

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Чорнопищук Наталія Петрівна

УДК: 616.348-002-053.32-07

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕКРОТИЧНОГО
ЕНТЕРОКОЛІТУ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

14.01.10 –педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____ Н.П.Чорнопищук

Науковий керівник: Яблонь Ольга Степанівна, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2019

АНОТАЦІЯ

Чорнопищук Н. П. Клініко-діагностичні особливості некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія (22 Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2019.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2019.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики некротичного ентероколіту (НЕК) у передчасно народжених дітей шляхом визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), та виявлення факторів ризику виникнення і летального наслідку НЕК.

Дизайн дослідження був розроблений, виходячи з поставленої мети та завдань з використанням системного підходу та комплексу клінічних, імунологічних, біохімічних, бактеріологічного, інструментальних та гістологічного досліджень. У дослідження залучено 70 передчасно народжених дітей з НЕК та 25 дітей без НЕК, які сформували групу контролю. В залежності від важкості НЕК дітей основної групи було поділено на три групи. У I групу ввійшло 27 дітей з НЕК I стадії., у II групу – 35 дітей з НЕК II стадії, у III групу – 8 дітей з НЕК III стадії.

Діти III та II груп мали достовірно менший термін гестації при народженні, ніж діти контрольної групи ($p < 0,05$). Середня маса тіла при народженні у дітей III групи була достовірно меншою ($(908,6 \pm 73,7)$ г), ніж у дітей контрольної групи ($(1368,8 \pm 55,9)$ г) та дітей з I та II груп ($(1277,8 \pm 77,1)$ г та $(1180,6 \pm 66,0)$ г відповідно) ($p < 0,05$).

Аналіз стану здоров'я, перебігу вагітності і пологів у матерів дітей, залучених у дослідження показав, що виникнення НЕК асоціюється з екстрагенітальними захворювання матері, інфекційними захворювання

матері під час вагітності, ускладненою вагітністю, катетеризацією пупкової вени у дітей, оцінкою за шкалою Апгар на 1 хв життя дітей ≤ 6 балів, пізнішим початок годування дитини (≥ 12 год. від народження) та відсутністю грудного молока в харчуванні дитини з 1 доби життя.

Найчастіше НЕК III стадії виникав у пацієнтів з внутрішньоутробною інфекцією – у 87,5 %, що достовірно частіше призводило до виникнення НЕК III стадії, ніж НЕК I стадії ($\chi^2=3,902$; $p<0,05$). Гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС зустрічалось однаково часто у дітей усіх груп.

Серед неспецифічних симптомів, які були виявлені при огляді у дітей з НЕК III стадії, достовірно частіше спостерігалися у порівнянні з дітьми з НЕК I стадії – позитивний симптом “білої плями” у 7 дітей (87,5 %) ($\chi^2=3,902$; $p<0,05$) та тромбоцитопенія у 6 дітей (75,0 %) ($\chi^2=13,187$; $p<0,001$).

Серед абдомінальних проявів, які були виявлені при огляді у дітей з НЕК III стадії, достовірно частіше спостерігалися у порівнянні з дітьми з НЕК I стадії – збільшення живота в об’ємі ($\chi^2=9,794$; $p=0,002$), стаз по шлунковому зонду ($\chi^2=6,128$; $p=0,014$), відсутня перистальтика ($\chi^2=15,991$; $p<0,001$), контурування петель кишки на передній черевній стінці ($\chi^2=13,034$; $p<0,001$), помірний набряк черевної стінки ($\chi^2=15,242$; $p<0,001$) та кров у випорожненнях ($\chi^2=13,187$; $p<0,001$), у порівнянні з дітьми з НЕК II стадії – збільшення живота ($\chi^2=5,265$; $p=0,022$), відсутня перистальтика ($\chi^2=6,008$; $p=0,015$) та кров у випорожненнях ($\chi^2=4,435$; $p=0,036$).

Аналіз особливостей вигодовування показав, що діти з НЕК III та II стадії починали ентеральне харчування пізніше – на $(3,6 \pm 0,6)$ та на $(2,7 \pm 0,3)$ добу життя, ніж діти з контрольної групи – на $(1,2 \pm 0,1)$ добу життя та діти I групи – на $(1,4 \pm 0,1)$ добу життя ($p<0,01$). На грудному вигодовуванні перебувало в 5 разів менше дітей з III групи – 1 (12,5 %) дитина, ніж з контрольної групи – 16 дітей (64,0 %) ($\chi^2=5,402$; $p=0,021$) та з I групи – 18 дітей (66,7 %) ($\chi^2=8,784$; $p=0,004$). Грудне молоко було присутнє у

вигодовуванні дитини на 7 та 14 добу достовірно рідше у дітей з НЕК II та III стадії (в 2 та 3 рази відповідно), ніж у дітей контрольної групи та дітей з НЕК I стадії ($p < 0,05$).

