УДК: 616.33/.34-008-07-039.35-053.32:618.43:612.273.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.6

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

О. С. Годованець

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Частота патології гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей (ПНД) складає від 33,8% до 53,45%. Недоношені діти потребують часу для структурного та функціонального дозрівання системи травлення після народження, внаслідок чого відзначається недостатність повноцінного засвоєння основних харчових інгредієнтів за допомогою ентерального харчування. Важливим є обговорення патофізіологічних механізмів розвитку травної дисфункції у дітей від народження для своєчасної постановки діагнозу, корекції терапевтичних заходів у постнатальному періоді та профілактики розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у подальші роки життя.

Мета. *Провести аналіз клініко-лабораторних маркерів харчової недостатності при перинатальній патології у передчасно народжених дітей для діагностики гастроінтестинальної дисфункції та уточнення патофізіологічних механізмів її розвитку.*

Матеріали і методи. *Загальна кількість новонароджених, які включені до програми дослідження, складала 355 ПНД гестаційним віком від 26-36/6 тижнів, з яких: I групу склали 54 дитини, які мали термін гестації 26-31/6 тижні та тяжкий стан при народженні; II групу – 149 дітей з терміном гестації 32-33/6 тижні, з яких: IIA підгрупа – 67 дітей, які мали з тяжкі форми перинатальної патології, IIБ підгрупа – 82 дитини з перинатальною патологією середнього ступеня тяжкості; III групу – 102 дітей терміном гестації 34-36/6 тижні, з яких: IIIA підгрупа – 41 дитина з клінічними формами тяжкої перинатальної патології, IIIБ підгрупа – 61 дитина з перинатальною патологією середнього ступеня тяжкості; IV групу – 50 умовно здорових новонароджених гестаційного віку 34-36/6 тижнів.*

Комплекс лабораторних досліджень передбачав перелік маркерів сироватки крові, які характеризують функціональний стан гепатобіліарної системи та підшлункової залози, а також показників копрофільтрату, які показують функцію кишківника. Схвалення Комісії з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (Протокол № 2 від 09.02.2015 р.). Статистична обробка результатів здійснювалася на персональному комп'ютері Pentium MMX CPU з використанням пакету програмного забезпечення «Statistica» (StatSoft Inc., Version 13, США), Microsoft Excel (2010), Microsoft Office (2010) та MedCalc Software (Version 16.1). Дослідження проводилося у межах комплексної 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», державний реєстраційний номер 0115U002768; термін виконання 01.2015-12.2019 рр.

Результати дослідження. *Тяжкість стану у ПНД була обумовлена гіпоксичним ураженням організму за умов морфо-функціонально незрілості. Відзначено такі клінічні діагнози, як асфіксія, респіраторний дистрес-синдром, первинні ателектази легень, хвороба гіалінових мембран, синдром поліорганної недостатності з ураженням центральної нервової, дихальної, серцево-судинної, сечовидільної, гастроінтестинальної систем; геморагічний, судомний та анемічний синдроми. Клінічними маркерами харчової недостатності були: залишковий об'єм більше 50%, зригування та/або блювота, збільшення розмірів печінки або гепатолієнальний синдром; метеоризм кишківника, кров у копрофільтраті, ахолічні випорожнення, жовтяниця та синдром ендотоксикозу. Додатковими лабораторними критеріями, які підтверджують наявність харчової дисфункції та характеризують патофізіологічні механізми її формування у новонароджених є: з боку гепатобіліарної системи – підвищення активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази (синдром цитолізу); збільшення рівня лужної фосфатази та загального білірубіну (синдром холестазу); зниження рівня загального білка та зростання рівня холестерину (синдром печінково-клітинної недостатності); з боку підшлункової залози – зниження рівня амілази, ліпази, трипсину та лейцинамінопептидази (зниження екзокринної функції); з боку кишківника – підвищення рівня фекального кальпротектину, альбуміну, α-1-антитрипсину, фекальної еластази-1 та зниження PMN – еластази (місцеве запалення, недостатність ферментативної активності, підвищення проникливості слизової оболонки). Вираженість та частота порушень харчової толерантності корелювала з тяжкістю перинатальної патології та меншим гестаційним віком новонароджених.*

Висновок: *Результати проведених досліджень дозволили обгрунтувати необхідний перелік клініко-лабораторних показників, які можна використовувати для підтвердження харчової недостатності в комплексі ознак перинатальної патології, з визначенням основних складових гепатобіліарної системи, підшлункової залози та кишківника, а також, патофізіологічних механізмів розвитку порушень. Розуміння даного напрямку дисфункції організму дозволяє провести своєчасну корекцію терапевтичних утручань у гострому періоді захворювань, а також спланувати відповідні реабілітаційні заходи та динамічне спостереження за дітьми у подальшому.*

Ключові слова: *недоношені діти, гастроінтестинальна система, травлення, харчова недостатність, клінічні критерії, лабораторна діагностика.*

Вступ

Частота патології системи травлення у передчасно народжених дітей (ПНД) складає від 33,8% до 53,45%. Питання активно обговорюється у сучасних наукових джерелах [1]. Значна увага приділяється обговоренню патофізіологічних механізмів розвитку патології

