

УДК: 616.36/369-074-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.6

О. С. Годованець

Буковинський державний медичний університет  
(м. Чернівці, Україна)АНАЛІЗ АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ  
ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ КРИТЕРІЇВ  
ХАРЧОВОЇ ІНТОЛЕРАНТНОСТІ  
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ  
З УРАХУВАННЯМ ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ  
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ**Резюме**

Раніше фізіологічного терміну гестації щорічно у світі народжується до 10 % від загальної кількості дітей. Передчасне народження вважається одним з основних факторів збільшення показників неонатальної захворюваності та смертності. Морфо-функціональна незрілість організму при передчасному народженні є одним з факторів розвитку важких метаболічних порушень. Негативна дія внутрішньоутробної гіпоксії викликає порушення функціонального стану систем органів, спричиняє розвиток поліорганної недостатності після народження. Для своєчасного виявлення зазначених порушень, обґрунтування необхідних профілактичних та лікувальних заходів обговорюються питання удосконалення діагностичних заходів у дітей в неонатальному періоді з метою попередження розвитку гастроінтестинальної патології у подальшому.

**Мета дослідження.** Провести аналіз анамнестичних даних та клініко-лабораторних критеріїв порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням важкості перебігу перинатальної патології.

**Матеріали і методи дослідження.** Основну групу дослідження склали 149 передчасно народжених дітей гестаційного віку 32-33/6 тижнів: підгрупа А – новонароджені з важкими формами перинатальної патології (67 дітей), підгрупа Б – діти, які мали клінічні ознаки перинатальної патології середньої важкості (82 дитини). Групу порівняння склали 50 умовно здорових дітей гестаційним віком 34-36/6 тижнів. Критерії включення у дослідження: гестаційний вік дітей при народженні 32-33/6 тижнів, прояви дисфункції травної системи погодження батьків дитини. Комплекс лабораторних методів включав дослідження у копрофільтраті показників рівня альбуміну,  $\alpha$ -1-антитрипсину, фекальної еластази-1, PMN-еластази та кальпротектину. Дослідження виконувалися із дотриманням положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (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.). Схвалення Комісії з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 9.02.2015 року). Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом здійснювалася з використанням t-критерію Стьюдента, ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ). Оцінку якісних відмінностей між показниками груп порівняння проведено з використанням програми MedCalc Software (Statistical Software package for biomedical research, 2023, Version 16.1). Дослідження виконувалися у межах виконання НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**Результати дослідження.** Ризик розвитку порушень харчової толерантності у ПНД залежить від комплексу факторів, а саме, обтяженого анамнезу матері щодо наявності гастроентерологічних захворювань, реалізації несприятливих факторів під час вагітності та пологів. Оцінка соматичного статусу новонародженого повинна проводитися комплексно, зокрема з урахуванням клініко-параклінічних критеріїв порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи. Клінічними ознаками поєднаних гастроінтестинальних порушень є: збільшення розмірів печінки більше фізіологічної норми (100,0 %) або гепатолієальний синдром (52,24 %), жовтяниця (86,57 %), набряки (80,6 %), синдром ендотоксикозу (71,64 %), метеоризм кишечника (73,13 %) та геморагічні прояви (56,27 %), зокрема кровотечі з ШКТ (43,68 %). Лабораторними критеріями, які підтверджують наявність важких форм харчової інтолерантності, є підвищення рівня кальпротектину  $> 390,15 \mu\text{g/g}$ , альбуміну  $> 37,25 \mu\text{g/g}$ ,  $\alpha$ -1-антитрипсину  $> 452,67 \mu\text{g/g}$  при зниженні рівня PMN еластази  $< 95,49 \text{ ng/g}$  у копрофільтраті новонародженого.

**Висновки.** Значний ризик порушень функціонального стану системи травлення за умов перинатальної гіпоксії при критичних станах періоду новонародженості у недоношених дітей потребує окремої уваги лікарів практичної охорони здоров'я для уточнення особливостей соматичного анамнезу, перебігу вагітності та пологів у матері, а також характеру постнатальної адаптації новонародженого. Саме такий підхід дозволить виявити новонароджених, які мають підвищений ризик розвитку гастроінтестинальних порушень у гострому періоді захворювань неонатального періоду, а також мати віддалені наслідки з урахуванням особливостей формування процесів довготривалої адаптації організму.

**Ключові слова:** новонароджений; гастроінтестинальна система; травлення; харчова інтолерантність; клініко-лабораторна діагностика.