За отриманими результатами загального аналізу крові було встановлено, що у дітей I, II та III груп рівень гемоглобіну був достовірно нижчим, ніж у дітей контрольної групи в 1,3, 1,5 та 1,9 разів відповідно ($p < 0,01$). Рівень лейкоцитів у дітей I, II та III груп був достовірно вищим за рівень лейкоцитів дітей з контрольної групи ($p < 0,01$). Оцінка показників лейкоцитарної формули показала, що вміст моноцитів був достовірно нижчим у дітей III групи ($(5,3 \pm 1,1) \%$), ніж у дітей контрольної групи ($(8,0 \pm 0,7) \%$) ($p < 0,05$). Кількість тромбоцитів була достовірно меншою у дітей II та III груп в 1,6 та 2 рази, ніж у дітей контрольної групи та в 1,4 та 1,8 разів відповідно, ніж у дітей I групи ($p < 0,05$).

При рентгенологічному дослідження органів черевної порожнини достовірно частіше було виявлено у дітей з НЕК III стадії набряк стінки кишки (100,0 %) ($\chi^2 = 7,778$; $p = 0,006$), пневматоз кишки (87,5 %) ($\chi^2 = 20,725$; $p < 0,001$), газ у ворітній вені (25,0 %) ($\chi^2 = 7,159$; $p = 0,008$) та наявність горизонтальних рівнів (25,0 %) ($\chi^2 = 7,159$; $p = 0,008$), ніж у дітей з НЕК I стадії, а такі симптоми як набряк стінки кишки ($\chi^2 = 4,745$; $p = 0,03$) та газ у ворітній вені ($\chi^2 = 9,177$; $p = 0,003$) достовірно частіше були виявленні у дітей з НЕК III стадії, ніж з II стадії.

При проведенні УЗД органів черевної порожнини достовірно частіше було виявлено у дітей з НЕК III стадії, ніж з НЕК I стадії пневматоз кишки (62,5 %) ($\chi^2 = 11,707$; $p < 0,001$), роздуті петлі кишок (75,0 %) ($\chi^2 = 5,293$; $p = 0,022$) та пухирці газу у ворітній вені чи її гілках (25,0 %) ($\chi^2 = 7,159$; $p = 0,008$). Наявність випоту у черевну порожнину була виявлена у половини дітей III групи (50,0 %), що діагностувалося достовірно частіше, ніж у дітей II групи – у 4 дітей (11,4 %) ($\chi^2 = 6,397$; $p = 0,012$) та I групи – у 1 дитини (3,7 %) ($\chi^2 = 10,802$; $p = 0,002$).

Передчасно народженим дітям з НЕК визначався вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), на 7-10 добу життя. У всіх дітей, залучених у дослідження, відмічалось підвищення вмісту I-FABP в сироватці крові. Так, вміст I-FABP у сироватці крові дітей у I групі склав 831,0 [582-974] пг/мл, в II групі - 1037,0 [862-1846] пг/мл, в III групі – 1856,5 [1627-2756] пг/мл, що достовірно перевищувало значення вмісту I-FABP у сироватці крові дітей контрольної групи в 3, 4 та 7 разів - 269,0 [226-346] пг/мл ($p < 0,01$).

Проведений кореляційний аналіз встановив сильний негативний зв'язок між рівнем I-FABP та вмістом тромбоцитів у сироватці крові ($r = -0,51$, $p < 0,01$), а також масою тіла ($r = -0,51$, $p < 0,01$). Негативний кореляційний зв'язок помірної сили був виявлений між рівнем I-FABP у сироватці крові та терміном гестації ($r = -0,48$, $p < 0,01$), а також кількістю моноцитів у лейкоцитарній формулі ($r = -0,4$, $p < 0,01$). Позитивний кореляційний зв'язок помірної сили був виявлений між рівнем I-FABP у сироватці крові та підвищеним рівнем СРБ ($r = 0,34$, $p < 0,01$), а також початком ентерального харчування у цих дітей ($r = 0,42$, $p < 0,01$).

Діагностична цінність вмісту I-FABP в сироватці крові дітей, у яких виник НЕК, визначена за допомогою ROC-аналізу. Показано, що вміст I-FABP $\geq 727,5$ пг/мл в сироватці крові дозволяє діагностувати НЕК, а показник I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл дозволяє ідентифікувати НЕК III стадії з високою чутливістю та специфічністю. Площа (AUC) під ROC-кривою становить більше 0,8 в обох випадках, що говорить про високу діагностичну цінність моделі.