гастроінтестинальної системи (ГІС) у подальші роки життя. Завдяки удосконаленню напрямків інтенсивної терапії новонароджених за останні роки відзначено покращення показників виживання недоношених, але залишається проблема розвитку довгострокових ускладнень як наслідок пологового стресу, перенесеної анте- та перинатальної гіпоксії [2, 3]. ПНД потребують структурного та функціонального дозрівання ГІС після народження для повноцінного становлення процесів травлення та всмоктування поживних речовин ентеральним шляхом. Важливим фактором є розвиток кишкової моторики, яка включає координацію процесів смоктання й ковтання, підвищення тонусу гастроезофагеального сфінктеру, адекватне спорожнення шлунку та перистальтику кишечника. За даними літератури, у недоношених дітей повний об'єм ентерального харчування (ЕХ) досягається поступово, часто спостерігається гастроезофагеальний рефлюкс, шлункові залишки та запор внаслідок затримки випорожнення шлунку, а також зниженої перистальтики кишківника, що супроводжується метеоризмом і затримкою відходження меконію [4, 5, 6].

Постнатальний стрес, становлення мікробіоти кишківника, раннє застосування антимікробних препаратів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) та інші причини сприяють порушенням перистальтики кишечника та становлення кишково-мозкової вісі [7, 8]. Таким чином, недостатність розвитку основних функцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) обумовлює порушення харчової толерантності у ПНД, що є важливим аспектом надання медичної допомоги у ВІТН – забезпечення організму основними харчовими інгредієнтами для забезпечення його повноцінного функціонування. Науковцями різних країн приділяється значна увага необхідності використання в неонатології та педіатрії узагальнених показників ХН, які базуються на засадах доказової медицини. Тому доцільним є проведення окремих пілотних та у подальшому – багатоцентрових досліджень для обгрунтування узгодженого переліку клініко-лабораторних маркерів для створення відповідних протоколів надання допомоги новонародженим.

Мета дослідження. Провести аналіз клініко-лабораторних маркерів харчової недостатності при перинатальній патології у передчасно народжених дітей для діагностики гастроінтестинальної дисфункції та уточнення патофізіологічних механізмів її розвитку.

Матеріали і методи дослідження

Загальна кількість новонароджених, які включені до програми дослідження, складала 355 ПНД гестаційним віком від 26-36/6 тижнів, з яких: I групу склали 54 дитини, які мали термін гестації 26-31/6 тижні та тяжкий стан при народженні; II групу – 149 дітей з терміном гестації 32-33/6 тижні, з яких: IIA підгрупа – 67 дітей, які мали з тяжкі форми перинатальної патології, IIБ підгрупа – 82 дитини з перинатальною патологією середнього ступеня тяжкості; III групу – 102 дітей терміном гестації 34-36/6 тижні, з яких: IIIA підгрупа – 41 дитина з клінічними формами тяжкої перинатальної патології, IIIБ підгрупа – 61 дитина з перинатальною патологією середнього ступеня тяжкості; IV групу – 50 умовно здорових новонароджених гестаційного віку 34-36/6 тижнів.

Критерії включення передбачали: гестаційний вік при народженні від 26 до 37 тижнів, вагу < 2500 г; наявність клінічних ознак порушень адаптації при народженні, прояви харчової недостатності на першому тижні життя; наявність інформованої згоди батьків на участь дитини у дослідженні. Критеріями виключення відповідно були: гестаційний вік при народженні < 29 тижнів та ≥ 37 тижнів; вага ≥ 2500 г; вроджені вади розвитку, відсутність інформованої згоди батьків на участь дитини у запланованому дослідженні.

Було проведено порівняльний аналіз факторів ризику з боку матерів, зокрема вивчено несприятливі чинники антенатального, перинатальних та постнатального періодів, а також проаналізовано патологічні стани постнатального періоду у новонароджених на основі існуючої документації: обмінних карт вагітних (Ф № 113/0), історій пологів (Ф № 096/0) та історій розвитку новонароджених (Ф № 097/0).

Перелік захворювань раннього неонатального періоду включав клінічні діагнози згідно МКХ X перегляду. Постановка діагнозів проводилася з урахуванням діючих рекомендацій Національного класифікатору України «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я НК 025:2021»: Клас 16. Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (P00-P96). Характер адаптації після народження визначався з урахуванням оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах життя, проводилося динамічне спостереження новонароджених з постановкою клінічного діагнозу на основі стандартного комплексу клініко-лабораторного спостереження згідно діючих клінічних рекомендацій та протоколів. Тяжкість стану у дітей визначали відповідно сукупності клінічних ознак, а також з використанням Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE II). діагноз синдрому поліорганної недостатності (ПОН) виставляли на основі Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD, 2001).

Перелік стандартних лабораторних показників включав: загальний аналіз крові (ЗАК); біохімічний аналіз крові – рівень загального білка (ЗБ), білірубіну та його фракцій; активність аланінамінотрансферази (АлАТ) (КФ 2.6.1.2), аспартатамінотрансферази (АсАТ) (КФ 2.6.1.1), ЛФ (КФ КФ 3.1.3.1), лактатдегідрогенази (ЛДГ) (КФ 1.1.1.27); рівень глюкози, холестерину, тригліцеридів, сечовини, натрію, калію, кальцію, хлоридів. Лабораторні дослідження виконувалися на базі біохімічної лабораторії КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2» Чернівецької міської ради, з використанням напівавтоматичного біохімічного аналізатору Microlab 300 фірми Vital Scientific N. V. (Нідерланди), реактивів фірми ELITech Clinical System (Франція).

