 2023;43(9):1194-9. doi: [10.1038/s41372-023-01665-w](https://doi.org/10.1038/s41372-023-01665-w)

85. Baaleman DF, Di Lorenzo C, Benninga MA, Saps M. The Effects of the Rome IV Criteria on Pediatric Gastrointestinal Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(5):21. doi: [10.1007/s11894-020-00760-8](https://doi.org/10.1007/s11894-020-00760-8)
86. Baghdari N, Sadeghi Sahebzad E, Kheirkhah M, Azmoude E. The Effects of Pregnancy-Adaptation Training on Maternal-Fetal Attachment and Adaptation in Pregnant Women With a History of Baby Loss. *Nursing and Midwifery Studies.* 2016;5(2):e28949. doi: [10.17795/nmsjournal28949](https://doi.org/10.17795/nmsjournal28949)
87. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score expands to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991;119(3):417-23. doi: [10.1016/s0022-3476\(05\)82056-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82056-6)
88. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49-74. doi: [10.1016/j.pcl.2012.10.002](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002)
89. Barberio B, Yiannakou Y, Houghton LA, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Overlap of Rome IV Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia and Effect on Natural History: A Longitudinal Follow-Up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):e89-e101. doi: [10.1016/j.cgh.2021.04.011](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.011)
90. Barry R, Ruano-Gallego D, Radhakrishnan ST, Lovell S, Yu L, Kotik O, et al. Faecal neutrophil elastase-antiprotease balance reflects colitis severity. *Mucosal Immunol.* 2020;13(2):322-33. doi: [10.1038/s41385-019-0235-4](https://doi.org/10.1038/s41385-019-0235-4)
91. Belfort MB, Ramel SE. NICU Diet, Physical Growth and Nutrient Accretion, and Preterm Infant Brain Development. *Neoreviews.* 2019;20(7):e385-96. doi: [10.1542/neo.20-7-e385](https://doi.org/10.1542/neo.20-7-e385)
92. Bernier-Latmani J, Gonzalez-Loyola A, Petrova TV. Mechanisms and functions of intestinal vascular specialization. *J Exp Med.* 2024;221(1):e20222008. doi: [10.1084/jem.20222008](https://doi.org/10.1084/jem.20222008)
93. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet.* 2020;396(10263):1664-74. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32115-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32115-2)

94. Bolbocean C, van der Pal S, van Buuren S, Anderson PJ, Bartmann P, Baumann N, et al. Health-Related Quality-of-Life Outcomes of Very Preterm or Very Low Birth Weight Adults: Evidence From an Individual Participant Data Meta-Analysis. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(1):93-105. doi: [10.1007/s40273-022-01201-2](https://doi.org/10.1007/s40273-022-01201-2)
95. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Heidarzadeh M, Avan A, Ghayour Mobarhan M, Ferns GA. The value of serum prooxidant/antioxidant balance in the assessment of asphyxia in term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(13):1556-61. doi: [10.1080/14767058.2016.1209655](https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1209655)
96. Boudry G, Charton E, Le Huerou-Luron I, Ferret-Bernard S, Le Gall S, Even S, et al. The Relationship Between Breast Milk Components and the Infant Gut Microbiota. *Front Nutr*. 2021;8:629740. doi: [10.3389/fnut.2021.629740](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.629740)
97. Bourlieu C, Menard O, Bouzerzour K, Mandalari G, Macierzanka A, et al. Specificity of Infant Digestive Conditions: Some Clues for Developing Relevant In Vitro Models. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2014;54(11):1427-57. doi: [10.1080/10408398.2011.640757](https://doi.org/10.1080/10408398.2011.640757)
98. Bresesti I, Salvatore S, Valetti G, Baj A, Giaroni C, Agosti M. The microbiota-gut axis in premature infants: physio-pathological implications. *Cells*. 2022;11(3):379. doi: [10.3390/cells11030379](https://doi.org/10.3390/cells11030379)
99. Brockway MM, Daniel AI, Reyes SM, Gauglitz JM, Granger M, et al. Human Milk Bioactive Components and Child Growth and Body Composition in the First 2 Years: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2024;15(1):100127. doi: [10.1016/j.advnut.2023.09.015](https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.09.015)
100. Brook B, Harbeson D, Ben-Othman R, Viemann D, Kollmann TR. Newborn susceptibility to infection vs. disease depends on complex in vivo interactions of host and pathogen. *Semin Immunopathol*. 2017;39(6):615-25 doi: [10.1007/s00281-017-0651-z](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0651-z)

101. Buonocore G, Bracci R, Weindling AM, editor. Neonatology: A practical approach to neonatal diseases. Milan: Springer. Internet resource. 2012. 1350 p. doi: [10.1007/978-88-470-1405-3](https://doi.org/10.1007/978-88-470-1405-3)
102. Burge K, Vieira F, Eckert J, Chaaban H. Lipid Composition, Digestion, and Absorption Differences among Neonatal Feeding Strategies: Potential Implications for Intestinal Inflammation in Preterm Infants. *Nutrients*. 2021;13(2):550. doi: [10.3390/nu13020550](https://doi.org/10.3390/nu13020550)
103. Campeotto F, Kapel N, Kalach N, Razafimahefa H, Castela F, Barbot L, et al. Low levels of pancreatic elastase 1 in stools of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(3):F198-9. doi: [10.1136/fn.86.3.f198](https://doi.org/10.1136/fn.86.3.f198)
104. Carnie LE, Lamarca A, McNamara MG, Bibby N, O'Reilly DA, Valle JW. The assessment of pancreatic exocrine function in patients with inoperable pancreatic cancer: In need of a new gold-standard. *Pancreatology*. 2020;20(4):668-75. doi: [10.1016/j.pan.2020.03.020](https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.03.020)
105. Cetinkaya M, Koksall N, Ozkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *Am Journal Crit Care*. 2012;21(5):328-37. doi: [10.4037/ajcc2012312](https://doi.org/10.4037/ajcc2012312)
106. Chen J, Li H, Zhao T, Chen K, Chen M-H, Sun Z, et al. The Impact of Early Life Experiences and Gut Microbiota on Neurobehavioral Development in Preterm Infants: A Longitudinal Cohort Study. *Microorganisms*. 2023;11(3):814. doi: [10.3390/microorganisms11030814](https://doi.org/10.3390/microorganisms11030814)
107. Choudhary M, Sharma D, Dabi D, Lamba M, Pandita A, Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015;9:1-6. doi: [10.4137/CMPed.S21426](https://doi.org/10.4137/CMPed.S21426)
108. Costanzo LS. Chapter 8. Gastrointestinal physiology. p.339-93. In: *Costanzo Physiology*. 7th ed. Elsevier; 2022.
109. Dallas DC, Underwood MA, Zivkovic AM, German JB. Digestion of Protein in Premature and Term Infants. *J Nutr Disord Ther*. 2012;2(3):112. doi: [10.4172/2161-0509.1000112](https://doi.org/10.4172/2161-0509.1000112)

110. Danielsson H, Tebani A, Zhong W, Fagerberg L, Brusselaers N, Hard AL, et al. Blood protein profiles related to preterm birth and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2022;91(4):937-46. doi: [10.1038/s41390-021-01528-0](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01528-0)
111. Demers-Mathieu V, Qu Y, Underwood MA, Borghese R, Dallas DC. Premature Infants have Lower Gastric Digestion Capacity for Human Milk Proteins than Term Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(5):816-21. doi: [10.1097/MPG.0000000000001835](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001835)
112. Demers-Mathieu V, Underwood MA, Dallas DC. Premature delivery impacts the concentration of plasminogen activators and a plasminogen activator inhibitor and the plasmin activity in human milk. *Front Pediatr.* 2022;10:917179. doi: [10.3389/fped.2022.917179](https://doi.org/10.3389/fped.2022.917179)
113. Denning TL, Bhatia AM, Kane AF, Patel RM, Denning PW. Pathogenesis of NEC: Role of the innate and adaptive immune response. *Semin Perinatol.* 2017;41(1):15-28. doi: [10.1053/j.semperi.2016.09.014](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.014)
114. Di Ruscio M, Vernia F, Ciccone A, Frieri G, Latella G. Surrogate Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Rivals or Complementary Tools of Fecal Calprotectin? *Inflamm Bowel Dis.* 2017;24(1):78-92. doi: [10.1093/ibd/izx011](https://doi.org/10.1093/ibd/izx011)
115. Dimitroglou M, Iliodromiti Z, Christou E, Volaki P, Petropoulou C, Sokou R, et al. Human Breast Milk: The Key Role in the Maturation of Immune, Gastrointestinal and Central Nervous Systems: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(9):2208. doi: [10.3390/diagnostics12092208](https://doi.org/10.3390/diagnostics12092208)
116. Dronyk TA. 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.280-1.