При статистичному розрахунку відношення шансів (OR) та χ^2 Пірсона у передчасно народжених дітей з НЕК виникнення летального наслідку асоціювалося з чоловічою статтю ($\chi^2 = 7,679$; $p = 0,006$; OR = 4,615; 95 % CI: 1,511–14,097), запальними змінами в плаценті ($\chi^2 = 10,501$; $p = 0,002$; OR = 6,139; 95 % CI: 1,950–19,329), інфекційними захворюваннями матері під час вагітності ($\chi^2 = 7,182$; $p = 0,008$; OR = 4,675; 95 % CI: 1,439–15,193), переливанням еритроцитів у дітей в анамнезі ($\chi^2 = 8,557$; $p = 0,004$; OR = 8,262;

95 % CI: 1,709–39,925), тромбоцитопенією ($\chi^2=4,866$; $p=0,028$; OR=4,320; 95 % CI: 1,104–16,902) та розвитком поліорганної недостатності ($\chi^2=17,578$; $p<0,001$; OR=12,364; 95 % CI: 3,415–44,768).

Встановленні певні відмінності при гістологічному дослідженні стінки кишки у передчасно народжених дітей з різними стадіями НЕК в залежності від причини виникнення захворювання – інфекції чи гіпоксії. Наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації підслизової оболонки свідчить про перенесену перинатальну гіпоксію і її провідну роль в танатогенезі захворювання, тоді як поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна інфільтрація асоціюється з перинатальною інфекцією.

Таким чином, отримані нами дані вказують на те, що діагностика НЕК у передчасно народжених дітей є складною. Традиційні критерії клінічної та параклінічної діагностики не дозволяють завчасно запідозрити НЕК та застосувати превентивні технології. Визначення у якості діагностичного критерію вмісту I-FABP у сироватці крові дозволить диференціювати дітей, перебіг НЕК у яких матиме несприятливий перебіг, на ранніх стадіях з високою чутливістю та специфічністю та дозволить попередити негативні наслідки захворювання.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. Вперше встановлено, що вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP) у сироватці крові є раннім маркером НЕК та його важкості. Вміст I-FABP у сироватці крові дітей з НЕК I, II та III стадії (I, II та III груп) достовірно перевищувало значення вмісту I-FABP у дітей контрольної групи в 3, 4 та 7 разів ($p<0,01$).

Доведено наявність зв'язку між вмістом I-FABP у сироватці крові та масою тіла ($r=-0,51$, $p<0,01$), терміном гестації ($r=-0,48$, $p<0,01$), вмістом тромбоцитів у сироватці крові ($r=-0,51$, $p<0,01$), кількістю моноцитів у лейкоцитарній формулі ($r=-0,4$, $p<0,01$), підвищеним рівнем СРБ ($r=0,34$, $p<0,01$), а також між рівнем I-FABP та початком ентерального харчування у цих дітей ($r=0,42$, $p<0,01$).

Вперше встановлено, що спосіб діагностики некротичного ентероколіту шляхом визначення рівня I-FABP в сироватці крові $\geq 727,50$ пг/мл, дозволяє ідентифікувати НЕК у передчасно народжених дітей з чутливістю 73,6 % та специфічністю 72,2 %.

Доповнено наукові дані щодо особливостей вигодовування передчасно народжених дітей та його впливу на розвиток НЕК. Також доповнено наукові дані щодо ризиків виникнення летальних наслідків у дітей з некротичним ентероколітом.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що на підставі одержаних результатів запропоновано удосконалення способу діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей шляхом визначення вмісту I-FABP у сироватці крові, що дозволить підвищити достовірність та точність діагностики некротичного ентероколіту.

Ключові слова: некротичний ентероколіт; передчасно народжені діти; діагностика; білок, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP).

Список публікацій здобувача:

1. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных: тактика ведения, результаты лечения, проблемы и способы их решения / П. С. Русак, И. В. Смирнова, В. П. Васьковская, Н. П. Русак. *Хирургия. Восточная Европа*. 2016. Т. V. № 3. С.318-326. *(Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, аналіз даних, підготовка до друку)*.

2. Визначення маркерів розвитку некротизуючого ентероколіту в умовах перинатального центру / П. С. Русак, С. П. Лапоног, Ю. Р. Вайсберг та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI. № 3 (21). С. 19-24. *(Дисертантом особисто проведений аналіз даних, узагальнення висновків, статистичну обробку даних)*.

3. Особливості перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, О. А. Моравська та ін. *Biomedical and Biosocial Antropology*. 2017. № 2 (29). С. 136-140.

(Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, проведений збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).