У якості додаткових показників сироватки крові, для визначення маркерів функціонального стану ПЗ, досліджувалися показники амілази, ліпази, трипсину та лейцинамінопептидази (ЛАП). Визначення рівня амілази сироватки крові проводилося ензимометричним методом, рівня ліпази – методом колориметрії,

рівня трипсину – методом радіо-імунологічного аналізу, рівня ЛАП – спектрофотометричним методом. Використовувались автоматичні біохімічні аналізатори Accent 200, ADVIA®KC 1800/2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics, США).

Для підтвердження порушень функціонального стану кишківника, поглибленого аналізу процесів травлення та всмоктування їжі, виявлення підвищеної проникливості слизової оболонки, недостатності моторно-евакуаторної функції у дітей визначені наступні маркери копрофільтрату: рівень фекального кальпротектину (ФК), альбуміну, α-1-антитрипсину (A1AT), фекальної еластази-1 (ФЕ-1) та PMN-еластази. Забір копрофільтрату проводився після випорожнення дитини у підгузок з подальшим зберіганням в холодильнику у контейнери. Визначення альбуміну в копрофільтраті проводилося за допомогою ензимзв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на апараті Dynex DSX (USA). Визначення показників ФК, A1AT, PMN-еластази проведено за допомогою ензимзв'язаного імуносорбентного методу (ELISA), реактиви фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина). Визначення рівня еластази в калі проведено за допомогою ензимзв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на апараті Multiscan FC, Thermo Scientific (Фінляндія).

Дослідження виконувалися при дотриманні основних 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.). Проведення досліджень схвалено Комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (Протокол № 2 від 9.02.2015 р.).

Статистична обробка результатів здійснювалася на персональному комп'ютері Pentium MMX CPU з використанням пакету програмного забезпечення «Statistica» (StatSoft Inc., Version 13, США), Microsoft Excel (2010), Microsoft Office (2010) та MedCalc Software (Version 16.1). Статистичний аналіз було проведено з визначенням середньої арифметичної вибірки (M), середньоквадратичного відхилення (S), стандартної похибки (m), з використанням критерію Шапіро-Уілка (нормальний розподіл величин за умов кількості вибірки більше 30, p>0,05). Порівняння кількісних показників у вибірках з нормальним розподілом здійснювалося з використанням t-критерію Стьюдента. Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначалася за методом кутового перетворення Фішера «φ». Для ствердження вірогідності відмінностей враховувалася загальноприйнята величина ймовірності (p) – p<0,05. Статистичні відмінності показників у групах спостереження представлені з урахуванням поправки Бонферроні.

Дослідження проводилося у межах комплексної 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», державний реєстраційний номер 0115U002768; термін виконання 01.2015-12.2019 рр.

Результати та обговорення

Морфо-функціональна незрілість організму при передчасному народженні у дітей є причиною недосконалості процесів травлення, всмоктування, а також, порушень моторики ШКТ, що обумовлює проблеми становлення повноцінного ентерального харчування (ЕХ) [7, 9]. Розвиток тяжких форм перинатальної патології у ПНД, клінічними ознаками яких, поряд з іншим, були порушення функціонального стану ГІС, статистично значимо було пов'язано з наступним факторами: гестаційний вік при народженні ($p_{I: IV}$<0,0001, КСШ 55.03%; 95% ДІ 41.44-66.34; $p_{IIA: IV}$<0.0001, КСШ 59.80%; 95% ДІ 43.20-73,34); мала вага тіла при народженні ($p_{I: IIA}$<0.0001, 461.83±39.25; 95% ДІ 384.11-539.55; $p_{I: IIIA}$<0,.0001, 818.3±53.90; 95% ДІ 711.30-925.36; $p_{IIA: IIIA}$<0.0001, 356.50±56.114, 95% ДІ 245.25-467.75).

Відповідно тяжкий стан у ПНД груп спостереження був обумовлений: синдромом дихальних розладів (СДР) на тлі тяжкої асфіксії ($p_{I: IIA}$<0.0001, КСШ 56.72%; 95% ДІ 43.09±67.90; $p_{I: IIIA}$<0.0001, КСШ 48.78%; 95% ДІ 32.81-63.52); первинними ателектазами легенів ($p_{I: IIA}$<0.0001, КСШ 58.21%; 95% ДІ 39.85-71.61); хворобою гіалінових мембран ($p_{I: IIA}$<0.0001, КСШ 34.55%; 95% ДІ 16.74-49.34); синдромом поліорганної недостатності (СПОН) при наявності ураження центральної нервової системи (ЦНС) ($p_{I: IIA}$<0.0001, КСШ 56.64%; 95% ДІ 43.01-67.83; $p_{I: IIIA}$<0.0001, КСШ 85,37%; 95% ДІ 70.05-93.12; $p_{IIA: IIIA}$ = 0.0021, КСШ 28.73%; 95% ДІ 10.96-42.94); ДС ($p_{I: IIA}$<0.0001, КСШ 71.88%; 58.41-81.23; $p_{I: IIIA}$ <0.0001, КСШ 73.17%; 95% ДІ 56.67-84.30); ССС ($p_{I: IIA}$= 0.0044, КСШ 20.26%; 95% ДІ 6.21-34.35); СВС ($p_{I: IIA}$ = 0.0178, КСШ 20.20%; 95% ДІ 3.51-35.84; $p_{I: IIIA}$ = 0.0084, КСШ 25.52%; 95% ДІ 6.77-41.28); геморагічного синдрому ($p_{I: IIA}$<0.0001, КСШ 28.36%; 95% ДІ 15.31-41.81; $p_{I: IIIA}$ = 0.0044, КСШ 24.16%; 95% ДІ 7.93-38.26); анемічного синдрому ($p_{I: IIA}$ = 0.0001, КСШ 24.66%; 95% ДІ 12.14-37.96; $p_{I: IIIA}$ = 0.0122, КСШ 20.46%; 95% ДІ 4.65-34.42); судомного синдрому ($p_{I: IIA}$= 0.0518, КСШ 15.06%; 95% ДІ 0,10-30,05); ДВЗ-синдрому ($p_{I: IIIA}$ = 0.0069, КСШ 21.05%; 95% ДІ 6.12-34.53).