117. Dronyk TA. 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.
118. Dronyk TA. Prospects of laboratory diagnostics of functional intestinal disorders in premature infants. В: Матеріали підсумкової 105-ї практик. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці; 2024, с.290.
119. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-79.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
120. Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. *Pediatric gastrointestinal disease*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2000. p.143-61.
121. Duvall LE, Shipman AR, Shipman KE. Investigative algorithms for disorders affecting plasma proteins with a focus on albumin and the calculated globulin fraction: a narrative review. *J Lab Precis Med* 2023;8:19. doi: [10.21037/jlpm-23-15](https://doi.org/10.21037/jlpm-23-15)
122. Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: development and differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(4):a011601. doi: [10.1101/cshperspect.a011601](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011601)
123. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):248-68. doi: [10.1097/MPG.0000000000003642](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642)
124. Faingold R, Cassia G, Prempunpong C, Morneault L, Sant'Anna GM. Intestinal ultrasonography in infants with moderate or severe hypoxic-

- ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Pediatric radiology*. 2016;46:87-95. doi: [10.1007/s00247-015-3447-0](https://doi.org/10.1007/s00247-015-3447-0)
125. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:55-73. doi: [10.2147/CEG.S17634](https://doi.org/10.2147/CEG.S17634)
126. Fontenele M, Silva CF, Leite A, Castro E, Carvalho F, Silva A. Snappe II: analysis of accuracy and determination of the cutoff point as a death predictor in a Brazilian neonatal intensive care unit. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2020[cited 2024 Jan 4];38:e2019029. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/stN9XZJG9bvGwBbfFpWNkpk/?lang=en> doi: [10.1590/1984-0462/2020/38/2019029](https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2019029)
127. Galli C, Simopoulos AP, Tremoli E, editor. The 1st Congress of the International Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL), Lugano, June/July 1993. <https://karger.com/books/book/2862/Fatty-Acids-And-Lipids-Biological-Aspects1st>
128. Gamberini C, Juliana NCA, de Brouwer L, Vogelsang D, Al-Nasiry S, Morre SA, et al. The association between adverse pregnancy outcomes and non-viral genital pathogens among women living in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Front Reprod Health*. 2023;5:1107931. doi: [10.3389/frph.2023.1107931](https://doi.org/10.3389/frph.2023.1107931)
129. Ganesh K, Joshi MB. Neutrophil sub-types in maintaining immune homeostasis during steady state, infections and sterile inflammation. *Inflamm Res*. 2023;72(6):1175-92. doi: [10.1007/s00011-023-01737-9](https://doi.org/10.1007/s00011-023-01737-9)
130. Gervais AS, Luu TM, Viennet A, Milette AA, Vallee J, Cloutier A, et al. Neurodevelopmental consequences of early plasma sodium changes in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2022;92(5):1350-6. doi: [10.1038/s41390-022-02164-y](https://doi.org/10.1038/s41390-022-02164-y)
131. Goldbloom RB. *Pediatric clinical skills*[Internet]. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011[cited 2024 Apr 6]. p.160-76. Available from:

<https://www.dirzon.com/file/telegram/cmda%20textbook%20library/PEADIATIC%20CLINICAL%20SKILLS.pdf>

132. Goncalves L, Subtil A, Oliveira MR, de Zea Bermudez P. ROC curve estimation: an overview. *REVSTAT Statistical Journal*. 2014;12(1):1-20. doi: [10.57805/revstat.v12i1.141](https://doi.org/10.57805/revstat.v12i1.141)
133. Gonzalez HF, Visentin S. Nutrients and neurodevelopment: lipids. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(5):472-6. doi: [10.5546/aap.2016.eng.472](https://doi.org/10.5546/aap.2016.eng.472)
134. Gordon M, Benninga MA, Borlack R, Borrelli O, Chogle A, Darbari A, et al. ESPGHAN and NASPGHAN 2023 protocol for paediatric FAPD treatment guidelines (standard operating procedure). *BMJ Paediatr Open*. 2023;7(1):e002166. doi: [10.1136/bmjpo-2023-002166](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002166)
135. Gregory KE, Samuel BS, Houghteling P, Shan G, Ausubel FM, Sadreyev RI, et al. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. *Microbiome*. 2016;4(1):68. doi: [10.1186/s40168-016-0214-x](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0214-x)
136. Guo M. *Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology*[Internet]. 2nd ed. Elsevier; 2020[cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://shop.elsevier.com/books/human-milk-biochemistry-and-infant-formula-manufacturing-technology/guo/978-0-08-102898-8>
137. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2):627-35.
138. Hamosh M. Digestion in the newborn. *Clin Perinatol*. 1996;23(2):191-209. doi: [10.1016/S0095-5108\(18\)30238-0](https://doi.org/10.1016/S0095-5108(18)30238-0)
139. He X, McClorry S, Hernell O, Lonnerdal B, Slupsky CM. Digestion of human milk fat in healthy infants. *Nutr Res*. 2020;83:15-29. doi: [10.1016/j.nutres.2020.08.002](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.08.002)
140. Hegge I, Niepel F, Lange A, Vogelgesang A, Heckmann M, Ruhnau J. Functional analysis of granulocyte and monocyte subpopulations in neonates. *Mol Cell Pediatr*. 2019;6(1):5. doi: [10.1186/s40348-019-0092-y](https://doi.org/10.1186/s40348-019-0092-y)

141. Hegyi T, Chefitz D, Weller A, Huber A, Carayannopoulos M, Kleinfeld A. Unbound bilirubin measurements in term and late-preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(8):1532-8. doi: [10.1080/14767058.2020.1761318](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1761318)
142. Henderickx JGE, Zwittink RD, Renes IB, van Lingen RA, van Zoeren-Grobbe D, Jebbink LJG, et al. Maturation of the preterm gastrointestinal tract can be defined by host and microbial markers for digestion and barrier defense. *Sci Rep.* 2021;11(1):12808. doi: [10.1038/s41598-021-92222-y](https://doi.org/10.1038/s41598-021-92222-y)
143. Henderickx JGE, Zwittink RD, van Lingen RA, Knol J, Belzer C. The Preterm Gut Microbiota: An Inconspicuous Challenge in Nutritional Neonatal Care. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:85. doi:[10.3389/fcimb.2019.00085](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00085)
144. 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):36-43. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5)
145. Hopson P, Patel S, Bornstein J, Mehta D, Horvath K. Isolated amylase deficiency in children and its clinical implication. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(6):854-60. doi: [10.1097/MPG.0000000000002317](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002317)
146. Hopson P, Smadi Y, Mehta V, Patel S, Mehta D, Horvath K. Assessment of exocrine pancreatic function in children and adolescents with direct and indirect testing. *Front Pediatr.* 2022;10:908542. doi: [10.3389/fped.2022.908542](https://doi.org/10.3389/fped.2022.908542)
147. Huang X, Chen Q, Peng W. Clinical characteristics and risk factors for feeding intolerance in preterm infants. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018;43(7):797-804. doi: [10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.016](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.016)
148. Immeli L, Sankilampi U, Makela PM, Leskinen M, Sund R, Andersson S, et al. Length of Nutritional Transition Associates Negatively

- with Postnatal Growth in Very Low Birthweight Infants. *Nutrients*. 2021;13(11):3961. <https://doi.org/10.3390/nu13113961>
149. Indrio F, Neu J, Pettoello-Mantovani M, Marchese F, Martini S, Salatto A, et al. Development of the gastrointestinal tract in newborns as a challenge for an appropriate nutrition: a narrative review. *Nutrients*. 2022;14(7):1405. doi: [10.3390/nu14071405](https://doi.org/10.3390/nu14071405)
150. Janciauskiene S, Wrenger S, Immenschuh S, Olejnicka B, Greulich T, Welte T, Chorostowska-Wynimko J. The Multifaceted Effects of Alpha1-Antitrypsin on Neutrophil Functions. *Front Pharmacol*. 2018;9:341. doi: [10.3389/fphar.2018.00341](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00341)
151. Jang YH, Ham J, Kasani PH, Kim H, Lee JY, Lee GY, et al. Predicting 2-year neurodevelopmental outcomes in preterm infants using multimodal structural brain magnetic resonance imaging with local connectivity. *Sci Rep*. 2024;14(1):9331. doi: [10.1038/s41598-024-58682-8](https://doi.org/10.1038/s41598-024-58682-8)
152. Jenkinson A, Aladangady N, Wellmann S, Eaton S, Buhner C, Fleming P, et al. Pancreatic insufficiency, digestive enzyme supplementation, and postnatal growth in preterm babies. *Neonatology*. 2024;121(3):283-7. doi: <https://doi.org/10.1159/000535964>
153. Jiang H, Gallier S, Feng L, Han J, Liu W. Development of the digestive system in early infancy and nutritional management of digestive problems in breastfed and formula-fed infants. *Food Funct*. 2022;13(3):1062-77. doi: [10.1039/d1fo03223b](https://doi.org/10.1039/d1fo03223b)
154. Jiang J, Mao Y, Wu J, Zhou Q. Relationship between hematological parameters and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *J Int Med Res*. 2023;51(7): 3000605231187802. doi: [10.1177/03000605231187802](https://doi.org/10.1177/03000605231187802)
155. Kaczmarczyk M, Lober U, Adamek K, Wegrzyn D, Skonieczna-Zydecka K, Malinowski D, et al. The gut microbiota is associated with the small intestinal paracellular permeability and the development of the immune system in healthy children during the first two years of life. *J Transl Med*. 2021;19(1):177. doi: [10.1186/s12967-021-02839-w](https://doi.org/10.1186/s12967-021-02839-w)

