

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ/ RESULTS OF DISSERTATION AND RESEARCH WORKS

УДК:616.8-009.7-071.4-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.1

ОСОБЛИВОСТІ МАРКЕРІВ ХРОНІЧНОГО БОЛЮ ТА СТРЕСУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ

Г.А. Павлишин, І.М. Саранук,
К.В. Козак, Т.Ю. Зайцева

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
(м.Тернопіль, Україна)

Резюме

Передчасно народжені діти – це особлива когорта новонароджених із функціональною незрілістю, мультисистемними порушеннями та високою захворюваністю, які потребують тривалого лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Перебування у ВІТН, що супроводжуються численними надмірними стимулами, болочими процедурами та відокремлення від батьків призводить до високого ризику хронічного болю та стресу.

Метою дослідження було вивчити рівень маркерів хронічного болю та стресу у передчасно народжених немовлят із гестаційним віком менше 34 тижнів, а також їх зв'язок з різними факторами.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 104 недоношених новонароджених із гестаційним віком (ГВ) менше 34 тижнів, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Рівень маркерів хронічного болю та стресу (дофамін, β -ендорфін, серотонін) у зразках сечі визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів (Doramin Elisakit, Elabscience, м. Ухань, Китай; Serotonin Elisakit, Elabscience, м. Ухань, Китай; β -endorphin Elisakit, Elabscience, м. Ухань, Китай). Зразки аналізували в дублікатах, а аналізи проводили з використанням наданих контролів відповідно до інструкцій виробника.

Дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. На проведення досліджень отримано дозвіл біоетичної комісії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Інформована згода була отримана від усіх батьків, діти яких брали участь у дослідженні.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми „STATISTICA 13.0. FOR WINDOWS” (Tulsa, OK). Результати дослідження представляли у вигляді абсолютних та відносних значень. Кількісні показники представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (нижнього (Lq) та верхнього (Uq) квартилів). Для порівняння числових характеристик використовували U-тест Манна-Уїтні (для двох незалежних груп), тест Крускала-Уолліса (для трьох незалежних груп). Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Ступінь взаємозв'язку між кількісними показниками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи на тему: «Впровадження елементів нейро-розвиткового догляду за передчасно народженими дітьми та їх катаместичне спостереження» (шифр 0120U104281, терміни виконання 01.01.2020-31.12.2022).

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень допаміну у сечі немовлят становив 132,20 [104,80; 183,70] нг/мл. Він був значно вищим у дітей, яким проводилася ШВЛ порівняно з тими, які не потребували інвазивної вентиляційної підтримки (164,60 [110,00; 253,70] нг/мл проти 123,20 [98,65; 158,70] нг/мл), $p = 0,030$, та асоціювався із ступенем тяжкості дихальних розладів ($H = 5,84$; $p = 0,049$). Виявлено, що показники допаміну були значно нижчі у двійнят у порівнянні із немовлятами, що народилися від одноплідної вагітності (113,70 [78,75; 164,70] нг/мл проти 145,10 [111,80; 208,50] нг/мл), $p = 0,017$.

Рівень β -ендорфіну у сечі передчасно народжених немовлят становив 29,87 [20,61; 46,94] нг/мл. Даний показник був значно вищим у двійнят у порівнянні із немовлятами, які народилися від одноплідної вагітності (38,30 [21,97; 59,61] нг/мл проти 27,80 [19,66; 39,16] нг/мл), $p = 0,046$. Рівень β -ендорфіну був значно нижчим у дітей із судомним синдромом ($p = 0,039$).

Рівень серотоніну у сечі передчасно народжених немовлят становив 23,49 [16,13; 32,19] нг/мл. Немовлята, народжені шляхом кесарського розтину, мали значно вищі показники серотоніну порівняно з тими, хто народився природнім шляхом (25,62 [18,87; 38,53] нг/мл проти 17,41 [13,36; 27,89] нг/мл, $p = 0,017$). Рівень серотоніну був дещо вищим у двійнят у порівнянні із немовлятами, які народилися від одноплідної вагітності (27,19 [18,87; 41,75] нг/мл проти 21,98 [14,41; 29,70] нг/мл), однак статистичної достовірності не встановлено ($p = 0,073$).

Дослідження встановило позитивні кореляційні зв'язки між рівнем серотоніну та β -ендорфіну у дітей, які потребували механічної вентиляції ($r = 0,68$; $p < 0,001$) та при наявності неонатальних судом ($r = 0,59$; $p < 0,001$). Також виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями β -ендорфіну та серотоніну у передчасно народжених двійнят ($r = 0,72$, $p < 0,001$).

Висновки. Це проспективне когортне дослідження показало, що важкі дихальні розлади у передчасно народжених дітей асоціювалися зі зниженням рівня допаміну, при цьому рівні серотоніну та β -ендорфіну були взаємопов'язаними. Неонатальні судоми були пов'язані зі зниженням рівня β -ендорфіну, при цьому був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем β -ендорфіну та серотоніну. Показники допаміну були значно нижчі, а рівень ендорфіну вірогідно вищим у двійнят порівняно з немовлятами, народженими від одноплідної вагітності. Рівень серотоніну був значно вищим у дітей, народжених шляхом кесаревого розтину. Гестаційний вік, маса при народженні, стать, ранній сепсис та ВШК не були пов'язані з підвищенням або зниженням рівню маркерів хронічного болю та стресу у передчасно народжених немовлят.