4. Русак Н. П. Вплив вигодовування на важкість перебігу некротичного ентероколіту у недоношених новонароджених. *Современная педиатрия*. 2018. №3(91). С.33-37. *(Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, формулювання мети дослідження, проведений збір матеріалу, аналіз даних, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків).*

5. Яблонь О. С., Русак Н. П. Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т. VIII. № 2 (28). С. 52-57. *(Дисертантом особисто проведений аналіз даних, статистичну обробку, узагальнення висновків та підготовка до друку).*

6. Yablon O., Rusak N. Peculiarities of the course and diagnostics of necrotizing enterocolitis in premature born children. *Journal of Education, Health and Sport*. ISSN 2391-8306. 2018. Vol. 8, № 7. P. 580-588. eISSN 2391-8306. DOI <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/index>. *(Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, проведений збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку).*

7. Русак П. С., Русак Н. П. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных: тактика ведения, результаты лечения. *Сборник тезисов XVIII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»* (Россия, Москва, 17-19 февраля, 2017). Москва, 2017. С. 449. *(Дисертантом особисто сформульована мета дослідження, проведений збір матеріалу, аналіз даних).*

8. Особливості клінічного перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, С. О. Русак та ін. *Матеріали 1-ї Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих»* (Вінниця, 5-6 жовтня, 2017). Вінниця, 2017. С. 116-117.

(Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, проведений збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).

9. Проблемні питання діагностики та лікування виразково-некротичного ентероколіту у дітей / П. С. Русак, Н. П. Русак, О. І. Хохлов. *Хірургія дитячого віку*. 2017. № 4(57). С. 142-143. *(Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, аналіз даних, підготовка до друку).*

10. Особливості діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, Д. П. Сергета та ін. *Матеріали 2-ї Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Актуальні питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важкохворих»* (Вінниця, 11-12 жовтня. 2018). Вінниця, 2018. С. 103-104. *(Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, аналіз даних, узагальнення висновків).*

11. Yablon O., Rusak N. Course of necrotizing enterocolitis in children born prematurely and features of their feeding. *Standardy Medyczne – Problemy Chirurgii Dziecięcej. Матеріали конференції «II Polsko-Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej»* (Люблін, 12-13 жовтня. 2018). Польща, Люблін, 2018. С. 80. *(Дисертантом особисто проведений аналіз даних, статистичну обробку матеріалів, узагальнення висновків та підготовка до друку).*

12. Патент № 131451, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, С. О. Русак, А. П. Коноплицька; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова і автори. - № у 201808666; дата подання 13.08.2018; опубліковано 10.01.2019, бюл. № 1. *(Дисертантом особисто проведений підбір літературних джерел, аналіз прототипів та аналогів патенту, проведений збір та статистичну обробку даних).*

ABSTRACT

Chornopysychuk N. P. Clinical and Diagnostic Features of Necrotizing Enterocolitis of Prematurely Born Infants. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for a Candidate's Degree of Medical Science (PhD) (doctor of philosophy) in specialty 14.01.10 - pediatrics (22 Health). – National Pirogov Memorial Medical University, MHP of Ukraine, Vinnytsya, 2019.

National Pirogov Memorial Medical University, MHP of Ukraine, Vinnytsya, 2019.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of the diagnosis of necrotizing enterocolitis (NEC) in premature infants by determining the content of the intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP), and identifying the risk factors of the onset and the lethal effect of NEC.

Study design was developed based on the goals and objectives using a systematic approach and a set of clinical, immunological, biochemical, bacteriological, histological and instrumental studies. The study involved 70 premature infants with NEC and 25 infants without NEC who formed a control group. Depending on the severity of NEC, the children of the main group were divided into three groups. The I group included 27 infants with NEC of the first stage, in the II group - 35 infants with NEC of the second stage, in the third group - 8 infants with NEC of the third stage.

Infants of the III and II groups had a significantly lower gestational age at birth than infants of the control group ($p < 0.05$). The average body weight at birth in infants of the III group was significantly lower ((908.6 ± 73.7) g) than in the control group ((1368.8 ± 55.9) g) and in infants from groups I and II ((1277.8 ± 77.1) g and (1180.6 ± 66.0) g respectively) ($p < 0.05$).

Analysis of the health status, the course of pregnancy and labor of the mothers of children involved in the study showed that among the risk factors for the occurrence of NEC, the leading role belongs to the extragenital mother's disease, infectious mother's disease during pregnancy, complicated pregnancy,

catheterization of umbilical vein in children, Apgar score for 1 min of children's life ≤ 6 points, late infant feeding (≥ 12 hours; from birth) and absence of breast milk from 1 day of child's life.

Most often, NEC of the III stage arose in patients with intrauterine infection - 87.5 %, which significantly led to the development of NEC III stage than the NEC of the I stages ($\chi^2=3.902$; $p<0,05$). Hypoxic-ischemic encephalopathy was found equally frequently in infants of all groups.