Серед новонароджених, які мали середню тяжкість стану, вірогідно більше дітей ІІБ підгрупи, порівняно з ІІІБ групою, мали клінічні прояви асфіксії, що супроводжувалося СДР помірного та легкого ступеня – відповідно 11 (13.41%) та 47 (57.31), а також, субепендимальний крововилив (СЕК) І ст. – 20 (24.39%) випадків. Порушення адаптації у новонароджених ІІІБ підгрупи були обумовлені переважно дихальними розладами легкого ступеня – 16 (26.22%) випадків. Ризик реалізації внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) у дітей ІІБ та ІІІБ підгруп становив відповідно 20 (24.39%) та 13 (21.31%).

За даними літератури, до рекомендованого переліку клінічних ознак травної дисфункції у ПНД відносяться

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

наступні: збільшення залишкового об'єму шлунку, блювання, здуття живота та домішки крові у випорожненнях [10]. Проведений аналіз опублікованих джерел наукової літератури зазначає певні розбіжності щодо переліку ознак ХН у новонароджених дітей. Результати багатоцентрового рандомізованого дослідження (2002 р.) показали, що колір шлункових залишків у недоношених немовлят не завжди є підтвердженням ХН [11]. Відзначається, що у дітей з дуже низькою вагою при народженні жовтий або зелений колір залишкового об'єму шлунку не завжди можна використовувати як орієнтир діагностики ХН, а також, що вимірювання обводу живота для діагностики ХН є недоцільним. Деякі опубліковані дані стверджують, що ознаки харчової інтолерантності у ПНД проявляються збільшенням загального об'єму шлунку (ЗОШ) більше 50% від попереднього об'єму годування, що супроводжується блювотою та/або здуттям живота, а також, виявленням домішків крові у випорожненнях [12].

Результатами проведених нами досліджень показали, що у ПНД відзначено більший перелік клінічних ознак ХН, що підтверджують наявність дисфункції ГІС, які потребують уваги лікарів. У тому числі, діагностичними критеріями травної дисфункції при перинатальній патології, які підтвердили вірогідну значущість з урахуванням частоти їх виявлення, є наступні: залишковий об'єм більше 50% – 305 (100,00%) випадків; зригування та/або блювота – 186 (60,98%) випадків; збільшення розмірів печінки більше фізіологічної норми для даного вікового періоду – 305 (100,00%) або гепатолієнальний синдром – 122 (40,00%); метеоризм кишечника – 190 (62,30%) випадків; домішки крові у копрофільтраті – 102 (33,44%) або ахолічні випорожнення – 28 (9,51%) випадків; жовтяниця – 173 (56,72%) та синдром ендотоксикозу – 171 (56,07%) випадків.

Статистичний аналіз з урахуванням створених груп порівняння підтвердив значно більшу частоту клінічних ознак травної дисфункції у ПНД при більш тяжкому стані у постнатальному періоді, при цьому виявлено певні відмінності з урахуванням гестаційного віку при народженні. Порівняння частоти випадків зригування/блювоти підтверджувало вірогідно більшу частоту у дітей ІІА порівняно з ІІБ підгрупою ($p_{ІІА: ІІБ}$ = 0,0065; КСШ 22,32%; 95% ДІ 6,33-36,63), а також, ІІІА порівняно з ІІІБ підгрупою ($p_{ІІІА: ІІІБ}$ = 0,0017; КСШ 31,59%; 95% ДІ 11,88-48,20); збільшення розмірів печінки порівняно з фізіологічною нормою частіше виявлялось при тяжкому стані новонароджених – відповідно до 100,00% випадків у новонароджених ІІА та ІІІА підгруп у порівнянні з виявленою частотою у ІІБ та ІІІБ підгрупах ($p_{ІІА: ІІБ}$ < 0,0001; КСШ 43,90%; 95% ДІ 32,32-54,70; $p_{ІІІА: ІІІБ}$ < 0,0001; КСШ 62,3%; 95% ДІ 47,11-73,38); гепатолієнальний синдром також виявлявся у значно більшому відсотку випадків у новонароджених, які мали тяжкий стан, порівняно з тими, стан яких розцінювався як середньої тяжкості ($p_{ІІА: ІІБ}$ < 0,0001; КСШ 37,61%; 95% ДІ 22,67-50,62; $p_{ІІІА: ІІІБ}$ = 0,0002; КСШ 30,04%; 95% ДІ 13,68-45,99); клінічні прояви метеоризму кишечника вірогідно частіше були у дітей ІІА та ІІІА підгруп у порівнянні з ІІБ та ІІІБ підгрупами ($p_{ІІА: ІІБ}$ = 0,0015; КСШ 26,01%; 95% ДІ 0,08-40,01; $p_{ІІІА: ІІІБ}$ = 0,0001; КСШ 37,87%; 95% ДІ 18,50-53,87); при тяжкому стані порівняно частіше в новонароджених виявлялися домішки крові у копрофільтраті ($p_{ІІА: ІІБ}$ < 0,0001; КСШ 34,74%; 95% ДІ 20,96-47,41; $p_{ІІІА: ІІІБ}$ = 0,0002; КСШ 28,41%; 95% ДІ 13,30-44,05); частота жовтяниці була у більшому відсотку випадків у ПНД з тяжкими формами перинатальної патології ($p_{ІІА: ІІБ}$ = 0,0001; КСШ 29,25%; 95% ДІ 14,89-41,70).