Ключові слова: хронічний біль; стрес; передчасно народжені немовлята; дофамін; β -ендорфін; серотонін.

Вступ

Передчасно народжені діти – це особлива когорта новонароджених із функціональною незрілістю, мультисистемними порушеннями та високою за-

хворюваністю, які потребують тривалого лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Перебування у ВІТН, що супроводжуються численними надмірними стимулами, болочими

процедурами та відокремлення від батьків призводить до високого ризику хронічного болю та стресу. Міжнародна асоціація з вивчення болю визначає біль як «неприємний сенсорний та емоційний досвід, пов'язаний із фактичним чи потенційним пошкодженням тканин або описаний у термінах такого пошкодження». Оскільки основною передумовою цього визначення є суб'єктивна оцінка та повідомлення про больові відчуття, довготривалий час вважалося, що оцінити важкість та інтенсивність неонатального болю було неможливим. Однак, нездатність вербально спілкуватися не заперечує можливість того, що немовлята відчувають біль і потребують відповідно знеболювального лікування [1, 2, 3].

У передчасно народжених дітей сприйняття болю та реакція на стрес можуть бути навіть більш вираженими, ніж у доношених малюків. Це пов'язано із тим, що ноцицептивні висхідні шляхи формуються і починають повноцінно функціонувати з 24-го тижня вагітності, тоді як низхідні гальмівні шляхи ще є незрілими. У зв'язку з цим передчасно народжені малюки, з одного боку, мають нижчий поріг больової чутливості, погану локалізацію больового подразника, що призводить до дифузного поширення больового відчуття, а з іншого боку, модуляція та купування болю є недостатньою та незрілою [4, 5, 6, 7]. Окрім того, після пошкодження тканин чи іншої больової маніпуляції передчасно народжені діти відчувають тривалу гіпералгезію та аллодінію, що призводить до хронічного болю та стресу [7].

Останнім часом у клінічній та науковій практиці все більше уваги приділяється вивченню та дослідженню болю, який зберігається після гострого больової процедури у немовлят [8, 9]. На сьогоднішній день немає чіткого та однозначного визначення хронічного болю у немовлят [2]. Міжнародна асоціація з вивчення болю визначила хронічний біль у дорослих як біль, який триває або повторюється більше 3-6 місяців після травми [10]. Однак таке визначення хронічного болю у новонароджених немовлят не може використовуватися у неонатологічній практиці [8] і конкретний часовий критерій не може бути застосований до новонароджених [2].

Тому, метою нашої роботи було вивчити рівень маркерів хронічного болю та стресу та їх асоціації з різними факторами у передчасно народжених немовлят терміном гестації менше 34 тижнів.

Матеріали і методи

Одноцентрове, когортне та проспективне дослідження включало 140 передчасно народжених немовлят з гестаційним віком менше 34 тижнів, що перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених Тернопільського обласного перинатального центру. Критеріями виключення були: хромосомні порушення, вроджені вади розвитку, хірургічна патологія. Лабораторне дослідження болю включало визначення маркерів (дофаміну, серотоніну та β -ендорфіну), пов'язаних із хронічним болем та стресом.

Забір проб і визначення дофаміну, серотоніну та β -ендорфіну в сечі.

Забір сечі проводили за допомогою ватних дисків, поміщених у підгузник дитини, після чого проводили екстракція сечі методом центрифугування (2 хвилини при 2000 g). Після екстракції зразки

сечі заморожували та зберігали при температурі -80°C . Визначення рівня дофаміну, серотоніну та β -ендорфіну у сечі проводили за допомогою імуноферментного методу із використанням стандартних наборів (Dopamin Elisakit, Elabscience, м. Ухань, Китай; Serotonin Elisakit, Elabscience, м. Ухань, Китай; β -endorphin Elisakit, Elabscience, м. Ухань, Китай). Зразки аналізували в дублікатах, а аналізи проводили з використанням наданих контролів відповідно до інструкцій виробника.

Дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. На проведення досліджень отримано дозвіл біоетичної комісії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Інформована згода була отримана від усіх батьків, діти яких брали участь у дослідженні.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми „STATISTICA 13.0. FOR WINDOWS” (Tulsa, OK). Результати дослідження представляли у вигляді абсолютних та відносних значень. Кількісні показники представлено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (нижнього (Lq) та верхнього (Uq) квартилів). Для порівняння числових характеристик використовували U-тест Манна-Уїтні (для двох незалежних груп), тест Крускала-Уолліса (для трьох незалежних груп). Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Ступінь взаємозв'язку між кількісними показниками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи на тему: Впровадження елементів нейро-розвиткового догляду за передчасно народженими дітьми та їх катамнестичне спостереження (шифр 0120U104281, терміни виконання 01.01.2020-31.12.2022).

Результати дослідження та їх обговорення

Було обстежено 19 екстремально недоношених немовлят (13,6 %), 52 дуже недоношених (51,4 %) та 49 помірно недоношених новонароджених (35%). Хлопчиків було 74 (52,9 %), дівчаток – 66 (47,1 %) (рис.1). Серед обстежених було 54 двійнят (38,6 %) та 86 немовлят, народжених від одноплідної вагітності (61,4 %). Середній гестаційний вік обстежених дітей становив $(31,1 \pm 2,4)$ тижнів.