156. Kaji I. Dynamics of Intestinal Calcium Absorption in Neonates. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;8(4):647-8. doi: [10.1016/j.jcmgh.2019.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.08.010)
157. Kamity R, Kapavarapu PK, Chandel A. Feeding Problems and Long-Term Outcomes in Preterm Infants – A Systematic Approach to Evaluation and Management. *Children.* 2021;8(12):1158. doi: [10.3390/children8121158](https://doi.org/10.3390/children8121158)
158. Kapel N, Campeotto F, Kalach N, Baldassare M, Butel MJ, Dupont C. Faecal calprotectin in term and preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(5):542-7. doi: [10.1097/MPG.0b013e3181e2ad72](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e2ad72)
159. Kapel N, Ouni H, Benahmed NA, Barbot-Trystram L. Fecal Calprotectin for the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Transl Gastroenterol.* 2023;14(9):e00617. doi: [10.14309/ctg.0000000000000617](https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000617)
160. Karapati E, Valsami S, Sokou R, Pouliakis A, Tsaousi M, Sulaj A, et al. Hemostatic Profile of Intrauterine Growth-Restricted Neonates: Assessment with the Use of NATEM Assay in Cord Blood Samples. *Diagnostics.* 2024;14(2):178. doi: [10.3390/diagnostics14020178](https://doi.org/10.3390/diagnostics14020178)
161. Karulina YV, Shevtsova TS. Treatment of motility disorders of the upper digestive tract in children with autonomic dysfunction. *Child`s health.* 2024;19(1):7-12. doi: [10.22141/2224-0551.19.1.2024.1664](https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.1.2024.1664)
162. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta.* 2020;510:556-65. doi: [10.1016/j.cca.2020.08.025](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.025)
163. Khandre V, Potdar J, Keerti A. Preterm Birth: An Overview. *Cureus.* 2022;14(12):e33006. doi: [10.7759/cureus.33006](https://doi.org/10.7759/cureus.33006)
164. Kitaoka H, Shitara Y, Kashima K, Ochiai S, Chikai H, Watanabe K, et al. Risk factors for anemia of prematurity among 30 35 –week preterm infants. *Fukushima J Med Sci.* 2023;69(2):115-23. doi: [10.5387/fms.2022-21](https://doi.org/10.5387/fms.2022-21)

165. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(4):617-40. doi: [10.1097/MPG.0000000000003046](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003046)
166. Koppen IJN, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(3):193-201. doi: [10.1080/17474124.2017.1282820](https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1282820)
167. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev.* 2010;62(4):726-59. doi: [10.1124/pr.110.002733](https://doi.org/10.1124/pr.110.002733)
168. Kosek M, Haque R, Lima A, Babji S, Shrestha S, Qureshi S, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and permeability associated with the subsequent acquisition of linear growth deficits in infants. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(2):390-6. doi: [10.4269/ajtmh.2012.12-0549](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0549)
169. Kravchenko OV, Solovei VM. Characteristics of the course of the gestation period, childbirth and newborn condition in patients at threat of pregnancy termination in early terms. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2022;12(3):22-8. doi: [10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.3](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.3)
170. Kumar R, Indrayan A. Receive operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian Pediatrics.* 2011;48(4):277-87. doi: [10.1007/s13312-011-0055-4](https://doi.org/10.1007/s13312-011-0055-4)
171. Kuruvilla DJ, Widness JA, Nalbant D, Schmidt RL, Mock DM, Veng-Pedersen P. A Mass Balance-Based Semiparametric Approach to Evaluate Neonatal Erythropoiesis. *AAPS J.* 2016;18(1):187-95. doi: [10.1208/s12248-015-9831-8](https://doi.org/10.1208/s12248-015-9831-8)
172. Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol.* 2019;12(1):67-73. doi: [10.1136/flgastro-2018-101171](https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101171)

173. Langhorst J, Boone J, Lauche R, Rueffer A, Dobos G. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;7(10):786-94. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjw044](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw044)
174. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(12):1085-91. doi: [10.1097/01.mib.0000187980.08686.18](https://doi.org/10.1097/01.mib.0000187980.08686.18)
175. Lee PC, Struve M, Lewis SM, Raff H. Neonatal hypoxia in the rat: effects on exocrine pancreatic development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(5):542-7. doi: [10.1097/00005176-200205000-00013](https://doi.org/10.1097/00005176-200205000-00013)
176. Lee YM, Min CY, Choi YJ, Jeong SJ. Delivery and feeding mode affects fecal calprotectin levels in infants <7months old. *Early Hum Dev*. 2017;108:45-8. doi: [10.1016/j.earlhumdev.2017.03.014](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.03.014)
177. Lembo Ch, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants*. 2021;10(11):1672. doi:[10.3390/antiox10111672](https://doi.org/10.3390/antiox10111672)
178. Levitt D, Levitt M. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016;9:229-55. doi: [10.2147/IJGM.S102819](https://doi.org/10.2147/IJGM.S102819)
179. Levitt DG, Levitt MD. Protein losing enteropathy: comprehensive review of the mechanistic association with clinical and subclinical disease states. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:147-68. doi: [10.2147/CEG.S136803](https://doi.org/10.2147/CEG.S136803)
180. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, et al. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. *PLoS One* [Internet]. 2015[cited 2023 Dec 24];10(3):e0119574. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0119574> doi: [10.1371/journal.pone.0119574](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119574)

181. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Ren F, Sheng X. Comparison of the different kinds of feeding on the level of fecal calprotectin. *Early Hum Dev.* 2014;90(9):471-5. doi: [10.1016/j.earlhumdev.2014.06.005](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.06.005)
182. Li X, Li T, Wang J, Dong G, Zhang M, Xu Z, et al. Higher blood urea nitrogen level is independently linked with the presence and severity of neonatal sepsis. *Ann Med.* 2021;53(1):2192-8. doi: [10.1080/07853890.2021.2004317](https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2004317)
183. Lim SY, Steiner JM, Cridge H. Lipases: it's not just pancreatic lipase! *Am J Vet Res* [Internet]. 2022[cited 2024 Feb 9];83(8):ajvr.22.03.0048. Available from: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/83/8/ajvr.22.03.0048.xml> doi: [10.2460/ajvr.22.03.0048](https://doi.org/10.2460/ajvr.22.03.0048)
184. Lin AH. Structure and Digestion of Common Complementary Food Starches. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):S35-8. doi: [10.1097/MPG.0000000000001973](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001973)
185. Lipp P, Ruhnau J, Lange A, Vogelgesang A, Dressel A, Heckmann M. Less Neutrophil Extracellular Trap Formation in Term Newborns than in Adults. *Neonatology.* 2017;111(2):182-8. doi: [10.1159/000452615](https://doi.org/10.1159/000452615)
186. Lisowska-Myjak B, Skarzynska E, Jakimiuk A. Links Between Vitamin D-Binding Protein, Alpha-1 Antitrypsin and Neutrophil Proteins in Meconium. *Cell Physiol Biochem.* 2023;57(1):15-22. doi: [10.33594/000000604](https://doi.org/10.33594/000000604)
187. Lisowska-Myjak B, Zytyńska-Daniluk J, Skarzynska E. Concentrations of neutrophil-derived proteins in meconium and their correlations. *Biomark Med.* 2016;10(8):819-29. doi: [10.2217/bmm-2016-0034](https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0034)
188. Litt JS, Campbell DE. High-Risk Infant Follow-Up After NICU Discharge: Current Care Models and Future Considerations. *Clin Perinatol.* 2023;50(1):225-38. doi: [10.1016/j.clp.2022.11.004](https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.11.004)

189. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet*. 2016;388:3027-35. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)
190. Loniewska B, Adamek K, Wegrzyn D, Kaczmarczyk M, Skonieczna-Zydecka K, Clark J, et al. Analysis of faecal zonulin and calprotectin concentrations in healthy children during the first two years of life. An observational prospective cohort study. *J Clin Med*. 2020;9(3):777. doi: [10.3390/jcm9030777](https://doi.org/10.3390/jcm9030777)
191. Lygerou I, Ilia S, Briassoulis P, Manousaki A, Koropouli M, Hatzidaki E, et al. The Impact of Estimated Energy and Protein Balances on Extrauterine Growth in Preterm Infants. *Nutrients*. 2023;15(16):3556. doi: [10.3390/nu15163556](https://doi.org/10.3390/nu15163556)
192. Maasackers CM, Hageman JHJ, Balcazar Muñoz O, Gomez Tamayo T, Blanco Montero A, Garza Lara LG, et al. A cross-sectional study on stool- and gastrointestinal-related outcomes of Mexican infants consuming different formulae. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):634. doi: [10.1186/s12887-023-04426-y](https://doi.org/10.1186/s12887-023-04426-y)
193. Marins LR, Anizelli LB, Romanowski MD, Sarquis AL. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(7):1205-12. doi: [10.1080/14767058.2017.1401996](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1401996)
194. Martin A, Faes C, Debevec T, Rytz C, Millet G, Pialoux V. Preterm birth and oxidative stress: Effects of acute physical exercise and hypoxia physiological responses. *Redox Biol*. 2018;17:315-22. doi: [10.1016/j.redox.2018.04.022](https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.022)
195. Martin CR, Cheesman A, Brown J, Makda M, Kutner AJ, DaSilva D, et al. Factors Determining Optimal Fatty Acid Absorption in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):130-6. doi: [10.1097/MPG.0000000000000934](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000934)

196. Martin RJ, Fanaroff AA, editor. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 2-Volume Set: Diseases of the Fetus and Infant. 12th ed. Elsevier; 2024. 2352 p.
197. Martin-Adrados A, Fernandez-Leal A, Martinez-Perez J, Delgado-Ojeda J, Santamaría-Orleans A. Clinically Relevant Topics and New Tendencies in Childhood Nutrition during the First 2 Years of Life: A Survey among Primary Care Spanish Paediatricians. *Nutrients*. 2024;16(13):2146. doi: [10.3390/nu16132146](https://doi.org/10.3390/nu16132146)
198. Martinat M, Rossitto M, Di Miceli M, Laye S. Perinatal Dietary Polyunsaturated Fatty Acids in Brain Development, Role in Neurodevelopmental Disorders. *Nutrients*. 2021;13(4):1185. doi: [10.3390/nu13041185](https://doi.org/10.3390/nu13041185)
199. Massironi S, Fanetti I, Vigano C, Pirola L, Fichera M, Cristoferi L, et al. Systematic review-pancreatic involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(12):1478-91. doi:[10.1111/apt.16949](https://doi.org/10.1111/apt.16949)
200. McClean P, Weaver LT. Ontogeny of human pancreatic exocrine function. *Arch Dis Child*. 1993;68(1 Spec No):62-5. doi: [10.1136/adc.68.1_spec_no.62](https://doi.org/10.1136/adc.68.1_spec_no.62)
201. Mehta V, Hopson PE, Smadi Y, Patel SB, Horvath K, Mehta DI. Development of the human pancreas and its exocrine function. *Front Pediatr*. 2022;10:909648. doi: [10.3389/fped.2022.909648](https://doi.org/10.3389/fped.2022.909648)
202. Michniewicz B, Szpecht D, Sowinska A, Sibiak R, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Biomarkers in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(12):2981-8. doi: [10.1007/s00381-020-04645-z](https://doi.org/10.1007/s00381-020-04645-z)
203. Mihatsch W, Thome U, Saenz de Pipaon M. Update on Calcium and Phosphorus Requirements of Preterm Infants and Recommendations for Enteral Mineral Intake. *Nutrients*. 2021;13(5):1470. doi: [10.3390/nu13051470](https://doi.org/10.3390/nu13051470)