Лабораторним підтвердженням порушень функціонального стану ГБС, які дозволяють певною мірою пояснити патогенетичні механізми розвитку ХН при гіпоксичному ураженні у недоношених є наступні показники сироватки крові з урахуванням визначеного рівня порогових значень: зниження рівня загального білка ≤ 51,30 г/л (AUC 0,722 при <0,0001; ЧТ 66,20%, СП 72,92%); підвищення рівня загального білірубіну > 385,40 мкмоль/л (AUC 1,000 при <0,0001; ЧТ 100,00%, СП 100,00%); збільшення рівня холестерину > 2,90 ммоль/л (AUC 1,000 при <0,0001; ЧТ 100,00%, СП 100,00%); збільшення активності АлАТ > 12,0 Од/л (AUC 0,707 при = 0,0022; ЧТ 63,38%, СП 85,42%); підвищення активності АсАТ > 42,0 Од/л (AUC 0,980 при <0,0001; ЧТ 94,37%, СП 100,00%); підвищення активності ЛДГ >795,2 (AUC 1,000 при <0,0001; ЧТ 100,00%, СП 100,00%) та зростання активності ЛФ > 82,45 (AUC 1,000 при <0,0001; ЧТ 100,00%, СП 100,00%).

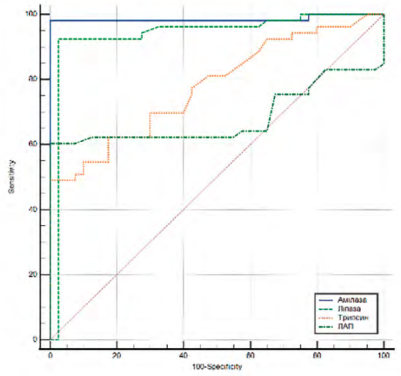
Результати ROC-аналізу досліджених показників біохімічного спектру крові, які характеризують основні патофізіологічні синдроми дисфункції ГБС, представлені на діаграмі 1.

До переліку лабораторних показників сироватки крові, які свідчать про недостатність екзокринної функції ПЗ, враховуючи рівень порогових значень, входять: зниження активності амілази ≤9,0 Од/л (AUC 0,786 при <0,0003; ЧТ 100,00%, СП 78,57%); зниження активності ліпази ≤18,7 Од/л (AUC 0,786 при = 0,0055; ЧТ 94,12%, СП 75,00%); зменшення активності ЛАП ≤ 42,9 Од/л (AUC 0,685 при = 0,0022; ЧТ 60,78%, СП 100,00%) та підвищення рівня трипсину > 398,0 мкг/л (AUC 0,795 при < 0,0001; ЧТ 50,00%, СП 100,00%).

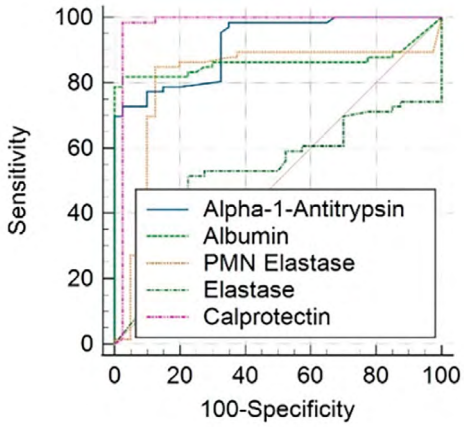
Узагальнені результати ROC-аналізу, які характеризують показники екзокринної функції ПЗ у ПНД представлено на діаграмі 2.

До переліку показників, які характеризують функціональний стан кишківника за наявності ознак ХН у ПНД, приймаючи до уваги рівень порогових значень у копрофільтраті, входять: підвищення рівня ФК > 390,15 μg/g (AUC 0,977 при p < 0,0001; ЧТ 98,55%, СП 97,83%); підвищення рівня альбуміну > 37,25 μg/g (AUC 0,859 при p <0.0001; ЧТ 80,60%, СП 97,83%); підвищення рівня А1АТ > 452,67 μg/g (AUC 0,841 при p <0,0001; ЧТ 71,64%, СП 84,78%) при зниженні рівня PMN-еластази < 95,49 ng/g (AUC 0.805 при p < 0.0001; ЧТ 83,58%, СП 89,13%).