**Вступ**

Відповідно статистичним даним ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», починаючи з 2022 року показники народжуваності в країні мають тенденцію до зниження – від 206032 до 187387 дітей відповідно

у 2022 та 2023 році. Поряд із тим, відзначено зростання кількості випадків передчасного народження. За даними літератури, кількість недоношених дітей складає щорічно по різних країнах до 10 % від загальної кількості новонароджених. Фактор передчасного народ-

ження вважається одним із основних, які спричиняють зростання показників неонатальної захворюваності та смертності. [1, 2, 3]

Морфологічна та функціональна незрілість організму недоношеної дитини є одним з факторів розвитку важких метаболічних порушень, що за умов перинатальної гіпоксії спричиняє дисфункцію систем органів, зокрема системи травлення. На сьогодні у науковій літературі широко обговорюються питання удосконалення напрямків своєчасної діагностики захворювань травного тракту у дітей, для обґрунтування відповідних профілактичних та лікувальних заходів в неонатальному періоді з метою попередження розвитку патології гастроінтестинальної системи у подальші роки життя. [4, 5]

**Мета дослідження.** Провести аналіз анамнестичних даних та клініко-лабораторних критеріїв порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням важкості перебігу перинатальної патології

### Матеріали і методи дослідження

Відповідно до мети і завдання дослідження було сформовано групи спостереження. Основну групу склали 149 передчасно народжених дітей гестаційного віку 32-33/6 тижнів, з яких: підгрупу А – новонароджені з важкими формами перинатальної патології (67 дітей), підгрупу Б – діти, які мали клінічні ознаки перинатальної патології середньої важкості (82 дитини). До групи порівняння увійшли умовно здорові діти, народжені у терміні гестації 34-36/6 тижнів (50 дітей). Критерії включення у дослідження: гестаційний вік дітей при народженні 32-33/6 тижнів, прояви клінічної дисфункції травної системи в комплексі перинатальної патології, погодження батьків дитини. Критерії виключення: термін гестації при народженні менше 32 та більше 37 тижнів, вроджені вади розвитку, генні та хромосомні аномалії.

Було проведено відповідний аналіз даних обмінних карт вагітних (Ф № 113/о) та історій пологів (Ф № 096/о), а також, карт розвитку новонароджених (Ф № 097/о). При постановці клінічного діагнозу використані МКХ Х перегляду: Розлади системи травлення у плоду та новонародженого (P75-P78); Проблеми вигодовування новонародженого (P92). Оцінка адаптації дітей при народженні проводилась за шкалою Апгар, у динаміці спостереження – з використанням шкали Score for Neonatal Acute Physiology (SNAPPE II) [6, 7, 8]. Для підтвердження поліорганної недостатності використовували шкалу Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD, 2001) [9, 10] Клінічна оцінка функціонального стану гастроінтестинальної системи у новонароджених проводилась за класичними методиками з урахуванням вікових особливостей неонатального періоду.

Додаткове лабораторне обстеження новонароджених включало, окрім рекомендованих показників загального та біохімічного аналізу крові, показники копрофільтрату: рівень альбуміну,  $\alpha$ -1-антитрипсину, фекальної еластази-1, PMN-еластази та кальпротек-

тину. Дослідження виконувалися на базі Німецько-Української лабораторії «БУКІНТЕРМЕД» (м. Чернівці, Україна) з використанням можливостей Котбуської суспільної лабораторії медицини, мікробіології та інфекційної епідеміології, м. Коттбус, Німеччина (Атестат акредитації D-ML-19676-01-00 nach DIN EN ISO 15189:2014, дійсний до 25.11.2019 р.). Для виконання лабораторних досліджень копрофільтрату використовувався ензим-зв'язаний імуносорбентний метод (ELISA), реактиви фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина).

При виконанні досліджень передбачалося дотримання положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів 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 МОН України № 523 від 12.07.2012 р.). Протокол наукового дослідження затверджений Комісією з питань біомедичної етики БДМУ від 12.09.2015 року. Отримано відповідну інформаційну згоду батьків дитини із роз'ясненням мети та завдань дослідження.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10. Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента (вірогідну відмінність отриманих результатів вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ ). Оцінку якісних відмінностей між показниками груп порівняння проведено з використанням програми MedCalc Software (Statistical Software package for biomedical research, 2023, Version 16.1).

Дослідження виконувалися в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ на тему: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації», номер державної реєстрації: 0115U002768 (термін виконання 2015-2019 рр.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 2021-2025 рр.).