Among the nonspecific symptoms that were found during the examination in infants with NEC of III stage, it was significantly more frequent a positive symptom of "white spot" in 7 infants (87.5 %) ($\chi^2=3.902$; $p<0,05$) and thrombocytopenia in 6 infants, compared to infants of the first group (75.0 %) ($\chi^2=13.187$; $p<0,001$).

Among the abdominal manifestations that were found during the examination in children with NEC Stage III, than in children with NEC of the I stage – a significant abdominal distension ($\chi^2 = 9.794$; $p = 0.002$), stasis through the gastric probe ($\chi^2 = 6,128$; $p = 0.014$), absence of peristalsis ($\chi^2 = 15,991$; $p <0.001$), contouring of the intestinal loops on the anterior abdominal wall ($\chi^2 = 13.034$; $p <0.001$), moderate abdominal edema ($\chi^2 = 15.242$; $p <0.001$) and blood in feces ($\chi^2 = 13,187$; $p <0.001$), than in children with NEC of the II stage – a significant abdominal distension ($\chi^2 = 5.265$; $p = 0.022$), absence of peristalsis ($\chi^2 = 6.008$; $p = 0.015$) and blood in feces ($\chi^2 = 4,435$; $p = 0.036$).

The analysis of feeding showed that infants from NEC III and II stages began enteral feeding later - by ($3,6 \pm 0,6$) and ($2,7 \pm 0,3$) days of life than the infants from the control group - by ($1,2 \pm 0,1$) day of life and infants of the 1st group – (1.4 ± 0.1) days of life ($p <0.01$). Breastfeeding was 5 times less than the infants of group III than from the control group – 16 children (64.0%) ($\chi^2 = 5.402$; $p = 0.021$) and the I group - 18 children (66.7%) ($\chi^2 = 8.784$; $p = 0.004$). Breast milk present in breastfeeding at 7 and 14 days was significantly lower in infants with NEC II and III stages (2 and 3 times respectively) than in the control group and infants with NEC stage I ($p <0.05$).

On the basis of the results of the general blood test, it was found that in infants I, II and III group, the hemoglobin level was significantly lower than in the control group infants in 1,3, 1,5 and 1,9 times, respectively ($p < 0,01$). The level of leukocytes in infants of groups I, II and III was significantly higher than the level of leukocytes in the control group ($p < 0,01$). Evaluation of indicators of leukocyte formula showed that the content of monocytes was significantly lower in infants of the III group ($(5.3 \pm 1.1) \%$) than in the control group ($(8.0 \pm 0.7) \%$) ($p < 0,05$). The number of platelets was significantly lower in infants of II and III groups in 1.6 and 2 times than in the control group and in 1.4 and 1.8 times, respectively, than in infants of group I ($p < 0,05$).

During the X-ray examination of the abdominal organs, the following signs were found to be significantly more common in infants with NEC III stage: bowel wall edema (100.0 %) ($\chi^2 = 7.778$; $p = 0.006$), pneumatosis intestinalis (87.5 %) ($\chi^2 = 20.725$; $p < 0.001$) and portal venous gas (25.0 %) ($\chi^2 = 7,159$; $p = 0.008$) and the presence of horizontal levels (25.0%) ($\chi^2 = 7,159$; $p = 0.008$) than in infants of I group and such symptoms as bowel wall edema ($\chi^2 = 4.745$; $p = 0.03$) and gas in the portal vein ($\chi^2 = 9.177$; $p = 0.003$) were significantly more common in children with NEC stage III than in stage II.

In the ultrasound of the abdominal cavity, the following signs were found to be significantly more common in infants with NEC III stage than in infants with NEC I stage : pneumatosis intestinalis (62.5%) ($\chi^2 = 11.707$; $p < 0.001$), inflamed bowel loops (75.0%) ($\chi^2 = 5.293$; $p = 0.022$) and gas bubbles in the portal vein or its branches (25.0%) ($\chi^2 = 7.159$; $p = 0.008$). The presence of effusion was detected in half of the infants of the III group, which was diagnosed significantly more often than in infants of the II group - in 4 infants (11.4%) ($\chi^2 = 6.339$; $p = 0.012$) and I groups - in 1 infants (3.7%) ($\chi^2 = 10.802$; $p = 0.002$).

Prematurely born infants with NEC determined the content of the intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) on 7-10 days of life. All infants involved in the study showed an increase in the serum I-FABP content. Thus, the I-FABP content in the blood serum of infants in the I group was 831.0 [582-974] pg / ml, in the 2nd

group - 1037.0 [862-1846] pg / ml, in group II - 1856.5 [1627-2756] pg / ml, which significantly exceeded the value of I-FABP content in the serum of infants in the control group at 3, 4 and 7 times - 269.0 [226-346] pg / ml ($p < 0.01$).