Результати ROC-аналізу досліджених показників копрофільтрату за наявності ХН у ПНД представлено на діаграмі 3.



Діаграма 2. Порівняння ROC-кривих маркерів екзокринної активності ПЗ за наявності ХН при перинатальній патології у ПНД.



Діаграма 3. Аналіз ROC-кривих показників копрофільтрату за наявності ХН при перинатальній патології у ПНД.

Для визначення клінічної значущості досліджених маркерів гастроінтестинальних порушень при перинатальній патології у ПНД, враховуючи важливість уточнення поєднаного характеру розвитку ХН за участю ГБС, ПЗ та кишківника, було проведено багатофакторний кореляційний аналіз. Отримана математична формула, яка дозволяє підтвердити наявність характерних порушень ГІС у новонароджених з імовірністю 70,00% представлена двома основними факторами, найбільшу вагу серед яких має F_1:

$$Y_{st} = (0{,}98 \cdot F_1) + (0{,}03 \cdot F_2)$$

I фактор (r = 0,98) – включає перелік наступних лабораторних показників з урахуванням їх максимальної значущості для підтвердження ознак ХН при перинатальній патології:

- щодо порушень функціонального стану ГБС – активність ферментів АсАТ (r=0,81), ЛДГ (r=0,90) та ЛФ (r=0,92); рівень загального білірубіну (r=0,93) та холестерину (r=0,91);
- ферментативної активності ПЗ – показник рівня амілази (r= – 0,79) та трипсину (r= 0,52);
- функції кишківника – рівень А1АТ (r=0,62), альбуміну (r=0,64) та ФК (r=0,74).

II фактор (r=0,03) – поєднує показники ПЗ та кишківника, а саме рівень ліпази (r=0,72), ФЕ-1 (r= – 0,55) та PMN-еластази (r= – 0,61).

Враховуючи рекомендації до трактовки результатів за формулою, висновок щодо наявності або відсутності ХН у конкретному клінічному випадку проводиться з урахуванням вектору отриманої кінцевої величини: результат у межах «-1<Y_{st}<+1» розцінюється як підтвердження гастроінтестинальних порушень середньої тяжкості; при результаті «Y_{st} <+1» діагностуються тяжкі форми дисфункції ГІС; при «Y_{st} > –1» визначається відсутність лабораторного підтвердження порушень травної системи.

Таким чином, результати дослідження підтвердили необхідність проведення комплексного обстеження новонароджених за наявності ознак харчової інтолерантності, які включають як клінічні маркери, так і перелік додаткових лабораторних досліджень. Детальний аналіз біохімічного спектру крові є важливою складовою моніторингу функціонального стану ГБС. Виявлення підвищених показників АлАТ, АсАТ та ЛДГ засвідчує синдром цитолізу, що вимагає ретельної оцінки ступеня пошкодження гепатоцитів [14, 15]; зростання рівня ЛФ та загального білірубіну (особливо прямої фракції) є ключовими маркерами холестазу, який у ПНД зазвичай асоціюється з парентеральним харчуванням (ПХ), але не виключає наявність інфекції або вроджених порушень метаболізму [16, 17, 18]. Зменшення рівня загального білка говорить про порушення синтетичної функції печінки та не виключає ймовірність його підви-

щеного розпаду. Потребує досліджень для уточнення та відповідного пояснення збільшення рівня холестерину в контексті комплексних метаболічних порушень в організмі ПНД за умов гіпоксичного запалення.

Огляд літератури свідчить, що екзокринна функція ПЗ у ПНД також має незрілість, що сприяє подальшому росту та розвитку дитини після народження. Хоча зменшення показника ФЕ-1 свідчить про зниження екзокринної функції ПЗ, доцільність корекції з використанням ферментативних препаратів на сьогодні не має достатньої доказової бази у новонароджених [19, 20] Однак, повноцінне харчування повинно бути забезпечено як кількісно, так і якісно, з урахуванням максимально ефективного засвоєння основних харчових інгредієнтів. Тому обговорення можливостей використання індивідуалізованих схем ферментативної терапії у випадку підтвердженої функціональної недостатності ПЗ у ПНД є одним з найважливіших напрямків для проведення подальших наукових досліджень.

При проведенні ЕХ у ПНД відзначається знижена активність процесів травлення та всмоктування важливих харчових речовин у кишківнику, подовжений час випорожнення шлунку та недостатність перистальтики. Це визначає також обмеження щодо використання у даної категорії пацієнтів пероральних лікувальних засобів [21, 22, 23, 24, 25].

Таким чином, результати проведених досліджень дозволили визначити необхідний перелік клініколабораторних показників, які можна використовувати для підтвердження ХН в комплексі ознак перинатальної патології, з визначенням основних складових ГБС, ПЗ та кишківника, а також, патофізіологічних механізмів розвитку порушень. Розуміння даного напрямку дисфункції організму дозволяє провести своєчасну корекцію терапевтичних утручань у гострому періоді захворювань, а також спланувати відповідні реабілітаційні заходи та динамічне спостереження за дітьми у подальшому.

Висновки

1. Клінічними ознаками ХН у ПНД є: зригування та/або блювоти, гепатолієнального синдрому, метеоризму кишківника, домішків крові у копрофільтраті або ахолчних випорожнень, жовтяниці та синдрому ендотоксикозу.