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати статичних досліджень стану здоров'я дітей в Україні вказують на те, що за останні роки значно зросла поширеність захворювань гастроінтестинальної системи. При цьому зазначено, що важливою особливістю даної патології є поєднання одночасної дисфункції кількох відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). [11]. Значний ризик порушень функціонального стану системи травлення за умов перинатальної гіпоксії при критичних станах періоду новонародженості, особливо у недоношених дітей, потребує окремої уваги лікарів практичної охорони здоров'я для уточнення особливостей соматичного анамнезу, пере-

бігу вагітності та пологів у матері, а також характеру постнатальної адаптації новонародженого. Саме такий підхід дозволить виявити новонароджених, які мають підвищений ризик розвитку гастроінтестинальних порушень у гострому періоді захворювань неонатального періоду, а також мати віддалені наслідки з урахуванням особливостей формування процесів довготривалої адаптації організму. [12, 13]

Для вивчення особливостей анамнезу, спектру екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології у матерів передчасно народжених дітей (ПНД) було проведено відповідний статистичний аналіз. Результати показали, що найбільш важкі форми перинатальної патології у новонароджених з порушеннями функціонального стану травної системи відмічалися при наявності у матері хронічної патології травної системи – відповідно 21 (25,61 %) та 27 (40,31 %) випадків при середньому та важкому стані дітей, порівняно з контролем – 3(6,0 %),  $p<0,05$ ; обтяженому акушерському анамнезі, зокрема непліддя – 10 (14,93 %) випадків; штучних та самовільних абортів, мертвородження, а також випадків смерті дітей у віці до 1 року – 8 (11,94 %), що значно відрізняється порівняно з анамнезом матерів контрольної групи – відповідно 2 (6,45 %) та 1 (3,22 %) випадків,  $p<0,05$ .

У переліку гінекологічної патології у жінок мали місце аномалії розвитку матки – відповідно 5 (6,10 %) та 11 (16,42 %) випадків, істміко-цервікальної недостатності – 10 (12,20 %) та 17 (25,37 %),  $p<0,05$ , а також, при важкому стані новонароджених, у 8 (9,76 %) випадків вагітності та інфекцій групи TORCH – 11 (13,41 %) та 11 (16,42 %) з урахуванням зазначених підгруп порівняння. Враховуючи зазначений перелік гінекологічної патології у жінок, показники у контрольній групі були значно меншими: аномалій розвитку матки не відмічалось, істміко-цервікальна недостатність була виявлена лише в 1 (3,22 %) випадку, вагініт – у 2 (6,45 %) випадках, інфекція групи TORCH – також в 1 (3,22 %) випадку.

Передчасному народженню дітей з порушеннями адаптації сприяли також проблеми вагітності у матері, а саме, загроза викидня – відповідно 11 (13,41 %) та 14 (20,90 %) випадків, а також, загроза передчасних пологів – 16 (19,51 %), 19 (28,36 %) випадків відповідно до важкості стану новонароджених, що було значно частішим, ніж у жінок контрольної групи – 2 (6,45 %) та 1 (3,22 %) випадків.

Порівняльна характеристика частоти соматичної та акушерсько-гінекологічної патології у жінок з урахуванням створених груп та підгруп спостереження свідчить про те, що різноманітні несприятливі фактори ризику, маючи кумулятивний ефект, спричиняють негативну дію на організм матері, обумовлюючи передчасні пологи з народженням дитини, яка має ознаки морфо-функціональної незрілості. Погіршення стану здоров'я материнського організму порушує фізіологічні функції фетоплацентарної системи, створюючи несприятливі умови для внутрішньоутробного розвитку плода, є предиктором розвитку дизадаптаційних синдромів у новонародженого. Відповідно передчасне народження дитини вважається одним з основних фак-

торів виникнення проблем адаптації у постнатальному періоді, що супроводжується різними за важкістю формами перинатальної патології.

Ускладнення у випадках передчасних пологів при народженні дітей у важкому стані були представлені: вірогідно більшою кількістю випадків дистресу плоду – відповідно 21 (25,61 %) та 28 (41,79 %),  $p<0,05$ ; аномальними передлежаннями – 10 (12,20 %) та 19 (28,36 %) випадків,  $p<0,05$  та передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти – відповідно 8 (9,76 %) та 10 (14,93 %) випадків, що значно відрізнялося від показників контрольної групи – відповідно 2 (6,45 %), 1 (3,22 %) та 1 (3,22 %); у поодиноких випадках передчасних пологів була також маткова кровотеча – відповідно 11 (13,41 %) та 6 (9,00 %) випадків.