The correlation analysis showed a strong negative correlation between I-FABP level and platelet count in serum ($r = -0.51$, $p < 0.01$) and body weight ($r = -0.51$, $p < 0.01$). Negative correlation of moderate strength was detected between serum I-FABP level and gestational age ($r = -0.48$, $p < 0.01$), as well as the number of monocytes in the leukocyte formula ($r = -0.4$, $p < 0, 01$). A positive correlation of moderate strength was detected between serum I-FABP levels and elevated CRP ($r = 0.34$, $p < 0.01$), as well as the onset of enteral nutrition in these infants ($r = 0.42$, $p < 0, 01$).

The diagnostic value of the I-FABP content in the blood serum of infants why had NEC was determined by ROC analysis. It has been shown that I-FABP ≥ 727.5 pg / ml in serum allows the diagnosis of NEC, and the I-FABP level ≥ 1484.0 pg / ml allows the identification of NEC III stages with high sensitivity and specificity. The area (AUC) under the ROC curve is more than 0.8 in both cases, indicating a high diagnostic value of the model.

In the statistical calculation of the odds ratio (OR) and χ^2 of Pearson in premature infants with NEC, the occurrence of a lethal outcome was associated with male sex ($\chi^2=7.679$; $p=0.006$; OR=4.615); inflammatory changes in the placenta ($\chi^2=10.501$; $p=0.002$; OR=6.198), maternal infectious diseases during pregnancy ($\chi^2=7.182$; $p=0.008$; OR=4.6775), red blood cell transfusion in children ($\chi^2=8.557$; $p=0.004$; OR=8.262), thrombocytopenia ($\chi^2=4,866$; $p=0,028$; OR=4,320), the development of multiple organ dysfunction ($\chi^2=17.578$; $p<0.001$; OR=12,364).

The establishment of certain differences in the histological examination of the gut wall in prematurely born infants with different stages of the NEC, depending on the cause of the disease - infection or hypoxia. The presence of lymphohistiocytic infiltration of the submucosal membrane suggests postponed perinatal hypoxia and its leading role in the tanatogenesis of the disease, while

polymorphic-cell segmental neutrophil infiltration is associated with perinatal infection.

Thus, the data obtained by us indicate that the diagnosis of NEC in premature infants is difficult. Traditional criteria for clinical and paraclinical diagnostics do not allow to suspect NEC in advance and apply preventive technologies. Determination as a diagnostic criteria of serum I-FABP content will allow differentiation of infants with catastrophic course of NEC in the early stages with high sensitivity and specificity and will allow to prevent lethality.

Scientific novelty of the obtained research results. It was first established that the content of fatty acids binding protein (I-FABP) in serum is an early marker of NEC and its severity. The level of I-FABP in blood serum of infants with NEC I, II and III stages (groups I, II and III) significantly exceeded the values of I-FABP in infants in the control group at 3, 4 and 7 times ($p < 0.01$).

The presence of a link between the content of I-FABP in serum and body weight ($r = -0,51$, $p < 0,01$), gestational age ($r = -0,48$, $p < 0,01$), platelet content in the serum of blood ($r = -0.51$, $p < 0.01$), the number of monocytes in the leukocyte formula ($r = -0.4$, $p < 0.01$), elevated CRP ($r = 0.34$, $p < 0.01$), as well as between the level of I-FABP and the onset of enteral nutrition in these infants ($r = 0.42$, $p < 0.01$).

It was first established that the method for diagnosing necrotizing enterocolitis by determining I-FABP levels in serum $\geq 727,50$ pg / ml, allows the identification of preterm infants with NEC (sensitivity of 73.6 % and a specificity of 72.2 %).

Scientific data on the peculiarities of feeding of prematurely born infants and its influence on the development of NEC. Scientific data on the risk of mortality in infants with NEC has also been supplemented.

The practical significance of the results obtained is based on the proposed improvement of the diagnosis of necrotizing enterocolitis of premature infants by determining the content of I-FABP in blood serum, which will increase the accuracy and precision of the diagnosis of necrotizing enterocolitis.