2. Додатковими лабораторними критеріями сироватки крові, які підтверджують наявність в комплексі гастроінтестинальної дисфункції у новонароджених:

- порушень функціонального стану ГБС – підвищення рівня АлАТ, АсАТ, ЛДГ(синдром цитолізу); збільшення рівня ЛФ та загального білірубіну (синдром холестазу); зниження рівня загального білка, зростання рівня холестерину (синдром печінково-клітинної недостатності);
- недостатності екзокринної функції ПЗ – зниження рівня амілази, ліпази, трипсину та ЛАП;
- порушень кишківника – підвищення рівня ФК, альбуміну, А1АТ, ФЕ-1 та зниження PMN – еластази.

3. Частота та вираженість проявів ХН мають пряму кореляційну залежність з гестаційним віком новонароджених та тяжкістю перебігу перинатальної патології.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на вивчення можливостей терапевтичної корекції харчової недостатності у новонароджених з урахуванням визначених патофізіологічних механізмів її розвитку.

Джерело фінансування: Дослідження виконано за власні кошти.

Література:

1. 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 PMID: 36705703.

2. 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 Jul;43(7):797-804. DOI: https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.016

3. Chen, Y., Zhang, W., Wang, Y., & Li, L. Value of abdominal ultrasound in the diagnosis and staging of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Journal of Clinical Ultrasound, 2022; 50(2): 221-228. DOI: https://doi.org/10.1002/jcu.23126

4. Bertino E, Cavallarin L, Cresi F, et al. A novel donkey milk-derived human milk fortifier in feeding preterm infants: a randomized controlled trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(1):116-123. DOI: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002168

5. Brown JV, Embleton ND, Harding JE, et al. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(5): CD000343. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD000343

6. Cai C, Zhang Z, Morales M, Wang Y, Khafipour E, Friel J. Feeding practice influences gut microbiome composition in very low birth weight preterm infants and the association with oxidative stress: A prospective cohort study. Free Radic Biol Med. 2019;142:146-54. DOI: https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.007

7. Bresesti I, Salvatore S, Valetti G, Baj A, Giaroni C, Agosti M. The Microbiota-Gut Axis in Premature Infants: Physio-Pathological Implications. Cells. 2022 Jan 22;11(3):379. DOI: https://doi.org/10.3390/cells11030379

8. Brooks B, Duhaime E, Tang H, Miller L, Young JC, Schmidt H, et al. The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms. Microbiome. 2018;6(1):146. DOI: https://doi.org/10.1186/s40168-018-0493-5

9. Backhed F, Roswall J, Rivera-Cabrera F, Ståhlman P, Borén T, Andersson AF, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell Host Microbe. 2015;17(5):690-703. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004

10. Weeks CL, Marino LV, Johnson MJ. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in preterm infants. Clin Nutr. 2021 Nov;40(11):5576-86. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.09.010 PMID: 34656954

11. Li F., Ma J., Geng S. et al. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. PLoS One. 2015;10(3): e0119574. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119574 PMID: 25742018 PMCID: PMC4351193

12. Costa S, Maggio L, Alighieri G, et al. Tolerance of preterm formula versus pasteurized donor human milk in very preterm infants: a randomized non-inferiority trial. Ital J Pediatr. 2018;44(1):96. DOI: https://doi.org/10.1186/s13052-018-0532-7 PMID: 30115086 PMCID: PMC6097280

13. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, Harms K, Buzek T, Penke M, Händel N, Körner A, Baumann U, Kiess W, Flemming G. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ-glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. Hepatology. 2018 Oct;68(4):1319-1330. DOI: https://doi.org/10.1002/hep.29542.

14. Godovanets OS, Babintseva AH. Clinical features of gastrointestinal functional disorders in preterm infants: an analytical study. Inter Collegas 2025; 12(1):30-8. DOI: https://doi.org/10.35339/ic.2025.12.1.gbo

15. Godovanets O, Nechytaylo Yu. Comparative characteristics of clinical and laboratory markers of nutrition in premature children taking into account gestational age at birth. East Ukr Med J. 2025;13(2):526-535. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(2):526-535

16. Di Giorgio A, Bartolini E, Calvo PL, Cananzi M, Cirillo F, Della Corte C, et al. Diagnostic Approach to Acute Liver Failure in Children: A Position Paper by the SIGENP Liver Disease Working Group. Dig Liver Dis. 2021 May;53(5):545-57. DOI: https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.004

17. Годованець О. Аналіз анамнестичних даних та клініко-лабораторних критеріїв харчової інтолерантності у передчасно народжених дітей з урахуванням важкості перебігу перинатальної патології. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024; 14(4(54):40-7. DOI: https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.6

18. Makris K, Mousa C, Cavalier E. Alkaline Phosphatases: Biochemistry, Functions, and Measurement. Calcif Tissue Int. 2023 Feb;112(2):233-242 DOI: https://doi.org/10.1007/s00223-022-01048-x.