При важкому стані новонароджених дітей відмічена значно більша частота ургентного кесарева розтину – до 55,22 %. Згідно літературних даних, при кесаревому розтині у новонародженого зростає ризик дефіциту сурфактанту та відповідно розвиток респіраторного дистресу. За умов фізіології в останні тижні вагітності відмічаються зміни гормонального середовища плода і матері, що передують початку спонтанних пологів. При цьому плід готується до переходу від внутрішньоутробного до умов позаутробного існування. [14, 15]

Вищий ризик гіпоксичного ураження організму ПНД, що супроводжується недостатністю систем регуляції та пошкодженням життєво важливих систем органів після народження, зокрема травматизацією в пологах, має дитина, яка внутрішньоутробно розвивалася в умовах плацентарної недостатності. Саме у таких новонароджених значно частіше виникають порушення процесів ранньої неонатальної адаптації. Зокрема, на становлення функції ШКТ несприятливий вплив має внутрішньоутробна та постнатальна гіпоксія. [16, 17]

У патогенезі гіпоксичного ураження, згідно літературних даних, провідну роль відіграє механізм пошкодження стінки спіралеподібних судин, що знижує білковосинтезуючу та гормональну функції плаценти, підвищує функціональну активність тромбоцитів, внаслідок чого виникає гіперкоагуляція в плазмовому ланцюгу гемостазу та порушення у мікроциркуляторному руслі, із розвитком плацентарної недостатності й хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, у найбільш важких випадках спричиняючи його загибель [18, 19, 20, 21]

Узагальнюючи вище зазначене, слід зауважити, що прогнозування порушень адаптації у ПНД з розвитком клінічних форм перинатальної патології потребує своєчасного аналізу стану соматичного здоров'я матері, акушерсько-гінекологічного анамнезу з визначенням комплексу несприятливих антенатальних чинників ризику, при яких зростає ймовірність передчасних пологів. Поєднана дія негативних факторів під час вагітності у матері спричиняє розвиток патологічних змін у плаценті та порушень функцій фетоплацентарного комплексу. Це сприяє розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода, провокує чисельні ускладнення під час пологів. [22] Організм дитини за умов передчасного народження має високий ризик зриву компенсаторних механізмів, що обумовлено морфо-функціональною



незрілістю організму, а також розвитку суттєвих порушень клініко-метаболическої адаптації. Відповідно, своєчасна корекція ускладнень гестаційного періоду та пологів у матері відіграє провідну роль як для попередження передчасних пологів, так і для профілактики розвитку важких форм перинатальної патології у недоношених дітей.

Для узагальнення основних підходів до клінічної діагностики порушень функціонального стану травної системи було проведено порівняльний аналіз основних синдромів та захворювань у дітей в ранньому неонатальному періоді. Антропометричні показники при народженні у дітей з урахуванням створених груп порівняння представлені в табл. 1

Таблиця 1

Антропометричні показники у новонароджених груп спостереження

Показник	Основна група		Контрольна група (n=50)
	підгрупа А (n=67)	підгрупа Б (n=82)	
Маса тіла (г)	1548,82±141,47 <sup>#</sup>	1850,16±289,59 <sup>*</sup>	2364,00±113,67
Довжина тіла (см)	36,84± 1,23 <sup>#</sup>	43,15± 1,63 <sup>*</sup>	45,21± 0,75
Обвід голови(см)	30,42± 1,91 <sup>*</sup>	30,32± 1,07 <sup>*</sup>	31,59± 0,71
Обвід грудної клітки (см)	27,91 ±2,06 <sup>*</sup>	28,79 ±1,23 <sup>*</sup>	30,51 ±1,46

Примітка: \* – вірогідна відмінність показників порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ;

# – вірогідна відмінність показників між підгрупами А і Б,  $p < 0,05$

Характеристика дітей за статевими ознаками відповідно до створених підгруп з урахуванням важкості стану представлена таким чином: підгрупа А: 50 (74,63 %) хлопчиків та 17 (25,37 %) дівчат; підгрупа Б: 42 (51,22 %) хлопчиків та 40 (48,78 %) дівчат; контрольна група: 23 (46,0 %) хлопчиків та 27 (54,0 %) дівчат.

Слід відмітити, що у новонароджених контрольної групи відмічався задовільний перебіг ранньої неонатальної адаптації. Діти перебували спільно з матерями та отримували виключно грудне вигодовування. Відповідно ПНД, які мали прояви порушень адаптації або клінічні ознаки перинатальної патології, знаходи-

лися під цілодобовим спостереженням у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) пологового будинку.

Особливості перинатальної патології у ПНД з урахуванням основного та супутніх діагнозів показав переважання в клінічній картині дихальних розладів різного ступеню тяжкості, що обумовлено гіпоксичним ураженням організму на тлі морфо-функціональної незрілості, а також, у деяких випадках, вродженою патологією легенів. Узагальнена клінічна характеристика хворих з урахуванням створених груп спостереження, представлена в табл. 2.