Key words: necrotizing enterocolitis; premature infants; diagnosis; intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА І ПРОФІЛАКТИКА НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1 Особливості етіології та патогенезу некротичного ентероколіту.....	28
1.2 Клініка та сучасний підхід до діагностики некротичного ентероколіту у дітей, сучасні маркери захворювання.....	32
1.3 Превентивні технології розвитку некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей.....	40
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Загальна організація дослідження.....	47
2.2 Клінічна характеристика пацієнтів.....	49
2.3 Методи дослідження.....	53
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ	
3.1 Вплив перинатальних факторів на формування некротичного ентероколіту.....	58
3.2 Особливості клінічних проявів некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей.....	65
3.3 Особливості вигодовування передчасно народжених дітей.....	73
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ БІЛКА, ЩО ЗВ'ЯЗУЄ ЖИРНІ КИСЛОТИ (I-FABP), У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З НЕК ТА ІНШИХ ДІАГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ	
4.1 Особливості лабораторних, біохімічних, бактеріологічних та інструментальних результатів дослідження у передчасно народжених дітей з НЕК.....	83

4.2 Вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), в сироватці крові передчасно народжених дітей, хворих на некротичний ентероколіт.....	94
РОЗДІЛ 5 КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕК У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ, ЩО ПОМЕРЛИ	
5.1 Характеристика передчасно народжених дітей з НЕК, що померли.....	101
5.2 Гістологічні зміни в стінці кишки у дітей з НЕК в залежності від важкості захворювання.....	114
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	124
ВИСНОВКИ.....	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	141
ДОДАТКИ.....	158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЛД – бронхолегенева дисплазія

ВАІТН – відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених

ВОДКЛ – Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня

ВНН – відділення для недоношених новонароджених

ВУІ – внутрішньоутробна інфекція

ВШК – внутрішньошлуночковий крововилив

ГПН ЦНС – гіпоксично–ішемічне пошкодження центральної нервової системи

ДММТ – дуже мала маса тіла

ДВЗ-синдром – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання

ЖОДКЛ – Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня

НММТ – надзвичайно мала маса тіла

НСГ – нейросонографія

НЕК – некротичний ентероколіт

ПВЛ – перивентрикулярна лейкомаляція

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ППХ – повне парентеральне харчування

РДС – респіраторний дистрес–синдром

СРБ – С-реактивний білок

УЗД – ультразвукова діагностика

ЦНС – центральна нервова система

ШВЛ – штучна вентиляція легень

СРАР – спонтанне дихання під постійним позитивним тиском на видиху

I-FABP – білок, що зв’язує жирні кислоти, кишкова форма

ВСТУП

Актуальність теми. Частота НЕК у передчасно народжених дітей істотно не змінилась за останні 20 років, незважаючи на досягнення в області інтенсивної терапії новонароджених. В світі НЕК виявляють у 0,3 – 2,4 % усіх новонароджених, діагноз підтверджується у 4 – 13 %, причому 70 – 90 % з них є діти з масою тіла при народженні < 1500 г [123]. В Україні НЕК діагностувався у 0,32 % новонароджених у 2016 році та у 0,36 % - у 2017 році [10]. Смертність від НЕК коливається в межах від 20 до 25% у дітей з НЕК II стадією та сягає майже 100 % у дітей з поширеним і повним некрозом кишечника [102].

Згідно даних літератури, етіологія та патогенез НЕК не є недостатньо вивченим. Основними чинниками ризику розвитку НЕК є ішемія кишечника, реперфузія та інфекція (гіпоксія, ацидоз, гіпотензія, дія вільних кисневих радикалів) [102]. Додатковими (фоновими) чинниками розвитку захворювання вважають: незрілість дитини (< 32 тиж вагітності; < 1500 г); незрілість травного тракту; зниження вісцерального кровотоку; затримка колонізації кишечника після народження; поліцитемію; штучне годування, агресивне ентеральне харчування; хірургічні втручання; інфекційні захворювання; гіпоальбумінемію; катетеризацію пупкової артерії; метаболічні порушення; патологічну бактеріальну колонізацію (*Clostridium perfringens/butiricum/ difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*); середовище відділення інтенсивної терапії (ризик інфікування патогенною флорою) [10, 20, 50].

Основу сучасної моделі НЕК недоношених складають три фактори: імунний дефіцит у дітей, народжених до 30 тижнів; модель розвитку вроджених імунних реакцій; критичний стрес [80]. Імунний дефіцит недоношених пояснює розповсюдженість та тяжкість НЕК у недоношених з дуже малою масою тіла (ДММТ), ефективність профілактичних стратегій з використанням грудного молока (модуляція імунної системи через грудне

молоко) [80]. Gordon P. та співавтори (2017) пропонують виділяти кілька варіантів захворювання: НЕК, пов'язаний із трансфузією еритроцитів, з відомим бактеріальним патогеном, з відомим вірусним патогеном, з відомим серйозним гіпоксичним та / або ішемічним захворюванням, з недавнім культуро-негативним статусом, з холодним стресом, НЕК, що виникає у братів і сестер в тій самій генетичній родині, НЕК після хірургічного лікування спонтанної кишкової перфорації, пов'язаний з гастрошизом, з критичною вродженою вадою серця та НЕК, що асоціюється з комерційним продуктом харчування [39, 80].