204. Millan I, Pinero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I, Vento M. Oxidative Stress in the Newborn Period: Useful Biomarkers in the Clinical Setting. *Antioxidants*. 2018;7(12):193. doi: [10.3390/antiox7120193](https://doi.org/10.3390/antiox7120193)
205. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Alimentary system. In: Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human. Clinically Oriented Embryology*. 11th ed [Internet]. Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 2018[cited 2024 Apr 5]. p.193-221. Available from: <https://shop.elsevier.com/books/the-developing-human/moore/978-0-323-61154-1>
206. Moorman EL, Farrell M, Santucci N, Denson L, Le C, Cunningham NR. Elevated fecal calprotectin is linked to psychosocial complexity in pediatric functional abdominal pain disorders. *BMC Res Notes*. 2021;14(1):360. doi: [10.1186/s13104-021-05776-5](https://doi.org/10.1186/s13104-021-05776-5)
207. Muhardi L, Delsing DJM, Zakharova I, Huysentruyt K, Chong SY, Ng RT, et al. Early-Life Gut Health Indicators and Reported Prevalence of Infant Functional Constipation by Healthcare Professionals. *Nutrients*. 2023;15(2):298. doi: [10.3390/nu15020298](https://doi.org/10.3390/nu15020298)
208. Muktan D, Singh RR, Bhatta NK, Shah D. Neonatal mortality risk assessment using SNAPPE- II score in a neonatal intensive care unit. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):279. doi: [10.1186/s12887-019-1660-y](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1660-y)
209. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, Laino G, Di Fluri G, Albano E, et al. From bench to bedside: fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol*. 2018;24(33):3681-94. doi: [10.3748/wjg.v24.i33.3681](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i33.3681)
210. Mumy KL, McCormick BA. The role of neutrophils in the event of intestinal inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(6):697-701. doi: [10.1016/j.coph.2009.10.004](https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.10.004)
211. Münch A, Garten L, Buhner C. Protracted maturation of pancreatic-specific elastase 1 excretion in preterm infants of extremely low gestational

- age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(5):532-6. doi: [10.1097/MPG.0b013e31827fb091](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31827fb091)
212. Nantsi E, Chatziioannidis I, Pouliakis A, Mitsiakos G, Kondilis E. Attendance in a Neonatal Follow-Up Program before and in the Time of COVID-19 Pandemic: A Mixed Prospective-Retrospective Observational Study. *Children (Basel)*. 2024;11(9):1138. doi: [10.3390/children11091138](https://doi.org/10.3390/children11091138)
213. Nelson HA. Preanalytical and analytical factors affecting elastase quantitation in stool. *Clin Biochem.* 2024;131-2:110811. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2024.110811](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2024.110811)
214. Nicholl RM, Deenmamode JM, Gamsu HR. Intrauterine growth restriction, visceral blood flow velocity and exocrine pancreatic function. *BMC Res Notes*. 2008;1:115. doi: [10.1186/1756-0500-1-115](https://doi.org/10.1186/1756-0500-1-115)
215. Nichols B, Klish WJ. Complementary Starch Feeding of the Young Child: Starch Digestion Consortium Workshop 18. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(Suppl 3):S1-S3. doi: [10.1097/MPG.0000000000001972](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001972)
216. Nilsson A, Duan RD, Ohlsson L. Digestion and Absorption of Milk Phospholipids in Newborns and Adults. *Front Nutr.* 2021;8:724006. doi: [10.3389/fnut.2021.724006](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.724006)
217. Nurko S, Benninga MA, Solari T, Chumpitazi BP. Pediatric Aspects of Nutrition Interventions for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(6):995-1009. doi: [10.14309/ajg.0000000000001779](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001779)
218. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2023;402(10409):1261-71. doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4)
219. Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr.* 2002;91(1):45-50. doi: [10.1080/080352502753457932](https://doi.org/10.1080/080352502753457932)

220. Omar SA, Abdul-Hafez A, Ibrahim S, Pillai N, Abdumageed M, Thiruvengataramani RP, et al. Stem-Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) in Newborns. *Cells*. 2022;11(8):1275. doi: [10.3390/cells11081275](https://doi.org/10.3390/cells11081275)
221. Orfei M, Gasparetto M, Hensel KO, Zellweger F, Heuschkel RB, Zilbauer M. Guidance on the interpretation of faecal calprotectin levels in children. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246091. doi: [10.1371/journal.pone.0246091](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246091)
222. Othman MO, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int J Clin Pract*. 2018;72(2):e13066. doi: [10.1111/ijcp.13066](https://doi.org/10.1111/ijcp.13066)
223. Ozcan B, Kavurt AS, Aydemir O, Gencturk Z, Bas AY, Demirel N. SNAPPE-II and risk of neonatal morbidities in very low birth weight preterm infants. *Turk J Pediatr* 2017;59:105-12. doi: [10.24953/turkped.2017.02.001](https://doi.org/10.24953/turkped.2017.02.001)
224. Ozen A, Lenardo MJ. Protein-Losing Enteropathy. *N Engl J Med*. 2023;389(8):733-48. doi: [10.1056/NEJMra2301594](https://doi.org/10.1056/NEJMra2301594)
225. Paysal J, Oris C, Troin U, Limeri P-N, Allard J, Tadrent M, et al. Influence of Perinatal Factors on Blood Tryptase and Fecal Calprotectin Levels in Newborns. *Children*. 2023;10(2):345. doi: [10.3390/children10020345](https://doi.org/10.3390/children10020345)
226. Pe Pezzilli R, Barassi A, Morselli-Labate AM, Fantini L, Tomassetti P, Campana D, et al. Fecal calprotectin and elastase 1 determinations in patients with pancreatic diseases: a possible link between pancreatic insufficiency and intestinal inflammation. *J Gastroenterol*. 2007;42:754-60. doi: [10.1007/s00535-007-2086-0](https://doi.org/10.1007/s00535-007-2086-0)
227. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med*. 2019;142:23-31. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034)

228. Pirahanchi Y, Sharma S. Biochemistry, Lipase[Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022[updated 2023 Jun 26; cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537346/>
229. Pizzorno JE, Murray MT, editors. Textbook of Natural Medicine. 5th ed. Churchill Livingstone; 2020. Chapter 28. Biomarkers for Stool Analysis; p.227-35.e5. doi: [10.1016/B978-0-323-43044-9.00028-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-43044-9.00028-5)
230. Pundir CS, Jakhar S, Narwal V. Determination of urea with special emphasis on biosensors: A review. Biosens Bioelectron. 2019;123:36-50. doi: [10.1016/j.bios.2018.09.067](https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.09.067)
231. Qiu L, Wang J, Ren F, Shen L, Li F. Can fecal calprotectin levels be used to monitor infant milk protein allergies? Allergy Asthma Clin Immunol. 2021;17(1):132. doi: [10.1186/s13223-021-00636-0](https://doi.org/10.1186/s13223-021-00636-0). Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13223-021-00636-0.pdf>
232. Res G, Bishara RF, Church PT, Rosenthal R, Bishara RM, Dupuis A, et al. Growth and Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Born < 26 Weeks Gestation before and after Implementation of a Nutrition-Care Bundle. Children (Basel). 2024;11(4):475. doi: [10.3390/children11040475](https://doi.org/10.3390/children11040475)
233. Reymundo MG, Suazo AH, Aguilar MJC, Faura FJS, Galiana GG, Martín Peinador Y, et al. Follow-up recommendations for the late preterm infant. Recomendaciones de seguimiento del prematuro tardío. Anales de Pediatría (Eng Ed). 2019;90(5):318.e1-318.e8 doi: [10.1016/j.anpede.2019.01.007](https://doi.org/10.1016/j.anpede.2019.01.007)
234. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. Crit Rev Clin Lab Sci. 2019;56(5):307-20. doi: [10.1080/10408363.2019.1619159](https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1619159)
235. Riga OO, Orlova NV, Ishchenko TB. Nutritional status and nutritional support in children with congenital malformations of brain in Ukraine: single-center observational descriptive cross-sectional study. Inter Collegas. 2020;7(2):94-101. doi: [10.35339/ic.7.2.94-101](https://doi.org/10.35339/ic.7.2.94-101)