Таблиця 2

Клінічна характеристика ПНД підгруп порівняння з урахуванням основного та супутніх діагнозів, n (%)

Показник	Основна група	
	підгрупа А (n=67)	підгрупа Б (n=82)
Асфіксія важка	13 (19,40)	-
Асфіксія помірною	23 (34,33) <sup>*</sup>	14 (17,07)
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	67 (100)	82(100)
Респіраторний дистрес-синдром:		
важкого ступеня	29 (43,28)	-
помірного ступеня	27 (40,30) <sup>*</sup>	11 (13,41)
легкого ступеня	11 (16,42) <sup>*</sup>	47 (57,31)
Первинні ателектази легень	23 (34,38)	-
Вроджена пневмонія	7 (10,45)	-
Хвороба гіалінових мембран	24 (35,82)	-
Морфо-функціональна незрілість	11 (16,42)	-
Мала вага до гестаційного віку	13 (19,40)	-
СПОН з ураженням:		
центральної нервової системи	9 (28,12)	-
серцево-судинної системи	3 (9,37)	-
дихальної системи	9 (28,12)	-
Геморагічний синдром	1 (3,12)	-
Анемічний синдром	1 (3,12)	-
ДВЗ-синдром	4 (12,48)	-
Антенатальне ураження плоду		

Примітка: \* – вірогідна відмінність показників порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ;

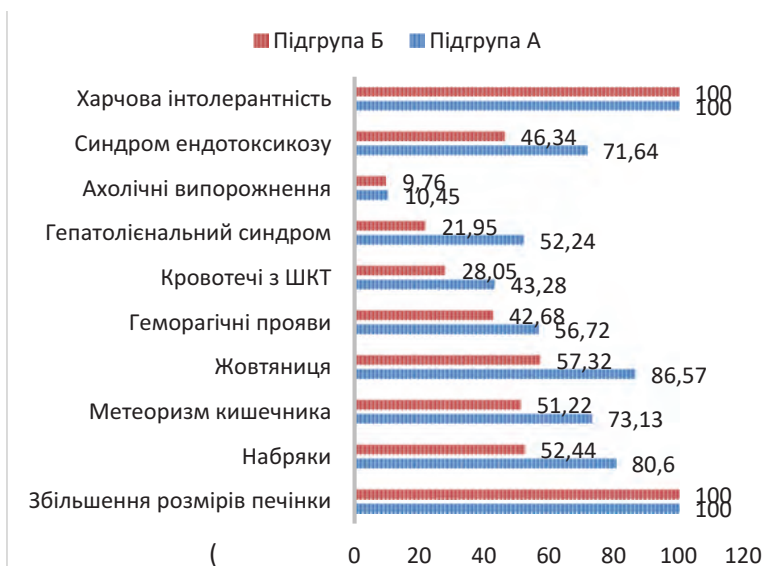
# – вірогідна відмінність показників між підгрупами А і Б,  $p < 0,05$

Результати спостереження показали, що майже половина дітей мали клінічні ознаки поліорганного пошкодження, що потребувало комплексних заходів терапевтичного втручання в умовах ВІТН при збереженні основних положень лікувально-охоронного режиму. Метою невідкладної терапії є підтримка основних функцій життєзабезпечення організму, зокрема, адекватного газообміну, нормалізація гемодинаміки та об'єму циркулюючої крові, стабілізація та підтримка артеріального тиску, інфузійна терапія для покриття патологічних втрат рідини та фізіологічних потреб; проведення часткового або повного парентерального харчування, антибактеріальна терапія тощо.

Вельми важливим є повноцінне забезпечення організму новонародженого основними харчовими інгредієнтами, що є досить проблематичним за наявності порушень харчової толерантності. [17, 23] Прояви харчової інтолерантності є типовими в комплексі ознак клінічної дизадаптації у ПНД за умов перинатальної патології. Їх вираженість та тривалість залежить від важкості гіпоксичного запалення та ступеня морфо-функціональної

незрілості організму при народженні. Значну роль при цьому відіграє також реалізація постнатальних факторів ризику, несприятлива дія яких не виключена під час неонатального періоду. Певну роль відіграє також використання медикаментозних засобів, зокрема антибактеріальної терапії, що має негативний вплив на формування фізіологічної мікрофлори та резистентності організму.

Порушення функціонального стану травної системи у ПНД пояснюються, з одного боку, незрілістю організму, з іншого боку, можуть бути ознаками перинатального ураження центральної нервової системи. [24, 25] Клінічні прояви перинатальної патології, яка розвивається внаслідок гіпоксичного ураження організму, як правило супроводжуються синдромом вегето-вісцеральної дисфункції, одним з ознак якого є порушення харчової толерантності або повна інтолерантність до ентерального харчування. Перелік клінічні прояви, які підтверджують наявність дисфункції системи травлення у новонароджених створених груп спостереження, з урахуванням важкості стану, представлений на рис. 1.