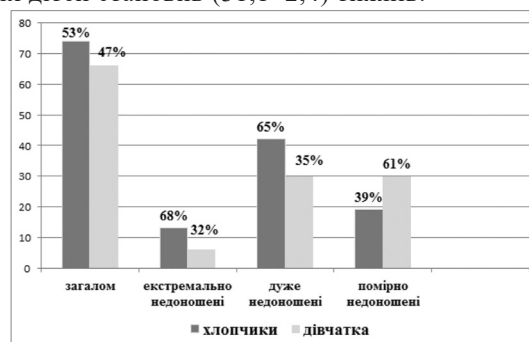


Рисунок 1 – Гендерний розподіл передчасно народжених дітей, включених у дослідження

Середній вік матерів був $(29,5 \pm 5,5)$ років, без достовірної різниці залежно від гестаційного віку дітей ($p=0,25$). Достовірної різниці в анамнезі ва-

гітності та пологів у новонароджених різних вікових гестаційних груп не виявлено. Лише гестаційна гіпертензія та прееклампсія частіше спостерігалися у матерів помірно недоношених новонароджених порівняно з надзвичайно та дуже недоношеними (48,98% проти 21,05% та 18,06%, $\chi^2=14,18$; $p<0,001$), а анемія частіше була у матерів надзвичайно та дуже недоношених дітей (47,37% та 47,22% проти 24,49%, $\chi^2=6,92$; $p=0,031$). 101 дитина (72,14%) народилася шляхом кесаревого розтину без різниці в залежності від терміну вагітності.

74 дитини (52,85%) і 21 дитина (15,00%) мали

оцінку за шкалою Апгар менше 7 балів на 1-й і 5-й хвилини відповідно. Середня маса тіла при народженні становила (1591,46±439,51) грам, довжина - (39,96±4,25) см, окружність голови (ОГ) - (28,92±2,37) см. 14 немовлят (10%) народилися малими до гестаційного віку. Антропометричні показники досліджуваної популяції залежно від гестаційного віку представлені в табл.1. Усім новонародженим ентеральне харчування починали в середньому на першу добу життя. Діти отримували також парентеральне харчування з перших годин життя.

Таблиця 1

Антропометричні показники досліджуваної популяції дітей

Показник		Статистичний показник	Екстремально недоношені немовлята, n=19	Дуже недоношені немовлята, n=72	Помірно недоношені немовлята, n=49	p
Маса тіла при народженні	г	Mean±SD	917,37 ± 207,14	1559.72 ± 281.42	1899.49 ± 384.58	$p_{1-2}<0.001^*$ $p_{1-3}<0.001^*$ $p_{2-3}<0.001^*$
	центиль	Mean±SD	53,68±27,93	59.17±25.43	44.31±29.51	$p_{1-2}=0.715$ $p_{1-3}=0.410$ $p_{2-3}=0.009^*$
Довжина при народженні	см	Mean±SD	33,47±3,5	39.5±3.0	43.2±2.5	$p_{1-2}<0.001^*$ $p_{1-3}<0.001^*$ $p_{2-3}<0.001^*$
	центиль	Mean±SD	42,11±29,86	40.29±24.31	42.35±26.69	$p_{1-2}=0.916$ $p_{1-3}=0.999$ $p_{2-3}=0.905$
Окружність голови при народженні	см	Mean±SD	25,4±1,6	29.0±2.0	30.2±1.6	$p_{1-2}<0.001^*$ $p_{1-3}=0.0042^*$ $p_{2-3}<0.001^*$
	центиль	Mean±SD	78,81±24,79	64.24±24.95	48.38±25.05	$p_{1-2}=0.791$ $p_{1-3}=0.006$ $p_{2-3}<0.001^*$

Примітка. * – статистично достовірні результати ($p<0.05$)

У всіх обстежуваних немовлят було діагностовано дихальні розлади різного ступеня. Так, у екстремально недоношених немовлят достовірно переважали тяжкі дихальні розлади, у дуже недоношених – помірні та тяжкі, у помірно недоношених немовлят – помірні дихальні розлади. Замісна сурфактантна терапія була проведена 43 (30,71%) новонародженим. Штучної вентиляції легень потребували 45 дітей, з достовірним переважанням у групі екстремально недоношених немовлят ($p<0.001$).

У структурі захворюваності передчасно народжених немовлят, залучених до проспективного дослідження, в ранньому неонатальному періоді домінували РДС (71,43%), ранній неонатальний сепсис (23,57%), внутрішньо-шлункові крововиливи (23,57%), гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (22,14%). Судомний синдром діагностовано у 26 немовлят (18,6%).

Лабораторне дослідження болу у передчасно народжених немовлят у ВІГН проводилося за допомогою визначення маркерів (допамін, серотонін та β -ендорфін), що асоціюються із хронічним болем та стресом.

Рівень допаміну у сечі немовлят становив 132,20 [104,80; 183,70] пг/мл. Він був значно вищим у дітей, яким проводилася ШВЛ порівняно з тими, які не потребували інвазивної вентиляційної підтримки (164,60 [110,00; 253,70] пг/мл проти 123,20 [98,65; 158,70] пг/мл), $p=0,030$. Спостерігалася достовірна різниця показників допаміну залежно від ступеня дихальних розладів ($H=5,84$; $p=0,049$). Встановлено, що високі рівні допаміну асоціювалися із тяжкими дихальними розладами у передчасно народжених немовлят (табл. 2, рис. 2). Показники допаміну у сечі залежно від неонатальної захворюваності представлені у табл. 3.