236. Rigo J, Hascoet JM, Picaud JC, Mosca F, Rubio A, Saliba E, et al. Comparative study of preterm infants fed new and existing human milk fortifiers showed favourable markers of gastrointestinal status. *Acta Paediatr.* 2020;109(3):527-33. doi: [10.1111/apa.14981](https://doi.org/10.1111/apa.14981)
237. Roca M, Donat E, Rodriguez Varela A, Carvajal E, Cano F, et al. Fecal Calprotectin and Eosinophil-Derived Neurotoxin in Children with Non-IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy. *J Clin Med.* 2021;10(8):1595. doi: [10.3390/jcm10081595](https://doi.org/10.3390/jcm10081595)
238. Roca M, Rodriguez Varela A, Donat E, Cano F, Hervas D, Armisen A, et al. Fecal Calprotectin and Eosinophil-derived Neurotoxin in Healthy Children Between 0 and 12 Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):394-8. doi: [10.1097/MPG.0000000000001542](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001542)
239. Rodriguez-Benitez MV, Gamez-Belmonte R, Gil-Campos M, Hernández-Chirlaque C, Bouzas PR, Sánchez de Medina F, et al. Premature Birth Infants Present Elevated Inflammatory Markers in the Meconium. *Front. Pediatr.* 2021;8:627475. doi: [10.3389/fped.2020.627475](https://doi.org/10.3389/fped.2020.627475)
240. Rodríguez-Suarez J, Solis-Sanchez G, Riano-Galán I. Neonatal Growth, Nutrition, and Neurodevelopment: A Complex Relationship. *Nutrients.* 2023;15(21):4634. doi: [10.3390/nu15214634](https://doi.org/10.3390/nu15214634)
241. Rogido M, Griffin I. Macronutrient Digestion and Absorption in the Preterm Infant. *Neoreviews.* 2019;20(1):e25-e36. doi: [10.1542/neo.20-1-e25](https://doi.org/10.1542/neo.20-1-e25)
242. Rolim ACB, Lambert MA, Borges JPG, Abbas SA, Bordin JO, Junior DML, et al. Blood cells profile in umbilical cord of late preterm and term newborns. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(3):264-74. doi: [10.1590/1984-0462/2019;37;3;00008](https://doi.org/10.1590/1984-0462/2019;37;3;00008)
243. Samanta M, Biswas C, Pal NK, Sarkar S, Goswami A, Hazra A, et al. Performance of SNAPPE-II score in neonatal sepsis: an experience from a tertiary care center. *Turk J Pediatr.* 2020;62(2):191-8. doi: [10.24953/turkjpmed.2020.02.004](https://doi.org/10.24953/turkjpmed.2020.02.004)

244. Sangild PT, Thymann T, Schmidt M, Stoll B, Burring DG, Buddington RK. Invited review: the preterm pig as a model in pediatric gastroenterology. *J Anim Sci*. 2013;91(10):4713-29. doi: [10.2527/jas.2013-6359](https://doi.org/10.2527/jas.2013-6359)
245. Sankararaman S, Schindler T, Sferra TJ. Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(Suppl 1):S27-S42. doi: [10.1002/ncp.10388](https://doi.org/10.1002/ncp.10388)
246. Sankararaman S, Schindler T. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children – Challenges in Management. *Pediatric Health Med Ther*. 2023;14:361-78. doi: [10.2147/PHMT.S402589](https://doi.org/10.2147/PHMT.S402589)
247. Sarnat HB, Samat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33(10):696-705. doi: [10.1001/archneur.1976.00500100030012](https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500100030012)
248. Schoenwolf G, Bleyl S, Brauer P, Francis-West P. *Larsen's Human Embryology*. 6th ed. Elsevier; 2021. 560p.
249. Siddiqui I, Majid H, Abid S. Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):39-46. doi: [10.4292/wjgpt.v8.i1.39](https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.39)
250. Simeoli R, Cairolì S, Decembrino N, Campi F, Dionisi Vici C, Corona A, et al. Use of Antibiotics in Preterm Newborns. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(9):1142. doi: [10.3390/antibiotics11091142](https://doi.org/10.3390/antibiotics11091142)
251. Sokou R, Tritzali M, Piovani D, Konstantinidi A, Tsantes AG, Ioakeimidis G, et al. Comparative Performance of Four Established Neonatal Disease Scoring Systems in Predicting In-Hospital Mortality and the Potential Role of Thromboelastometry. *Diagnostics*. 2021;11(11):1955. doi:[10.3390/diagnostics11111955](https://doi.org/10.3390/diagnostics11111955)
252. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):99-114.e3. doi: [10.1053/j.gastro.2020.04.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014)

253. Spittle AJ, Anderson PJ, Tapawan SJ, Doyle LW, Cheong JLY. Early developmental screening and intervention for high-risk neonates – From research to clinical benefits. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021;26(3):101203. doi: [10.1016/j.siny.2021.101203](https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101203)
254. Sykora J, Siala K, Huml M, Varvarovska J, Schwarz J, Pomahacova R. Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr.* 2010;99(9):1389-95. doi: [10.1111/j.1651-2227.2010.01843.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01843.x)
255. Szabady RL, McCormick BA. Control of neutrophil inflammation at mucosal surfaces by secreted epithelial products. *Front Immunol.* 2013;4:220. doi:[10.3389/fimmu.2013.00220](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00220)
256. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):144-53. doi: [10.1097/MPG.0000000000000830](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000830) Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):515.
257. Taylor SN, Martin CR. Evidence-based Discharge Nutrition to Optimize Preterm Infant Outcomes. *Neoreviews.* 2022;23(2):e108-16. doi: [10.1542/neo.23-2-e108](https://doi.org/10.1542/neo.23-2-e108)
258. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sanchez-Illana A, Nunez-Ramiro A, Kuligowski J, Chafer-Pericas C, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol.* 2017;12:674-81. doi: [10.1016/j.redox.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.011)
259. Tsaousi M, Sokou R, Pouliakis A, Politou M, Iacovidou N, Boutsikou T, et al. Hemostatic Status of Neonates with Perinatal Hypoxia, Studied via NATEM in Cord Blood Samples. *Children (Basel).* 2024;11(7):799. doi: [10.3390/children11070799](https://doi.org/10.3390/children11070799)
260. Ulubasoglu H, Fındık RB, Uzunlar O, Canpolat FE, Aydogdu FE, Moraloglu Tekin O. Effect of delivery mode on admission to neonatal

- intensive care unit in healthy singleton pregnancies. *Turk J Obstet Gynecol.* 2023;20(2):131-6. doi: [10.4274/tjod.galenos.2023.94831](https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2023.94831)
261. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(8):1220-8.e4. doi: [10.1016/j.cgh.2018.01.027](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.027)
262. Vidova V, Benesova E, Klanova J, Thon V, Spacil Z. Simultaneous quantitative profiling of clinically relevant immune markers in neonatal stool swabs to reveal inflammation. *Sci Rep.* 2021;11(1):10222. doi: [10.1038/s41598-021-89384-0](https://doi.org/10.1038/s41598-021-89384-0)
263. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity–brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2009;16:167-78. [10.1016/j.spen.2009.09.005](https://doi.org/10.1016/j.spen.2009.09.005)
264. Wali PD, Loveridge-Lenza B, He Z, Horvath K. Comparison of fecal elastase-1 and pancreatic function testing in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):277-80. doi: [10.1097/MPG.0b013e31820b0227](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31820b0227)
265. Walker, JC, Smolders MA, Gemen EF, Antonius TA, Leuvenink J, de Vries E. Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants. *Scand. J. Immunol.* 2011;73:53-8. doi: [10.1111/j.1365-3083.2010.02473.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02473.x)
266. Wang H, Ran J, Jiang T. Urea. *Subcell Biochem.* 2014;73:7-29. doi: [10.1007/978-94-017-9343-8_2](https://doi.org/10.1007/978-94-017-9343-8_2)
267. Weeks CL, Marino LV, Johnson MJ. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in preterm infants. *Clin Nutr.* 2021;40(11):5576-86. doi: [10.1016/j.clnu.2021.09.010](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.09.010)
268. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1444-58. doi: [10.2215/CJN.10311013](https://doi.org/10.2215/CJN.10311013)
269. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine

- Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023;165(5):1292-301. doi: [10.1053/j.gastro.2023.07.007](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.07.007)
270. Wieczorek-Filipiak M, Drzymala-Czyz S, Szczepanik M, Miskiewicz-Chotnicka A, Wenska-Chyzy E, Moczko JA, et al. Fecal elastase-1 in healthy children up to 2 years of age: a cross-sectional study. *Dev Period Med*. 2018;22(2):123-7. doi: [10.34763/devperiodmed.20182202.123127](https://doi.org/10.34763/devperiodmed.20182202.123127)
271. Willers M, Ulas T, Vollger L, Vogl T, Heinemann AS, Pirr S, et al. S100A8 and S100A9 are Important for Postnatal Development of Gut Microbiota and Immune System in Mice and Infants. *Gastroenterology*. 2020;S0016508520350587. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.019>
272. World Health Organization. ICD-10 Version: 2019. The global standard for diagnostic health information [Internet]. Geneva: WHO; 2019[cited 2024 Jan 7]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
273. Wu PL, Lee WT, Lee PL, Chen HL. Predictive power of serial neonatal therapeutic intervention scoring system scores for short-term mortality in very low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(2):108-13. doi:[10.1016/j.pedneo.2014.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.06.005)
274. Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Elsevier; 2021. Brownell JN, Piccoli DA. Protein-Losing Enteropathy; p.350-5.e2. doi: [10.1016/B978-0-323-67293-1.00033-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-67293-1.00033-5)
275. Xi ZG, Ju LZ. Potential roles of neutrophils in regulating intestinal mucosal inflammation of inflammatory bowel disease. *J Digestive Dis*. 2017;18:495-503. doi: [10.1111/1751-2980.12540](https://doi.org/10.1111/1751-2980.12540)
276. Xiong LJ, Xie XL, Li Y, Deng XZ. Current status of fecal calprotectin as a diagnostic or monitoring biomarker for cow's milk protein allergy in children: a scoping review. *World J Pediatr*. 2021;17(1):63-70. doi: [10.1007/s12519-020-00364-2](https://doi.org/10.1007/s12519-020-00364-2)