**Рис. 1. Клінічні прояви порушень функціонального стану травної системи у ПНД при перинатальній патології.**

Результати спостереження новонароджених показали, що основними клінічними симптомами, які найчастіше зустрічаються в клінічній картині важкої перинатальної патології і супроводжуються харчовою інтолерантністю, є: збільшення розмірів печінки більше фізіологічної норми (100,0 %) та гепатолієнальний синдром (52,24 %), жовтяниця (86,57 %), набряки (80,6 %), синдром ендотоксикозу (71,64 %), метеоризм кишечника (73,13 %) та геморагічні прояви (56,27 %), зокрема кровотечі з ШКТ (43,68 %).

Аналіз результатів дослідження копрофільтрату у ПНД, які мали клінічні ознаки порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи, показав певні відмінності значень порівняно з показниками контрольної групи. Було відзначено вірогідне підвищення фекального кальпротектину – відповідно  $409,46 \pm 19,31$  та  $217,24 \pm 10,86$   $\mu\text{g/g}$  при нормі в контролі  $64,74 \pm 3,11$   $\mu\text{g/g}$ ,  $p < 0,0001$ ; альбуміну – відпо-

відно  $40,26 \pm 3,01$  та  $25,13 \pm 1,26$   $\mu\text{g/g}$  при нормі в контролі  $11,28 \pm 0,90$   $\mu\text{g/g}$ ,  $p < 0,0001$ ;  $\alpha$ -1-антитрипсину –  $478,44 \pm 25,77$  та  $384,27 \pm 19,21$   $\mu\text{g/g}$  при нормі в контролі  $241,15 \pm 18,90$   $\mu\text{g/g}$ ,  $p < 0,0001$ ; а також фекальної еластази 1 – відповідно  $270,68 \pm 18,04$  та  $256,27 \pm 12,72$   $\mu\text{g/g}$  при контрольному показнику  $246,98 \pm 16,79$   $\mu\text{g/g}$ ,  $p < 0,0001$ ; при зменшенні рівня PMN еластази – відповідно  $90,45 \pm 5,04$  та  $128,43 \pm 6,45$   $\text{ng/g}$  при показнику контрольної групи  $257,53 \pm 17,30$   $\text{ng/g}$ ,  $p < 0,0001$ .

Враховуючи суттєві відхилення використаних показників від контрольних, а також їх значущість з огляду патофізіологічних механізмів ентеральної дисфункції, було проведено ROC-аналіз для визначення їх чутливості та специфічності. Узагальнюючи результати панелі біомаркерів гастроінтестинальної дисфункції, а також, аналізу ROC-кривих та їх операційних характеристик у ПНД з важкими формами перинатальної патології, окрім вище зазначених клінічних ознак па-

тології, рекомендовано використання у якості додаткових лабораторних критеріїв харчової інтолерантності наступних лабораторних показників копрофільтрату:

- збільшення рівня кальпротектину при пороговому значенні  $> 390,15 \mu\text{g/g}$  (AUC 0,977; 95 % ДІ 0,930-0,996;  $p < 0,0001$ ; ЧТ 98,55 %, 95 % ДІ 92,2-100,0; СП 97,83 %, 95 % ДІ 88,5-99,9);

- зростання рівня альбуміну при пороговому значенні  $> 37,25 \mu\text{g/g}$  (AUC 0,859; 95 % ДІ 0,781-0,917;  $p < 0,0001$ ; ЧТ 80,60 %, 95 % ДІ 69,1-89,2; СП 97,83 %, 95 % ДІ 88,5-99,9);

- підвищення рівня  $\alpha$ -1-антитрипсину при пороговому значенні  $> 452,67 \mu\text{g/g}$  (AUC 0,841; 95 % ДІ 0,761-0,903;  $p < 0,0001$ ; ЧТ 71,64 %, 95 % ДІ 59,3-82,0; СП 84,78 %, 71,1-93,7);

- зниження рівня PMN еластази при пороговому значенні  $< 95,49 \text{ ng/g}$  (AUC 0,805; 95 % ДІ 0,720-0,874,  $p < 0,0001$ ; SN 83,58 %, 95 % ДІ 72,5-91,5; SP 89,13 % 95 % ДІ 76,4-96,4).

Таким чином, для своєчасного прогнозування розвитку порушень функціонального стану травної системи при перинатальній патології у ПНД доцільно проводити ретельний аналіз спектру соматичної патології у матері, у тому числі, гінекологічних захворювань, особливостей перебігу гестаційного періоду з визначенням факторів ризику, а також, при огляді новонародженого звертати увагу на характерний перелік клініко-лабораторних симптомів, патогенез яких за умов гіпоксичного ураження на тлі морфо-функціональної незрілості організму може спричиняти формування харчової інтолерантності в ранньому неонатальному

періоді та бути предиктором розвитку віддалених наслідків дисфункції гастроінтестинальної системи.