Таблиця 2

Маркери болу та стресу у передчасно народжених немовлят залежно від тяжкості дихальних розладів

Показник	Легкі дихальні розлади (n=18)	Помірні дихальні розлади (n=77)	Тяжкі дихальні розлади (n=45)	Критерій Краскела-Уолліса	p
Допамін у сечі, пг/мл	118,00 (110,40; 185,00)	124,35 (95,26; 156,95)	164,60 (110,90; 264,65)	$H=5,84$; $p=0,049^*$	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=0,047^*$
Ендорфін у сечі, пг/мл	37,10 (15,75; 52,10)	28,96 (20,74; 46,77)	35,15 (19,66; 59,05)	$H=0,04$; $p=0,978$	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=1,000$
Серотонін у сечі, нг/мл	42,46 (12,38; 57,85)	23,17 (18,22; 31,65)	23,23 (14,41; 33,32)	$H=0,85$; $p=0,654$	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=1,000$

Примітка. * – статистично значущі результати

Table 3

Pain and pain-related stress markers in preterm infants depending on diseases

Neonatal disease		Dopamine in urine, pg/ml		β-Endorphin in urine, pg/ml		Serotonin in urine, ng/ml	
		Me (Lq; Uq)	p	Me (Lq; Uq)	p	Me (Lq; Uq)	p
Respiratory distress syndrome	+	125.50 (104.80; 165.30)	0.209	28.99 (20.47; 45.79)	0.607	22.30 (15.13; 30.15)	0.188
	-	156.55 (91.87; 269.30)		30.09 (21.50; 52.10)		27.19 (16.13; 44.48)	
Early-onset sepsis	+	124.90 (91.43; 209.50)	0.994	32.04 (17.27; 65.31)	0.715	16.81 (14.41; 33.32)	0.509
	-	132.20 (107.20; 183.70)		29.87 (21.12; 45.19)		23.75 (18.22; 32.08)	
Neonatal seizures	+	164.85 (107.40; 264.65)	0.174	24.88 (15.61; 35.15)	0.039*	22.18 (13.82; 29.55)	0.239
	-	127.70 (101.60; 165.10)		32.80 (21.97; 54.78)		25.50 (17.41; 34.72)	
IVH	+	136.10 (105.10; 253.70)	0.497	28.88 (21.50; 37.10)	0.664	22.30 (17.41; 29.70)	0.910
	-	128.25 (101.60; 170.00)		30.60 (20.47; 47.11)		24.03 (16.13; 32.19)	

Note. * – statistically significant results

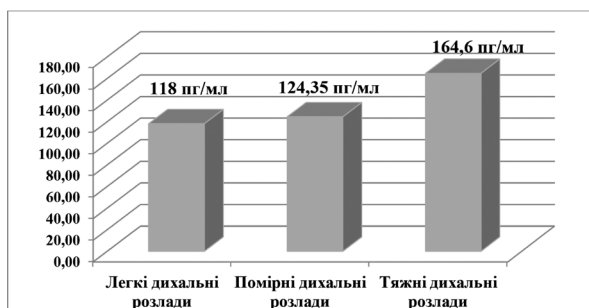


Рис. 2 Показники допаміну у сечі передчасно народжених немовлят залежно від ступеня дихальних розладів

Примітка . * – статистично значущі результати

Виявлено, що показники допаміну були значно нижчі у двійнят у порівнянні із немовлятами, що народилися від одноплідної вагітності (113,70 [78,75; 164,70] проти 145,10 [111,80; 208,50]), $p=0,017$ (рис. 3). Не було різниці у рівні допаміну у сечі залежно від статі ($p=0,331$), способу розродження ($p=0,424$). Показники допаміну залежно

від гестаційного віку та маси тіла при народженні достовірно не відрізнялися ($N=3,44$; $p=0,179$ та $N=0,26$; $p=0,877$). Рівні допаміну у немовлят різного гестаційного віку представлені у табл. 4.

Рівень β-ендорфіну у сечі передчасно народжених немовлят становив 29,87 [20,61; 46,94] пг/мл. Виявлено, що рівень β-ендорфіну був значно вищим у двійнят у порівнянні із немовлятами, які народилися від одноплідної вагітності (38,30 [21,97; 59,61] проти 27,80 [19,66; 39,16], $p=0,046$ (рис. 3). Встановлено, що рівень β-ендорфіну був значно нижчим у дітей із судонним синдромом ($p=0,039$) (табл. 3). Не було різниці показників рівня β-ендорфіну залежно від статі ($p=0,650$), способу розродження ($p=0,136$), потреби у ШВЛ ($p=0,780$). Показники β-ендорфіну залежно від неонатальної захворюваності представлені у табл. 3. Встановлено, що рівень β-ендорфіну не залежав від гестаційного віку дітей ($N=2,06$; $p=0,357$), (табл. 4) та маси тіла при народженні ($N=4,42$; $p=0,106$).

Table 4.