277. Yang C, Liu Z, Tian M, Xu P, Li B, Yang Q, et al. Relationship Between Serum Albumin Levels and Infections in Newborn Late Preterm Infants. *Med Sci Monit.* 2016;22:92-8. doi: [10.12659/msm.895435](https://doi.org/10.12659/msm.895435)
278. Yang CY, Li BY, Xu P, Yang YJ, Yang QZ. Correlation of serum albumin with the clinical features and prognosis of preterm neonates in the neonatal intensive care unit. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43(1):149-53.
279. Yang HY, Lee CH, Chen HN, Tsao LY, Chen JY, Chang YJ, et al. Neurodevelopment of preterm infants with glucose and sodium abnormalities. *Pediatr Neonatol.* 2021;62(6):647-54. doi: [10.1016/j.pedneo.2021.06.008](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.06.008)
280. Yang JY, Cha J, Shim SY, et al. The relationship between eosinophilia and bronchopulmonary dysplasia in premature infants at less than 34 weeks' gestation. *Korean J Pediatr.* 2014;57:171-7. doi: [10.3345/kjp.2014.57.4.171](https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.4.171)
281. Zhang Y, Zhang X, Mi L, Li C, Zhang Y, Bi R, et al. Comparative Proteomic Analysis of Proteins in Breast Milk during Different Lactation Periods. *Nutrients.* 2022;14(17):3648. doi: [10.3390/nu14173648](https://doi.org/10.3390/nu14173648)
282. Zheng Y, Mostamand S. Nutrition in children with exocrine pancreatic insufficiency. *Front Pediatr.* 2023;11:943649. doi: [10.3389/fped.2023.943649](https://doi.org/10.3389/fped.2023.943649)
283. Zhong W, Danielsson H, Tebani A, Karlsson MJ, Elfvin A, Hellgren G, et al. Dramatic changes in blood protein levels during the first week of life in extremely preterm infants. *Pediatr Res.* 2021;89(3):604-12. doi: [10.1038/s41390-020-0912-8](https://doi.org/10.1038/s41390-020-0912-8)
284. Zhu Q, Li F, Wang J, Ma J, Sheng X. Upregulation of calprotectin in mild IgE-mediated ovalbumin hypersensitivity. *Oncotarget.* 2017;8(23):37342-54. doi: [10.18632/oncotarget.16954](https://doi.org/10.18632/oncotarget.16954)
285. Zhu Q, Li F, Wang J, Shen L, Sheng X. Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150725. doi: [10.1371/journal.pone.0150725](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150725)

286. Zoppelli L, Guttel C, Bittrich HJ, Andree C, Wirth S, Jenke A. Fecal calprotectin concentrations in premature infants have a lower limit and show postnatal and gestational age dependence. *Neonatology*. 2012;102(1):68-74. doi: [10.1159/000337841](https://doi.org/10.1159/000337841)

Додаток А
Шкала гострої фізіології новонароджених
(Score for Neonatal Acute Physiology, SNAP)

[126, 208, 223, 243]

Показники	1 бал	3 бали	5 балів
Артеріальний тиск (середній, мм рт. ст.)			
Підвищений	66-80	81-100	>100
Знижений	30-35	20-29	<20
ЧСС за хвилину: Тахікардія	180-200	201-250	>250
Брадикардія	80-90	40-	<40
Частота дихання за хвилину	60-100	>100	...
Температура тіла (°C)	35-32,5	33,3-34,9	<33,3
Парціальний тиск O ₂ в артеріальній крові (мм рт.ст.)	50-65	30-50	<30
Співвідношення PO ₂ /FiO ₂	2,5-3,5	0,3-2,49	<0,3
Індекс оксигенації	0,07-0,2	0,21-0,4	>0,4
Гематокрит (%): Підвищений	66-70	>70	
Знижений	30-35	20-29	<20
Кількість лейкоцитів (x1000)	2,0-5,0	<2,0	...
Лейкоцитарний індекс	>0,21
Абсолютна кількість нейтрофілів	500-999	<500	...
Кількість тромбоцитів (x1000)	30-100	0-29	...
Сечовина (ммоль/л)	14,28-28,56	>28,56	...
Креатинін (мкмоль/л)	106,08-212,16	221-353,6	>353,6
Сечовиділення (мл/кг/год.)	0,5-0,9	0,1-0,49	<0,1
Непрямий білірубін (мкмоль/л):			
Вага дитини >2 кг	256-341	>341	...
Вага дитини <2 кг	85-171	>171	...
Прямий білірубін (мкмоль/л)	>34,2		
Вміст натрію у крові (ммоль/л):			
Підвищений	150-160	161-180	...
Знижений	120-130	<120	...
Вміст калію у крові (ммоль/л):			
Підвищений	6,6-7,5	7,6-9,0	>9,0
Знижений	2,0-2,9	<2,0	...
Рівень іонізованого кальцію у крові (ммоль/л)			
Підвищений	>1,4
Знижений	0,8-1,0	<1,25	...
Рівень загального кальцію у			

крові (ммоль/л) Підвищений Знижений	>2,994 1,25-1,72	... <1,25
Рівень глюкози в крові (ммоль/л) Підвищений Знижений	7,5-12,5 1,5-2,0	>12,5 <1,5
Вміст бікарбонатів сироватки крові (ммоль/л): Підвищений Знижений	>33 11-15	... <10
РН крові	7,20-7,30	7,1-7,19	<7,1
Судоми	Поодинокі	Численні	...
Апное	Є відповідь на стимуляцію	Немає відповіді	Повне
Кров у випорожненнях	Тест позитивний

Шкала гострої фізіології новонароджених з перинатальним розширенням

(Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension, SNAP-PE)

Показник	Значення	Бали
Шкала SNAP у перші 24 години Оцінка за поступлення у ВІТН		Оцінка за поступлення у ВІТН шкалою SNAP
Вага при народженні	<749 грам	30
	750-999 грам	10
	≥ 1000 грам	0
Шкала Апгар на п'ятій хвилині життя	<7	10
	≥ 7	0
Мала вага тіла до гестаційного віку	<5%	5
	>5%	0

Додаток Б
Шкала неонатальних терапевтичних втручань
(Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS) [273]

Показник	Бали
<u>Респіраторна система:</u>	
Додатковий кисень (1)	1
Використання сурфактанту	1
Нагляд за трахеостомою (2)	1
Встановлення трахеостоми (2)	2
Використання СДППТ у дихальних шляхах (1)	2
Ендотрахеальна інтубація	3
ШВЛ (1)	4
ШВЛ з м'язевою релаксацією (1)	4
Високочастотна вентиляція (1)	4
Екстракорпоральна мембранна оксигенація	4
<u>Кардіоваскулярна система:</u>	
Введення індометацину	1
Навантаження об'ємом або болусне введення розчинів (менше 15 мл/кг) (3)	1
Використання вазопресорів (1 препарат) (4)	2
Навантаження об'ємом (більше 15 мл/кг) (3)	3
Використання вазопресорів (більше 1 препарату) (4)	3
Резервний пейсмейкер (5)	3
Функціонуючий пейсмейкер (5)	4
Кардіопульмонарна реанімація	4
<u>Медикаментозна терапія:</u>	
Антибіотики (≤ 2 препаратів) (6)	1
Діуретики ентерально (7)	1
Стероїди (постнатально)	1
Антиконвульсанти	1
Амінофілін	1
Інші позапланові медикаменти	1
Антибіотики (> 2 препаратів) (6)	2
Діуретики парентерально (7)	2
Лікування метаболічного ацидозу	3
Калійзв'язуючі розчини	3
<u>Моніторинг:</u>	
Часте визначення стану вітальних функцій	1
Кардіореспіраторний моніторинг	1
Венесекція (5-10 проб крові) (8)	1
Термоконтроль навколишнього середовища	1
Неінвазивний моніторинг оксигенотерапії	1
Моніторинг артеріального тиску	1

Моніторинг центрального венозного тиску	1
Сечовий катетер	1
Кількісний контроль	1
Активна венесекція (більше 10 заборів крові) (8)	2
<u>Метаболізм/живлення:</u>	
Зондове живлення	1
в/в жирові емульсії	1
в/в амінокислотні розчини	1
Фототерапія	1
Інсулін	2
Концентровані розчини калію	3
<u>Трансфузія:</u>	
в/в імуноглобулін	1
Еритроцитарна маса (менше 15 мл/кг) (9)	2
Часткова обмінна трансфузія	2
Еритроцитарна маса (більше 15 мл/кг) (9)	3
Тромбомаса	3
Лейкомаса	3
Повторна обмінна трансфузія	3
<u>Процедури:</u>	
Транспорт пацієнта	2
Дренаж грудної клітини (11)	2
Мале оперативне втручання (12)	2
Декілька дренажів у грудній клітині (11)	3
Торакоцентез	3
Велике оперативне втручання (12)	4
Перикардіоцентез (13)	4
Перикардіальний дренаж (13)	4
Діаліз	4
<u>Судинний доступ:</u>	
Периферичний венозний катетер	1
Артеріальна лінія	2
Центральний венозний катетер	2

Додаток В

Шкала оцінки поліорганної дисфункції

(Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score, NEOMOD) [105]