## Висновки

1. Ризик розвитку порушень харчової толерантності у ПНД залежить від комплексу факторів, а саме, обтяженого анамнезу матері щодо наявності гастроентерологічних захворювань, реалізації несприятливих факторів під час вагітності та пологів.

2. Оцінка соматичного статусу новонародженого за наявності перинатальної патології повинна проводитися з урахуванням критеріїв порушень функціонального стану окремих систем органів, зокрема системи травлення.

3. Клінічними ознаками поєднаних гастроінтестинальних порушень є: збільшення розмірів печінки більше фізіологічної норми (100,0 %) або гепатолієальний синдром (52,24 %), жовтяниця (86,57 %), набряки (80,6 %), синдром ендотоксикозу (71,64 %), метеоризм кишечника (73,13 %) та геморагічні прояви (56,27 %), зокрема кровотечі з ШКТ (43,68 %).

4. Лабораторними критеріями, які підтверджують наявність важких форм порушень харчової толерантності, за результатами досліджень копрофільтрату є: підвищення рівня кальпротектину  $> 390,15 \mu\text{g/g}$ , альбуміну  $> 37,25 \mu\text{g/g}$ ,  $\alpha$ -1-антитрипсину  $> 452,67 \mu\text{g/g}$  при зниженні рівня PMN еластази  $< 95,49 \text{ ng/g}$ .

Перспективи подальших досліджень. Вивчення основних патофізіологічних механізмів дисфункції гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей при перинатальній патології.

## Література:

1. Міністерство економіки розвитку і торгівлі України. Цілі сталого розвитку: Україна Національна доповідь 2017 [Інтернет]. 2017 [цитовано 2024 Тра 3]. 176 с. Доступно: [https://ukraine.un.org/sites/default/files/2020-06/SDGs\\_NationalReportUA\\_Web\\_1.pdf](https://ukraine.un.org/sites/default/files/2020-06/SDGs_NationalReportUA_Web_1.pdf)
2. Evidence-Based Medicine Group, Neonatologist Society, Chinese Medical Doctor Association. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of feeding intolerance in preterm infants (2020). *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020;22(10):1047-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2008132>
3. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients*. 2015;7(1):423-42. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7010423>
4. 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: <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.016>
5. 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: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642>
6. 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: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1660-y>
7. Cetinkaya M, Koksall N, Ozkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *Am J Crit Care*. 2012;21(5):328-37. DOI: <https://doi.org/10.4037/ajcc2012312>
8. 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*. 2020;38: e2019029. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2019029>
9. Arealo 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*. 2021;8:687056. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.687056>
10. 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 (Basel)*. 2021;11(11):1955. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111955>
11. Волошин КВ, Ковалівська СО, Крутенко НВ, Цюра ОМ, Шлеєнкова ГО. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:22-31. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-02>
12. 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: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0549>
13. 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(2):105-12. DOI: <https://doi.org/10.24953/turkjp.2017.02.001>

14. Demirel N, Unal S, Durukan M, Celik İH, Bas AY. Multi-organ dysfunction in infants with acidosis at birth in the absence of moderate to severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2023;181:105775. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2023.105775>
15. Плеханова ТМ, Степаненко ТІ. Соматичні дисфункції у новонароджених дітей з асфіксією після системної лікувальної гіпотермії. *Перинатологія та педіатрія.* 2019;1(77):63-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.15574/PP.2019.77.63>
16. O'Dea M, Sweetman D, Bonifacio SL, El-Dib M, Austin T, Molloy EJ. Management of Multi Organ Dysfunction in Neonatal Encephalopathy. *Front Pediatr.* 2020;8:239. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00239>
17. Артёмова НС, Коробка ОВ, Похилько ВІ, Цвіренко СМ, Ковальова ОМ. Інтегрована модель предикції розвитку органних дисфункцій у новонароджених з асфіксією та прикладні точки її застосування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2017;7(4):24-30. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.4>
18. 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: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.118>
19. Франчук УЯ, Хміль СВ, Орел ЮМ. Гістологічні аспекти ремоделювання плацентарного комплексу умовах вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2021;25(3):394-7. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-07](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-07)
20. Ulubasoglu H, Findik 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)
21. 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: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.1.13939>
22. 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: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1209655>
23. Белоусова ОЮ, Казарян ЛВ. Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей раннього віку: лікувати, спостерігати чи корегувати? *Здоров'я дитини.* 2020;15(1):24-9. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.1.2020.196754>
24. 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: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.909648>
25. 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: <https://doi.org/10.1038/s41372-023-01665-w>