Маркери болю та стресу у передчасно народжених немовлят залежно від гестаційного віку

Показник	ГВ 24-28 тижнів (n=19)	ГВ 29-32 тижні (n=72)	ГВ 33-34 тижні (n=49)	Критерій Краскела-Уолліса	p
Допамін у сечі, пг/мл	136.10 (111.80; 163.90)	121.80 (91.43; 165.20)	159.55 (112.50; 238.90)	$H=3.44$; $p=0.179$	$p_{1-2}=1.000$ $p_{1-3}=1.000$ $p_{2-3}=0.216$
Ендорфін у сечі, пг/мл	26.48 (14.23; 44.60)	32.80 (21.99; 50.95)	23.80 (18.94; 37.81)	$H=2.06$; $p=0.357$	$p_{1-2}=1.000$ $p_{1-3}=1.000$ $p_{2-3}=0.594$
Серотонін у сечі, нг/мл	22.7 (14.77; 26.73)	24.03 (17.55; 32.08)	18.76 (14.26; 36.31)	$H=0.68$; $p=0.712$	$p_{1-2}=1.000$ $p_{1-3}=1.000$ $p_{2-3}=1.000$

Примітка . * – статистично значущі результати



Рис. 3 Показники рівня допаміну, ендорфіну та серотоніну у двійнят та немовлят, які народилися від одноплідної вагітності

Рівень серотоніну у сечі передчасно народжених немовлят становив 23,49 [16,13; 32,19] нг/мл. Показники даного маркера не відрізнялися серед немовлят різного гестаційного віку ($H=0,18$; $p=0,913$) (табл. 4) та не залежали від маси тіла при народженні ($H=0,21$; $p=0,901$). Встановлено, що немовлята народжені шляхом кесарського розтину мали значно вищі показники серотоніну у порівнянні з тими, хто народився природнім шляхом (25,62 [18,87; 38,53] нг/мл проти 17,41 [13,36; 27,89] нг/мл, $p=0,017$). Рівень серотоніну був дещо вищим у двійнят у порівнянні із немовлятами, які народилися від одноплідної вагітності (27,19 [18,87; 41,75] нг/мл проти 21,98 [14,41; 29,70] нг/мл), однак статистичної достовірності не встановлено ($p=0,073$) (рис. 3); також даний

маркер був дещо вищим у дівчаток (27,54 [19,58; 34,72] нг/мл) порівняно з хлопчиками (21,79 [14,05; 28,82] нг/мл) ($p=0,054$). Показники серотоніну у сечі залежно від неонатальної захворюваності достовірно не відрізнялися ($p>0,05$) та представлені у табл.3.

Дослідженням не встановлено наявності взаємозв'язку між рівнями допаміну та серотоніну ($r=-0,29$; $p=0,334$) та допаміну та ендорфіну ($r=-0,20$; $p=0,483$) у дітей, яким було проведено ШВЛ. Однак слід підкреслити, що рівень серотоніну та ендорфіну були взаємопов'язаними ($r=0,68$; $p<0,001$) у дітей, які потребували механічної вентиляції (рис. 4). Також виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями β -ендорфіну та серотоніну у двійнят ($r=0,72$, $p<0,001$) (рис. 5).

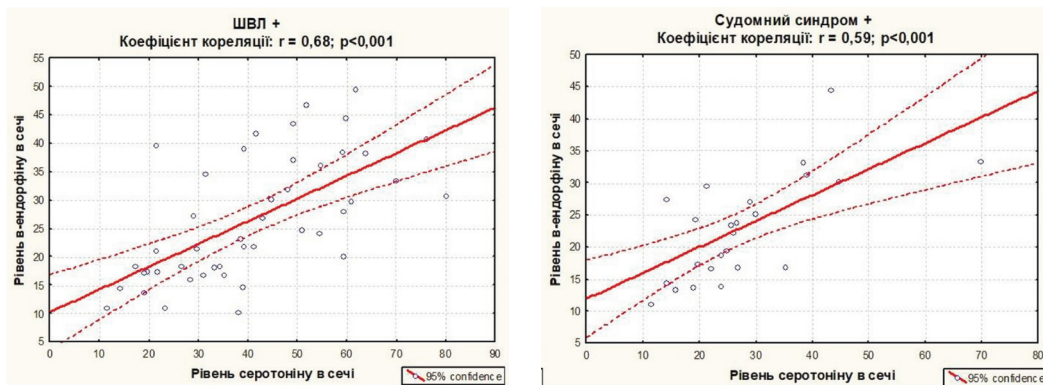


Рис 4. Взаємозв'язок рівнів β -ендорфіну та серотоніну у передчасно народжених немовлят, які потребували механічної вентиляції легень та при наявності неонатальних судом

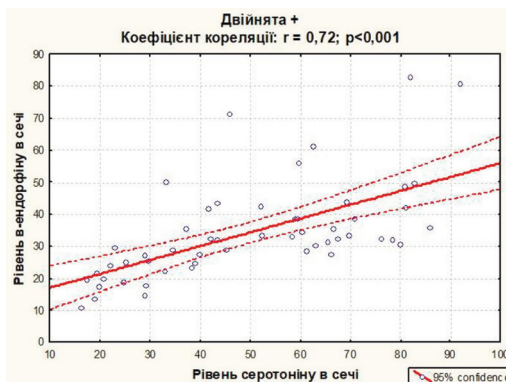


Рис 5. Взаємозв'язок рівнів β -ендорфіну та серотоніну у передчасно народжених немовлят, народжених від багатоплідної вагітності

Це перше національне та міжнародне дослідження, яке вивчало рівень маркерів хронічного болю та стресу у передчасно народжених немовлят під час їхнього лікування у відділенні інтенсивної терапії залежно від різних факторів. Ми виявили, що такі фактори, як важкі дихальні розлади, потреба у ШВЛ у передчасно народжених дітей найчастіше асоціювалися із підвищеним рівнем допаміну, як одного з маркерів болю. Показники ендорфіну та серотоніну достовірно не відрізнялися у немовлят, які потребували інвазивної вентиляції у порівнянні з невентильованими пацієнтами, однак рівень протибольових та антистресових маркерів серотоніну та ендорфіну були взаємопов'язаними ($r=0,76$; $p<0,001$) у дітей, які потребували механічної вентиляції.