Система органів	Доба
ЦНС: Крововилив в речовину мозку, розвиток гідроцефалії, лейкомаляція або атрофія - 2 бали	1
Крововилив в один чи обидва бокових шлуночки - 1 бал	2
Лише СЕК – 0 балів	3
Гемостаз: Тромбоцити $< 30 \times 10^9/\text{л}$ - 2 бали	1
Тромбоцити $30 - 100 \times 10^9/\text{л}$ - 1 бал	2
Тромбоцити $> 100 \times 10^9/\text{л}$ - 0 балів	3
Дихальна система: ШВЛ - 2 бали	1
Необхідність підтримки ППТ в ДШ чи $\text{FiO}_2 > 0,21$ (для підтримки сатурації 88 -95%) - 1 бал	2
Самостійне дихання - 0 балів	3
ШКТ: Признаки ВНЕКу чи перфорації кишківника - 2 бали	1
Повне ПЕХ -1 бал	2
ЕХ чи поєднання ЕХ+ПЕХ - 0 балів	3
Серцево- судинна система: Артеріальна гіпотензія, що зберігається незважаючи на проведену медикаментозну терапію - 2 бали	1
Нормалізація АТ на фоні інотропної підтримки - 1 бал	2
Показники АТ в межах норми - 0 балів	3
Сечовидільна система: Діурез менше $0,2 \text{ мл/кг/год}$, перитонеальний діаліз, гемодіаліз або гемосорбція - 2 бали	1
Діурез $0,2 - 1,0 \text{ мл/кг/год}$ - 1 бал	2
Діурез більше 1 мл/кг/год - 0 балів	3
Кислотно-основний стан: Дефіцит основ $> 15 \text{ мекв/л}$ - 2 бали	1
Дефіцит основ в межах 15 мекв/л - 1 бал	2
Дефіцит основ $< 15 \text{ мекв/л}$ - 0 балів	3

ДОДАТОК Г
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науковий симпозиум з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології та нутриціології» (м. Київ-Чернівці , 26-27 листопада 2014 року). *Годованець Ю.Д., Годованець О.С., Курик О.В., Дроник Т.А. Етіопатогенетичні механізми та критерії діагностики гастроентерологічних порушень у новонароджених.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

2. ВГО «Асоціація педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України». Науково-практичний симпозиум «Сучасні досягнення в дієтології гастроентерологічних захворювань у дітей» (м. Чернівці, 24 квітня 2015 року). *Годованець Ю.Д., Годованець О.С., Курик О.В., Дроник Т.А. Досвід ентерального харчування новонароджених при критичних станах.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

3. Науково-практична конференція «Інноваційні технології медичної допомоги новонародженим», (м. Київ 21-22 травня 2015 року). *Дроник Т.А., Курик О.В. Проблеми та перспективи катамнестичного спостереження дітей з наслідками перинатальної патології: гастроентерологічні аспекти.*

Форма участі – стендова доповідь.

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина: перспективи розвитку та інноваційні технології медичної допомоги новонародженим» (м. Чернівці, 10-11 вересня 2015 року). *Дроник Т.А. Принципи організації катамнестичного спостереження за новонародженими груп ризику з поєднаними порушеннями функціонального стану кишечника.*

Форма участі – стендова доповідь.

5. 1st Congress of joint European Neonatal Societies - jENS Budapest, September 16th-20th 2015, Budapest, Hungary. *Hodovanets Yu.D., Znamenskaya T.K.,*

Hodovanets O.S., Kuryk E.V., Dronyk T.A., Yurkiv O.I. The use of specialize formulas for preterm newborns with congenital developmental defects of the digestive tract.

Форма участі – стендова доповідь.

6. 97-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», 15, 17, 22 лютого 2016 р. *Дроник Т.А. Принципи катamnестичного спостереження дітей раннього віку з гастроентерологічними порушеннями внаслідок перинатальної патології.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

7. III міжнародний медико-фармацевтичний Конгрес студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки», Бімко. 6-8 квітня 2016 р. *Дроник Т.А. Клінічні особливості порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у дітей грудного віку, які мають в анамнезі перинатальну патологію.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

8. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Стандарти медичної допомоги новонародженим – реалії практики та перспективи впровадження» (24-25 травня 2016р. м. Київ). *Дроник Т.А. Клініко-параклінічна оцінка порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у дітей грудного віку з перинатальною патологією в анамнезі.*

Форма участі – стендова доповідь.

9. 98-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», 13, 15, 20 лютого 2017 р. *Дроник Т.А. Клінічні маркери порушень функціонального стану травної системи у дітей грудного віку за умов перенесеної перинатальної патології.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

10. 98-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», 13, 15, 20 лютого 2017 р. *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.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

11. IV міжнародний медико-фармацевтичний Конгрес студентів і молодих вчених «Інновації та перспективи сучасної медицини», Бімко. 5-7 квітня 2017 р. *Дроник Т.А. Особливості перебігу функціональних гастроінтестинальних розладів у новонароджених дітей, які перенесли перинатальну патологію.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

12. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми педіатричної дієтології» 20 квітня 2017 р. м.Чернівці - Науково-практичний симпозіум «Актуальні питання дитячої нутриціології» 21 квітня 2017 р. (Київ). *Дроник Т.А. Використання лікувальних сумішей дитячого харчування при порушеннях функціонального стану кишечника у дітей з наслідками перинатальної патології.*

Форма участі – стендова доповідь.

13. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Розвиток неонатології в Україні – історія, витоки, сучасність та перспективи» 25 травня 2018 р. *Годованець О.С., Лопашук Н.І., Дроник Т.А. Патогенетичні механізми та сучасні принципи діагностування некротичного ентероколіту у новонароджених дітей.*

Форма участі – стендова доповідь.

14. VII міжнародний конгрес неонатологів України «Досягнення і виклики у виходжуванні недоношених дітей в Україні» (26-27 вересня 2019 року м.Київ). *Дроник Т. А. Стан здоров'я дітей грудного віку, які мали в анамнезі*

порушення функціонального стану системи травлення внаслідок перинатальної патології.

Форма участі – стендова доповідь.

15. 101-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», 10, 12, 17 лютого 2020 р. *Дроник Т.А. Результати досліджень новонароджених груп ризику з порушеннями функціонального стану гастроінтестинальної системи при перинатальній патології.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

16. Всеукраїнська науково-практична онлайн конференція 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, 27-28 листопада 2020 року. *Дроник Т.А. Результати катamnестичного спостереження дітей з наслідками перинатальної патології.*

Форма участі – стендова доповідь.

17. 102-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, 08, 10, 15 лютого 2021 р. *Дроник Т.А. Результати катamnестичного спостереження дітей з наслідками перинатальної патології.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

18. Congress of joint European Neonatal Societies. Live online congress, 14-18 september 2021. *Babintseva Anastasiya, Hodovanets Yulia, Dronyk Tetyana. Fecal amylase and lipase activity in preterm newborns with perinatal pathology.*

Форма участі – стендова доповідь.

19. I Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти», м. Львів. 19-20 жовтня 2021р. *Дроник Т.А.*

Основні клінічні прояви функціональних гастроінтестинальних розладів у передчасно народжених новонароджених, які перенесли перинатальну патологію.

Форма участі – стендова доповідь.

20. Науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю III Полтавські перинатальні читання ім.Н.М. Максимовича-Амбродика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби». Полтава, 26-27 листопада 2021 року. *Дроник Т.А. Предиктори формування та клініко-параклінічні особливості порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей.*

Форма участі – стендова доповідь.

21. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодні», присвячена 130-річчю з дня організації першої кафедри педіатрії в м. Харкові, 13–14 січня 2022 р. *Дроник Т.А. Порушення функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей при перинатальній патології: фактори ризику, клінічна характеристика та сучасні можливості лабораторної діагностики.*

Форма участі – стендова доповідь.

22. 103-я підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького складу БДМУ 7, 9, 14 лютого 2022 року. *Dronyk T.A. Clinical markers of gastroenterological disorders in newborns who have undergone perinatal pathology.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

23. Науково-практична конференція з міжнародною участю IV Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбродика: «Здоров'я жінки та дитини: нові виклики сьогодні та можливості» присвячена 10-річчю роботи Перинатального центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Скліфосовського Полтавської обласної ради» 18-19 листопада 2022

року. Дроник Т.А. Параклінічні критерії функціональних порушень кишечника у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології.

Форма участі – стендова доповідь.

24. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка. 24-25 листопада 2022 року. м.Одеса. Дроник Т.А. Фекальні біомаркери функціональних порушень системи травлення у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології.

Форма участі – стендова доповідь.

25. Підсумкова 104-а науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, 06, 08, 13 лютого 2023 року. Dronyk T.A. *Fecal calprotectin as a diagnostic marker of inflammatory process in the intestinal mucosa in preterm infants with perinatal pathology.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

26. Науково-практична конференція з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика “Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення” 17-18 листопада 2023 року. Дроник Т.А. Фекальна еластаза-1 як маркер екзокринної недостатності підшлункової залози у передчасно народжених дітей.

Форма участі – стендова доповідь.

27. Підсумкова 105-а науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, 05, 07, 12 лютого 2024 року. Dronyk T.A. *Prospects of laboratory diagnostics of functional intestinal disorders in premature infants.*

Форма участі – виступ на секційному засіданні.

ДОДАТОК Д
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) *(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 ТА, Годованець ЮД.** Особливості екзокринної функції підшлункової залози у передчасно народжених дітей при перинатальній патології. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023;23(4):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 ТА, Годованець ЮД.** Клініко-параклінічні аспекти порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2024;23(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 ТА.** 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 ЮД, Бабінцева АГ, **Дроник ТА**, Лопашук НІ, Фрунза АВ. 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 ОС, **Дроник ТА**, Курик ОВ. 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 АІ, Годованець ОС, Макарова ОВ, **Дроник ТА**. 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 ТА**. 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 ТА.** Маркери порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку. В: Матеріали конф. молодих вчених України. Перинатальна медицина; 2015 Кві 24; Київ. Київ; 2015, с.12-13.
10. **Дроник ТА.** Особливості перебігу антенатального та перинатального періоду у дітей з функціональними гастроентерологічними порушеннями. In: Матеріали XI Конгресу педіатрів України Актуальні проблеми педіатрії; 2015 Жов 7-9; Київ. International Journal Of Pediatrics Obstetrics and Gynecology. 2015;8(1):29.
11. **Hodovanets YuD, Znamenskaya TK, Godovanets OS, Kuryk EV, Dronyk TA, Yurkiv OI.** The use of specialized formulas for preterm newborns with congenial developmental defecns of the digestive tract. In: 1st Congress of joint European Neonatal Societies – jENS (Матеріали I Конгресу Європейських неонатальних товариств); 2015 Sept 16th-20th; Budapest. Budapest, Hungary; 2015, 497: p.181. *(Здобувач проводила забір матеріалу, аналіз даних).*
12. **Дроник ТА.** 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; с.225.
13. **Дроник ТА.** 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 ТА.** Катамнестичне спостереження: клінічні маркери гастроентерологічних порушень у дітей грудного віку, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали конференції молодих вчених України

Перинатальна медицина; 2016 Кві 21. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицинаю. 2016;6(2)2:121.