## ANALYSIS OF ANAMNESTIC DATA AND CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA FOR FOOD INTOLERANCE IN PRETERM INFANTS TAKING INTO ACCOUNT THE SEVERITY OF PERINATAL PATHOLOGY

*Ol. Godovanets*

**Bukovinian State Medical University  
(Chernivtsi, Ukraine)**

### Summary.

Every year, up to 10 % of the total number of children in the world are born before term. Preterm birth is considered to be one of the main factors in the increase of neonatal morbidity and mortality. The morphological and functional immaturity of the body at premature birth is one of the factors in the development of severe metabolic disorders. The negative effect of intrauterine hypoxia causes a violation of the functional state of organ systems, causes the development of multiple organ failure after birth. For the timely detection of these disorders, justification of the necessary preventive and therapeutic measures, the issues of improving diagnostic measures in children in the neonatal period, in order to prevent the development of gastrointestinal pathology in the future are discussed.

**The aim of the study.** To analyze the anamnestic data and clinical and laboratory criteria for disorders of the functional state of the gastrointestinal system in premature infants, considering the severity of the course of perinatal pathology.

**Materials and methods of the study.** The main group of the study consisted of 149 premature infants of gestational age 32-33/6 weeks: subgroup A – newborns with severe forms of perinatal pathology (67 children), subgroup B – children with clinical signs of moderate perinatal pathology (82 children). The comparison group consisted of 50 conditionally healthy children with gestational age of 34-36/6 weeks. Inclusion criteria: gestational age at birth 32-33/6 weeks, manifestations of digestive system dysfunction with the consent of the child's parents. The complex of laboratory methods included the study of the level of albumin,  $\alpha$ -1-antitrypsin, fecal elastase-1, PMN-elastase and calprotectin in coprofiltrate. The studies were conducted in accordance with the provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for the Ethical Principles of Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), the Order of the Ministry of Health of Ukraine No.690 dated 23.09.2009 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No.523 dated 12.07.2012). Approval of the Bioethics Committee of the Bukovinian State Medical University (Protocol No. 2 dated 9.02.2015). Statistical processing of the study results was performed using the software «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, version 10). Comparison of quantitative indicators with normal distribution was performed using Student's t-test ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.001$ ). Qualitative differences between the comparison groups were evaluated using MedCalc software (Statistical Software Package for Biomedical Research, 2023, Version 16.1). The study was performed as part of the research work of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**Results of the study.** The risk of developing food tolerance disorders in IPV depends on a complex of factors, namely, a burdened maternal history of gastroenterological diseases and the implementation of adverse factors during pregnancy and childbirth. Assessment of the newborn's somatic status should be comprehensive, with special attention to clinical and paraclinical criteria for gastrointestinal dysfunction. The clinical signs of combined gastrointestinal disorders are: increase in liver size beyond the physiological norm (100.0 %) or hepatolithiasis (52.24 %), jaundice (86.57 %), edema (80.6 %), endotoxemia syndrome (71.64 %), intestinal flatulence (73.13 %) and



hemorrhagic manifestations (56.27 %), including bleeding from the gastrointestinal tract (43.68 %). The laboratory criteria confirming the presence of severe forms of food intolerance are an increase in the level of calprotectin  $> 390.15 \mu\text{g/g}$ , albumin  $> 37.25 \mu\text{g/g}$ ,  $\alpha$ -1-antitrypsin  $> 452.67 \mu\text{g/g}$  with a decrease in the level of PMN elastase  $< 95.49 \text{ ng/g}$  in the newborn coprofiltrate.

**Conclusions.** The significant risk of disorders of the functional state of the digestive system in conditions of perinatal hypoxia in critical conditions of the newborn period in premature infants requires special attention of practitioners to clarify the characteristics of the somatic history, the course of pregnancy and childbirth of the mother, as well as the nature of postnatal adaptation of the newborn. Such an approach will allow to identify newborns with increased risk of developing gastrointestinal disorders in the acute period of neonatal diseases, as well as long-term consequences, with due regard to the peculiarities of the formation of long-term adaptation processes.

**Key words:** Newborn; Gastrointestinal System; Digestion; Food Intolerance; Clinical and Laboratory Diagnostics.

**Контактна інформація:**

**Годованець Олексій Сергійович** – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

**ResearcherID:** B-1224-2017

**Contact Information:**

**Oleksii Godovanets** – MD, PhD, Associate professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine of the «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

**ResearcherID:** B-1224-2017



Надійшло до редакції 11.07.2024 р.

Підписано до друку 12.09.2024 р.