Усі немовлята з важкими дихальними розладами потребували механічної вентиляції. Підви-

щений рівень допаміну та однонаправленість протибольових та антистресових маркерів у дітей на ШВЛ лабораторно підтверджує те, що механічна вентиляція є стресом та супроводжується болем для передчасно народжених немовлят. Whit Hall та ін. зазначали, що механічна вентиляція легень є стресовим досвідом для новонароджених, що призводить до змін нейроендокринних параметрів, показників болю та фізіологічних реакцій [11]. Немає даних про те, наскільки болючою та стресовою є інвазивна вентиляція легень сама по собі, але очевидно, що вона супроводжується великою кількістю потенційно болючих втручань, таких як інтубація, реінтубація, часті ендотрахеальна аспірації, ураження шкіри через зміни клейових матеріалів [12]. Вважається, що допоміжна вентиляція легень у новонароджених призводить до хронічного болю, який пов'язаний із неспри-

ятливими віддаленими наслідками [11]. Зокрема, примусові режими можуть призводити до асинхронності пацієнт-апарат, коли немовлятам потрібна «боротися з ШВЛ» [13].

Наше дослідження показало, що рівень β -ендорфіну достовірно асоціювався із наявністю судомного синдрому, що вказує на те, що нейропептидні системи відіграють вирішальну роль у модуляції збудливості нейронів [14, 15], окрім прямого анальгезуючого та заспокійливого ефекту [16]. Рівень серотоніну не асоціювався з наявністю судомного синдрому, однак виявлено, що за наявності судомного синдрому у передчасно народжених дітей рівень серотоніну корелював із рівнем β -ендорфіну ($r=0,60$; $p<0,001$). За даними літератури, природні опіодні пептиди проявляють як проконвульсивну дію так і протисудомну дію, беручи участь у спонтанному купуванні судом. Протисудомна дія описується частіше [17, 18]. Вважається, що оскільки феномен судом часто пов'язаний із сильними електричними розрядами в мозку, можна вважати, що більшість нейрогуморальних трансмітерів відіграють роль у подіях до або після нападу [19]. При дослідженні концентрації β -ендорфіну у плазмі крові у дорослих осіб із судомним синдромом, відмічалось його значне підвищення, а також концентрація була пов'язана з частотою судомних нападів і тривалістю захворювання [19]. У той же час, при дослідженні рівня β -ендорфіну в спинномозковій рідині дітей з інфантильними спазмами (синдром Веста) автори виявили його достовірне зниження [20].

Рівень маркерів хронічного болю та стресу у передчасно народжених двійнят достовірно відрізнявся від показників у немовлятам, народжених від одноплідної вагітності. Так, показники допаміну були значно нижчі, а рівень β -ендорфіну був достовірно вищим у двійнят. Рівень серотоніну також був дещо вищим у двійнят, однак статистичної достовірності не встановлено ($p=0,073$), однак спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між рівнями β -ендорфіну та серотоніну у передчасно народжених двійнят ($p<0,001$). Наші дані узгоджуються із результатами дослідження Badiee et al., які показали, що спільне перебуван-

ня малюків-близнят асоціювалося із достовірним зменшенням неонатального болю. Автори показали, що показниками гострого болю за шкалою RIPP та рівень кортизолу у слині при проведенні проколу п'ятки були значно нижчими у групі, немовлят, що спільно перебували [21]. Вважається, що спільне перебування покращує корегуляцію близнюків, їх фізіологічну стабільність, зменшує потребу в кисні, покращує ріст і розвиток, а також зменшує тривалість госпіталізації [22]. Крім того, спільне перебування двійнят забезпечує тактильну, нюхову та слухову стимуляцію та може зменшити реакцію на біль у передчасно народжених дітей [23, 24]. У нашому дослідженні ми не ставили за мету вивчити вплив спільного перебування двійнят на маркери хронічного болю та стресу, однак двійнята часто перебували разом, що й ймовірно вплинуло на інтенсивність хронічного болю та стресу. Двійнята під час внутрішньоутробного життя ділять маленький, комфортний простір матки, у якому їхні тіла знаходяться дуже близько одне до одного. Таким чином, наявність поруч близнюка може мати заспокійливий ефект для передчасно народжених немовлят [21].