19. Jenkinson A, Aladangady N, Wellmann S, Eaton S, Buhrer 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

20. 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: https://doi.org/10.3390/nu13020550 PMID: 33567518

21. Kosek M., Haque R., Lima A. 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):390-396. DOI: https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0549 PMID: 23185075 PMCID: PMC3583335

22. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6(6): CD002971. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD002971.pub4

23. Rigo J., Hascoët J. M., Picaud J. C. 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):527-533. DOI: 10.1111/apa.14981 PMID: 31435957 PMCID: PMC7028100

24. Godovanets O S. Diagnostic value of laboratory markers of enteric dysfunction in preterm infants. Wiadomości Lekarskie. 2024;77(11):2154-2160. DOI: https://doi.org/10.36740/WLek/197086 PMID: 39715110

25. Koninckx C.R., Donat E., Benninga M. A. 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):617-640. DOI: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003046 PMID: 33716293

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR GASTROINTESTINAL DYSFUNCTION IN PREMATURE INFANTS

O. Godovanets

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

The frequency of gastrointestinal system pathology in premature infants (PI) ranges from 33.8% to 53.45%. Premature babies need time for the structural and functional maturation of the digestive system after birth, resulting in insufficient absorption of essential nutrients through enteral feeding. It is important to discuss the pathophysiological mechanisms of digestive dysfunction in children from birth for timely diagnosis, correction of therapeutic measures in the postnatal period, and prevention of functional gastrointestinal disorders in later life.

Objective. To analyse clinical and laboratory markers of nutritional deficiency in perinatal pathology in premature infants for the diagnosis of gastrointestinal dysfunction and to clarify the pathophysiological mechanisms of its development.

Materials and methods. The total number of newborns included in the study programme was 355 PNDs with a gestational age of 26-36/6 weeks, of which: Group I consisted of 54 children with a gestational age of 26-31/6 weeks and severe condition at birth; Group II consisted of 149 children with a gestational age of 32-33/6 weeks, of which: Subgroup IIA consisted of 67 children with severe forms of perinatal pathology, Subgroup IIB consisted of 82 children with moderate perinatal pathology; Group III consisted of 102 children with a gestational age of 34-36/6 weeks, of which: Subgroup III A – 41 children with clinical forms of severe perinatal pathology, Subgroup III B – 61 children with moderate perinatal pathology; Group IV – 50 conditionally healthy newborns with a gestational age of 34-36/6 weeks. The complex of laboratory tests included a list of blood serum markers that characterise the functional state of the hepatobiliary system and pancreas, as well as coprofilter indicators that show intestinal function. Approved by the Bioethics Committee of Bukovinian State Medical University (Minutes No. 2 of 09.02.2015). Statistical processing of the results was performed on a Pentium MMX CPU personal computer using the Statistica software package (StatSoft Inc., Version 13, USA), Microsoft Excel (2010), Microsoft Office (2010) and MedCalc Software (Version 16.1). The study was conducted as part of the comprehensive research work of the Department of Paediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the BSMU on the topic: 'Improvement of forecasting, diagnosis and treatment of perinatal pathology in newborns and young children, optimisation of follow-up observation and rehabilitation schemes', state registration number 0115U002768; term of implementation 01.2015-12.2019.

Results. The severity of the condition in PND was due to hypoxic damage to the body under conditions of morpho-functional immaturity. The following clinical diagnoses were noted: asphyxia, respiratory distress syndrome, primary pulmonary atelectasis,

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

hyaline membrane disease, multiple organ failure syndrome with damage to the central nervous, respiratory, cardiovascular, urinary, and gastrointestinal systems; haemorrhagic, convulsive, and anaemic syndromes. Clinical markers of nutritional deficiency were: residual volume greater than 50%, regurgitation and/or vomiting, enlarged liver or hepatolienal syndrome; intestinal flatulence, blood in the coprofilter, acholic stools, jaundice, and endotoxicosis syndrome. Additional laboratory criteria confirming the presence of nutritional dysfunction and characterising the pathophysiological mechanisms of its formation in newborns are: on the part of the hepatobiliary system – increased levels of AlAT, AsAT, LDH (cytolysis syndrome); increased levels of LF and total bilirubin (cholestasis syndrome); decreased total protein levels, increased cholesterol levels (hepatic cell failure syndrome); on the part of the pancreas – decreased levels of amylase, lipase, trypsin and LAP (decreased exocrine function); intestinal disorders – increased levels of FC, albumin, A1AT, FE-1 and decreased PMN-elastase (local inflammation, insufficient enzyme activity, increased mucosal permeability). The severity and frequency of food tolerance disorders correlated with the severity of perinatal pathology and lower gestational age of newborns.

Conclusion: The results of the studies allowed us to substantiate the necessary list of clinical and laboratory indicators that can be used to confirm nutritional deficiency in a complex of signs of perinatal pathology, with the determination of the main components of hepatobiliary system, pancreas and the intestine, as well as the pathophysiological mechanisms of the development of disorders. Understanding this area of organ dysfunction allows for timely correction of therapeutic interventions in the acute phase of diseases, as well as planning appropriate rehabilitation measures and dynamic monitoring of children in the future.

Keywords: Premature Infants, Gastrointestinal System, Digestion, Nutritional Deficiency, Clinical Criteria, Laboratory Diagnostics.

Контактна інформація:
Годованець Олексій Сергійович – кандидат медичних наук, доцент, 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
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58170685700
Researcher ID: https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1224-2017

Contact information:
Oleksii Godovanets – MD, PhD, Associate professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-1474-7642
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58170685700
Researcher ID: https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1224-2017

CC BY

Надійшло до редакції 12.04.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.