15. Годованець ОС, Дроник ТА, Курик ОВ. Актуальність та перспективи впровадження системи катamnестичного 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” [Інтернет]; 2017 Лют 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці; 2017[цитовано]; с.242. Доступно: <http://conference.bsmu.edu.ua/2017/paper/view/10302> (Здобувач проводила забір матеріалу, аналіз даних та статистичну обробку, написання тез).
16. Дроник ТА. 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»” [Інтернет]; 2017 Лют 13, 15, 20; Чернівці. Чернівці; 2017[цитовано 2024 Бер 3]; с.243. Доступно: <http://conference.bsmu.edu.ua/2017/paper/view/10303>
17. Дроник ТА. Особливості перебігу функціональних гастроінтестинальних розладів у новонароджених дітей, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали IV міжн. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО Інновації та перспективи сучасної медицини; 2017 Кві 5-7; Чернівці. Хист. 2017;19:270.
18. Дроник ТА. 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 [Інтернет]; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020 [цитовано 2024 Лют 23]; с.289-90. Доступно: <http://conference.bsmu.edu.ua/conf-101/paper/view/20367>

19. **Дроник ТА.** Результати катамнестичного 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 ТА.** Основні клінічні прояви функціональних гастроінтестинальних розладів у передчасно народжених новонароджених, які перенесли перинатальну патологію. В: Матеріали І 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 ТА.** Порухення 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 TA.** 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 TA.** 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.280-1.
24. **Dronyk TA.** 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 ОС, Дроник ТА, Курик ОВ, винахідники; 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. *(Здобувач проводила інформаційно-патентний пошук, клінічні дослідження, аналіз й узагальнення отриманих результатів, підготовка та подання до кваліфікаційної експертизи).*
26. Годованець ОС, Дроник ТА, Курик ОВ. Спосіб діагностики порушень функціонального стану кишечника у новонароджених дітей при перинатальній патології. Реєстраційний № 284/4/17. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2017;4. *(Здобувач проводила інформаційно-патентний пошук, клінічні дослідження, аналіз й узагальнення отриманих результатів).*

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Центральна Міська
 Клінічна лікарня» м. Чернівці
 Віктор ПРОЦ
 09 _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим шляхом удосконалення діагностичного комплексу на основі поглиблених досліджень функціонального стану системи травлення.
2. **Автори впровадження:** д.м.н, професор Годованець Ю.Д., здобувач Дроник Т.А., кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.
3. **Джерело інформації:** Годованець ЮД, Дроник ТА. Клініко-параклінічні особливості та патофізіологічні механізми порушень системи травлення у недоношених новонароджених дітей при перинатальній патології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 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).
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Центральна Міська Клінічна лікарня» м. Чернівці, структурний підрозділ №2, відділення інтенсивної терапії новонароджених.
5. **Результат впровадження:** Покращення ранньої діагностики порушень функціонального стану системи травлення у передчасно народжених дітей, що дозволило провести відповідну корекцію інтенсивної терапії при перинатальній патології.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень впроваджені у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КНП «Центральна Міська Клінічна лікарня» м. Чернівці засвідчили, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
 завідувач відділення інтенсивної
 терапії новонароджених
 КНП «Центральна Міська
 Клінічна лікарня» м. Чернівці

Павло МАРАНДЮК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КНП «Кіцманська багатoproфільна
лікарня інтенсивного лікування»

Володимир ХРОМЮК

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим шляхом удосконалення діагностичного комплексу на основі поглиблених досліджень функціонального стану системи травлення.
2. **Автори впровадження:** д.м.н, професор Годованець Ю.Д., здобувач Дроник Т.А., кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.
3. **Джерело інформації:** Годованець Ю.Д., Дроник Т.А. Клініко-параклінічні особливості та патофізіологічні механізми порушень системи травлення у недоношених новонароджених дітей при перинатальній патології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 3(49):36-43. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування», відділення інтенсивної терапії новонароджених.
5. **Результат впровадження:** Покращення ранньої діагностики порушень функціонального стану системи травлення у передчасно народжених дітей, що дозволило провести відповідну корекцію інтенсивної терапії при перинатальній патології.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень впроваджені у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КНП «ЧОПЦ» засвідчили, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження



посада



підпис, ПІБ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим шляхом удосконалення діагностичного комплексу на основі поглиблених досліджень функціонального стану системи травлення.
2. **Автори впровадження:** д.м.н. професор Годованець Ю.Д., здобувач Дроник Т.А., кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.
3. **Джерело інформації:** Годованець Ю.Д., Дроник Т.А. Клініко-параклінічні особливості та патофізіологічні механізми порушень системи травлення у недоношених новонароджених дітей при перинатальній патології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 3(49):36-43. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП "Чернівецький обласний перинатальний центр", відділення інтенсивної терапії новонароджених.
5. **Результат впровадження:** Покращення ранньої діагностики порушень функціонального стану системи травлення у передчасно народжених дітей, що дозволило провести відповідну корекцію інтенсивної терапії при перинатальній патології.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень впроваджені у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КНП «ЧОПЦ» засвідчили, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач відділення інтенсивної
терапії новонароджених
КНП "Чернівецького обласного
перинатального центру"

Олена КУРИК



ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

КНП «ІФ ОПЦ ОР»

Юрій ПАВЛУШИНСЬКИЙ

«23» 10 20 24 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим шляхом удосконалення діагностичного комплексу на основі поглиблених досліджень функціонального стану системи травлення.
2. **Автори впровадження:** д.м.н, професор Годованець Ю.Д., здобувач Дроник Т.А., кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.
3. **Джерело інформації:** Годованець ЮД, Дроник ТА. Клініко-параклінічні особливості та патофізіологічні механізми порушень системи травлення у недоношених новонароджених дітей при перинатальній патології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 3(49):36-43. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП “Івано - Франківський обласний перинатальний центр”, відділення інтенсивної терапії новонароджених.
5. **Результат впровадження:** Покращення ранньої діагностики порушень функціонального стану системи травлення у передчасно народжених дітей, що дозволило провести відповідну корекцію інтенсивної терапії при перинатальній патології.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень впроваджені у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КНП «ІФОПЦ» засвідчили, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач відділення інтенсивної
терапії новонароджених
КНП “Івано - Франківського обласного
перинатального центру”

Ольга САДОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету, доцент
 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 «06» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим шляхом удосконалення діагностичного комплексу на основі поглиблених досліджень функціонального стану системи травлення.
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Театральна площа, 2.
3. **Автори:** Годованець ЮД, Дроник ТА.
4. **Джерело інформації:**
5. **Дроник ТА,** Годованець ЮД. 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)
6. **Впроваджено:** в освітній процес кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету при читанні лекцій та практичних занять циклів спеціалізації та тематичного удосконалення лікарів з фаху «Неонатологія».
7. **Термін впровадження:** 2024-2054 н.р.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації:** подані матеріали мають теоретичне та практичне значення для підвищення ефективності медичної допомоги новонародженим з важкими формами перинатальної патології.
9. **Зауваження, пропозиції:** пропонується подальше впровадження в освітній процес в системі післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку лікарів. Використання даного матеріалу дозволить поглибити знання щодо основних аспектів надання допомоги передчасно народженим дітям, які мають порушення системи травлення за умов перинатальної патології.
10. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, протокол № 2 від 11.09.2024р.

Завідувач кафедри
 педіатрії, неонатології
 та перинатальної медицини
 Буковинського державного
 медичного університету
 д-р мед. наук, професор

 Юрій НЕЧИТАЙЛО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету, доцент
 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 « 06 » _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим шляхом удосконалення діагностичного комплексу на основі поглиблених досліджень функціонального стану системи травлення.
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Театральна площа, 2.
3. **Автори:** Годованець ЮД, Дроник ТА.
4. **Джерело інформації:** Годованець ЮД, Дроник ТА. Клініко-параклінічні особливості та патофізіологічні механізми порушень системи травлення у недоношених новонароджених дітей при перинатальній патології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 3(49):36-43. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5.
5. **Впроваджено:** в освітній процес кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету при читанні лекцій та практичних занять циклів спеціалізації та тематичного удосконалення лікарів з фаху «Неонатологія».
6. **Термін впровадження:** 2024-2025 н.р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації:** подані матеріали мають теоретичне та практичне значення для підвищення ефективності медичної допомоги новонародженим з важкими формами перинатальної патології.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропонується подальше впровадження в освітній процес в системі післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку лікарів. Використання даного матеріалу дозволить поглибити знання щодо основних аспектів надання допомоги передчасно народженим дітям, які мають порушення системи травлення за умов перинатальної патології.
9. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, протокол № 3 від 13.10.2024р.

Завідувач кафедри
 педіатрії, неонатології
 та перинатальної медицини
 Буковинського державного
 медичного університету
 д-р мед. наук, професор



Юрій НЕЧИТАЙЛО