Висновки

Це проспективне когортне дослідження показало, що важкі дихальні розлади у передчасно народжених дітей асоціювалися із зниженням рівня допаміну, при цьому рівні серотоніну та β -ендорфіну були взаємопов'язаними. Неонатальні судоми були пов'язані зі зниженням рівня β -ендорфіну, при цьому був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем β -ендорфіну та серотоніну. Показники допаміну були значно нижчі, а рівень ендорфіну був достовірно вищим у двійнят порівняно з немовлятами, народженими від одноплідної вагітності. Рівень серотоніну був значно вищим у новонароджених, народжених шляхом кесаревого розтину. Гестаційний вік, маса при народженні, стать, ранній сепсис та ВШК не були пов'язані з підвищенням або зниженням рівнем маркерів хронічного болю та стресу у передчасно народжених немовлят.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Cannavò L, Perrone S, Marsiglia L, Viola V, Di Rosa G, Gitto E. Potential benefits of melatonin to control pain in ventilated preterm newborns: An updated review. *Pain Pract.* 2022;22(2):248–54. doi:10.1111/papr.13069
2. DiLorenzo M, Pillai Riddell R, Holsti L. Beyond Acute Pain: Understanding Chronic Pain in Infancy. *Children (Basel)* [Internet]. 2016[cited 2023 Feb 25];3(4):26. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/3/4/26> doi:10.3390/children3040026
3. Troels SJ, Gebhart GF. New pain terminology: a work in progress. *Pain.* 2008;140:399-400. doi: 10.1016/j.pain.2008.10.014
4. Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA.* 2005;294:947-54. doi: 10.1001/jama.294.8.947
5. Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, et al. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci.* 2006;26:3662-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0348-06.2006
6. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:507-20. doi: 10.1038/nrn1701
7. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, Massaro A, Inder TE. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res.* 2020;88(2):168–75. doi: 10.1038/s41390-019-0744-6
8. Pillai Riddell RR, Stevens BJ, McKeever P, Gibbins S, Asztalos L, Katz J, et al. Chronic pain in hospitalized infants: health professionals' perspectives. *J Pain.* 2009;10(12):1217-25. doi: 10.1016/j.jpain.2009.04.013
9. van Ganzewinkel CJ, Anand KJ, Kramer BW, Andriessen P. Chronic pain in the newborn: toward a definition. *Clin J Pain.* 2014;30(11):970-7. doi: 10.1097/AJP.0000000000000056
10. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2006;355(7):685-94. doi: 10.1056/NEJMoa053792
11. Hall RW, Boyle E, Young T. Do ventilated neonates require pain management? *Semin Perinatol.* 2007;31(5):289-97. doi: 10.1053/j.semperi.2007.07.002
12. Wielenga JM. Stress and discomfort in the care of preterm infants: A study of the Comfort Scale and the Newborn

Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP®) in a Dutch level III NICU [dissertation on the internet]. Amsterdam, the Netherlands; Universiteit van Amsterdam; 2008. 177 p. [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://hdl.handle.net/11245/1.385562>

13. Claire N, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F508-12. doi: 10.1136/adc.2006.108852

14. Clynen E, Swijsen A, Raijmakers M, Hoogland G, Rigo JM. Neuropeptides as targets for the development of anticonvulsant drugs. *Mol Neurobiol.* 2014;50(2):626-46. doi: 10.1007/s12035-014-8669-x

15. Kovac S, Walker MC. Neuropeptides in epilepsy. *Neuropeptides.* 2013;47(6):467-75. doi: 10.1016/j.npep.2013.10.015

16. Koneru A, Satyanarayana S, Rizwan S. Endogenous opioids: their physiological role and receptors. *Glob J Pharmacol.* 2009;3(3):149-53.

17. Loacker S, Sayyah M, Wittmann W, Herzog H, Schwarzer C. Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: anticonvulsant net effect via kappa opioid receptors. *Brain.* 2007;130(4):1017-28. doi: 10.1093/brain/awl384

18. Kauffman MA, Consalvo D, Gonzalez MD, Kochen S. Transcriptionally less active prodynorphin promoter alleles are associated with temporal lobe epilepsy: a case-control study and meta-analysis. *Dis Markers.* 2008;24(3):135-40. doi: 10.1155/2008/723723

19. Marek B, Kajdaniuk D, Kos-Kudła B, Kapustecki J, Swietochowska E, Ostrowska Z, et al. Mean daily plasma concentrations of beta-endorphin, leu-enkephalin, ACTH, cortisol, and DHEAS in epileptic patients with complex partial seizures evolving to generalized tonic-clonic seizures. *Endokrynol Pol.* 2010;61(1):103-10.

20. Nagamitsu S, Matsuishi T, Yamashita Y, Shimizu T, Iwanaga R, Murakami Y, et al. Decreased cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin and ACTH in children with infantile spasms. *J Neural Transm (Vienna).* 2001;108(3):363-71. doi: 10.1007/s007020170081

21. Badiie Z, Nassiri Z, Armanian A. Cobedding of twin premature infants: calming effects on pain responses. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(4):262-8. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.11.008

22. Lai NM, Foong SC, Foong WC, Tan K. Co-bedding in neonatal nursery for promoting growth and neurodevelopment in stable preterm twins. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2016[cited 2023 Feb 25];4(4):CD008313. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008313.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD008313.pub3

23. Campbell-Yeo ML, Johnston CC, Joseph KS, Feeley N, Chambers CT, Barrington KJ. Cobedding and recovery time after heel lance in preterm twins: results of a randomized trial. *Pediatrics.* 2012;130(3):500-6. doi: 10.1542/peds.2012-0010

24. Chin SD, Hope L, Christos PJ. Randomized controlled trial evaluating the effects of cobedding on weight gain and physiologic regulation in preterm twins in the NICU. *Adv Neonatal Care.* 2006;6(3):142-9. doi: 10.1016/j.adnc.2006.02.008

PECULIARITIES OF CHRONIC PAIN AND PAIN-RELATED STRESS MARKERS IN PRETERM INFANTS

H. A. Pavlyshyn, I. M. Sarapuk, K. V. Kozak, T. Yu. Zaitseva

¹I.Horbachevsky Ternopil National Medical University
(Ternopil, Ukraine)

Summary

Preterm infants are a special cohort of newborns that require long-term treatment in the neonatal intensive care unit (NICU). NICU stay, accompanied by numerous excessive stimuli, painful procedures, and separation from parents leads to a high risk of chronic pain and stress.

The aim of research was to study the level of chronic pain and pain-related stress markers in preterm infants with a gestational age of less than 34 weeks, and their associations with various factors.

Materials and methods. The study involved 104 preterm infants with gestational age (GA) less than 34 weeks who were treated in the NICU. The level of chronic pain and pain-related stress markers (dopamine, β -endorphin, serotonin) in urine samples was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay using kits for the quantitative determination of dopamine (Dopamine Elisa kit, Elabscience, Wuhan, China), β -endorphin (β -endorphin Elisa kit, Elabscience, Wuhan, China), serotonin (Serotonin Elisa kit, Elabscience, Wuhan, China). Samples were analyzed in duplicate, and assays were performed using provided controls according to the manufacturer's instructions.

Ethics approval was obtained from the appropriate local ethics committee and research was conducted under the World Medical Association's Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from all the participants who took part in the study.

All computations were performed using StatSoft STATISTICA Version 13 (Tulsa, OK). Quantitative data are presented as the median and interquartile range (IQR; 25th to 75th percentiles). For qualitative parameters, absolute and relative frequencies are presented. The Mann-Whitney U-test (for two independent groups) and Kruskal-Wallis test (for three groups) were used to compare numerical data. Significance was assumed at $p < 0.05$. Correlations were analyzed using Spearman's rank correlation coefficient.

The study is a part of the scientific research: Implementation of the neuro-developmental care elements for preterm infants and their follow-up observation (0120U104281, 01.01.2020-12.31.2022).

Research results and their discussion. Dopamine level in the urine of preterm infants was 132.20 [104.80; 183.70] pg/ml. It was significantly higher in children who underwent mechanical ventilation compared to non-ventilated neonates (164.60 [110.00; 253.70] pg/mL vs. 123.20 [98.65; 158.70] pg/ml), $p = 0.030$, and was associated with the severity of respiratory disorders ($H = 5.84$; $p = 0.049$). Dopamine level was significantly lower in twins compared to singleton infants (113.70 [78.75; 164.70] vs. 145.10 [111.80; 208.50], $p = 0.017$).

β -endorphin level in the urine of preterm newborns was 29.87 [20.61; 46.94] pg/ml. It was significantly higher in twins compared to singletons (38.30 [21.97; 59.61] vs. 27.80 [19.66; 39.16], $p = 0.046$). β -endorphin level was significantly lower in children with neonatal seizures ($p = 0.039$).

Serotonin level in the urine of preterm infants was 23.49 [16.13; 32.19] pg/ml. It was significantly higher in neonates born by caesarean section compared to those born naturally (25.62 [18.87; 38.53] ng/ml vs. 17.41 [13.36; 27.89] ng/ml, $p = 0.017$), and it was higher in twins compared to singletons (27.19 [18.87; 41.75] ng/ml vs. 21.98 [14.41; 29.70] ng/ml), however, with no statistical significance ($p = 0.073$).

The study revealed the positive correlation between serotonin and β -endorphin levels ($r = 0.68$; $p < 0.001$) in infants who required mechanical ventilation and in newborns with neonatal seizures ($r = 0.59$; $p < 0.001$). Positive correlation between β -endorphin and serotonin levels in twins also was found ($r = 0.72$, $p < 0.001$).

Conclusion. This prospective cohort study showed that severe respiratory disorders in preterm infants were associated with decreased dopamine level, while serotonin and β -endorphin levels were correlated in this case. Neonatal seizures were associated with decreased β -endorphin level, while a positive correlation was found between β -endorphin and serotonin levels. Dopamine levels were significantly lower and β -endorphin levels significantly higher in twins compared to singleton preterm neonates. Serotonin level was significantly higher in neonates born by caesarean section. Gestational age, birth weight, gender, early-onset sepsis, and intraventricular hemorrhage were not associated with increased or decreased levels of pain and pain-related stress markers in preterm infants.

Key words: Chronic Pain; Pain-related Stress; Preterm Infants; Dopamine; β -endorphin; Serotonin.

Контактна інформація:

Павлишин Галина Андріївна – професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

e-mail: halynapavlishin@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4106-2235

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

Сарапук Ірина Мирославівна – к.мед н, доцент кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

e-mail: prostoirusya@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-4206-0995

Козак Катерина Валеріївна – к.мед н, доцент кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

e-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-5328-4647

Тамара Зайцева – аспірант кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

E-mail:zajtseva_tyur@tdmu.edu.ua

Contact Information:

Halyna Pavlyshyn – Professor, MD, PhD, Head of Pediatrics Department No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail: halynapavlishin@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4106-2235

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

Iryna Sarapuk – MD, PhD, Associate Professor of Pediatrics Department No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail: prostoirusya@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-4206-0995

Kateryna Kozak – MD, PhD, Associate Professor of Pediatrics Department No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-5328-4647

Tamara Zaitseva - postgraduate student of the Department of Pediatrics No2 of of Pediatrics Department No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail:zajtseva_tyur@tdmu.edu.ua

Received for editorial office on 17/12/2022

Signed for printing on 15/02/2023