Тож, незважаючи на тривалу історію вивчення НЕК, на теперішній час багато діагностичних питань залишаються невирішеними, іноді ми навіть не впевнені, чи дійсно дитина страждає на НЕК [11, 127].

Для ефективного тестування клінічних втручань необхідні вибірккові, чутливі та об'єктивні критерії (клінічні, біохімічні, візуалізаційні) або біомаркери для виявлення новонароджених, які мають найбільший ризик [47, 164].

Нещодавно було запропоноване альтернативне визначення НЕК, яке назвали правилом "Два з трьох" [48, 80]. Згідно цього визначення діагноз НЕК недоношених гестаційний вік яких менше 36 тижнів при народженні може бути поставлений в тому випадку, коли діти мають здуття живота, ознаки кишкової непрохідності та / або кров в калі і вони відповідають принаймні двом критеріям з нижче приведених: пневматоз та / або портальний газ, виявлені за допомогою ультразвукового або абдомінального рентгенівського дослідження (учасники конференції висловили думку про те, що ультразвукове виявлення пневматозу та портального повітря вважається альтернативою радіографічним виявленням); постійне зниження тромбоцитів (<150000 3 дні); постконцептуальний вік після початку захворювання більше узгоджується з НЕК, ніж з спонтанною кишковою перфорацією.

Стверджують, що біомаркери (маркери запалення, кишкової дисфункції, гематологічні зміни), можуть заповнити прогалини знань та

забезпечити більшу точність у визначенні відповідних ознак клінічного захворювання [51, 76].

Існує нагальна потреба в ідентифікації нових біомаркерів, придатних для ранньої діагностики НЕК, що надасть можливість раннього втручання. НЕК характеризується руйнуванням слизового шару і трансмуральним некрозом кишкової стінки, тому є важливим пошук неінвазивного тесту, який буде відображати вищезазначені зміни, перш ніж це буде видно на рентгенограмі [139]. Оскільки НЕК характеризується втратою цілісності стінки кишки, білок, що зв'язує жирні кислоти (Intestinal fatty acid binding protein I-FABP), є одним з найбільш перспективних біомаркерів [140]. FABP - це невеликі (приблизно 15 кДа) цитоплазматичні білки, що володіють високою тканинною специфічністю. Інтестинальний FABP (I-FABP) розташований в ентероцитах тонкої кишки. Дані білки беруть участь у транспортуванні полярних ліпідів, таких як жирні кислоти з просвіту тонкої кишки. I-FABP досліджували, як міру пошкодження ентероцитів та як можливий ранній біомаркер НЕК [93, 95].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державний реєстраційний № 0115U007075).

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей шляхом визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), та виявити фактори ризику виникнення та летального наслідку некротичного ентероколіту.

Завдання дослідження:

1. Дослідити перинатальні чинники ризику виникнення некротичного ентероколіту та важкості його перебігу у передчасно народжених дітей.
2. Встановити клінічні особливості перебігу некротичного ентероколіту в залежності від важкості захворювання у дітей, що народилися передчасно.

3. Вивчити вплив характеру вигодовування на подальший перебіг некротичного ентероколіту різного ступеню важкості у передчасно народжених дітей.

4. Дослідити діагностичну цінність вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у сироватці крові передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом.

5. Встановити чинники ризику, що асоціюються з летальним наслідком при некротичному ентероколіті.

Об'єкт дослідження – некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей.

Предмет дослідження – чинники ризику виникнення некротичного ентероколіту, клінічні та параклінічні показники (лабораторні, інструментальні, мікробіологічні, імуноферментні), вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP) у сироватці крові, гістологічні особливості.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, гістологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що вміст білка, котрий зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у сироватці крові передчасно народжених дітей є раннім маркером НЕК та його важкості. У всіх дітей з некротичним ентероколітом, залучених у дослідження, відмічалось підвищення вмісту I-FABP в сироватці крові. Так, вміст I-FABP у сироватці крові дітей з НЕК I стадії склав 831,0 [582-974] пг/мл, у дітей з НЕК II стадії – 1037,0 [862-1846] пг/мл, у дітей з НЕК III стадії – 1856,5 [1627-2756] пг/мл, що достовірно перевищувало значення вмісту I-FABP у сироватці крові дітей без НЕК (контрольна група) – 269,0 [226-346] пг/мл ($p < 0,01$).

Доведено наявність взаємозв'язку між вмістом I-FABP у сироватці крові та масою тіла ($r = -0,51$, $p < 0,01$), терміном гестації ($r = -0,48$, $p < 0,01$), вмістом тромбоцитів у сироватці крові ($r = -0,51$, $p < 0,01$), кількістю моноцитів

у лейкоцитарній формулі ($r=-0,4$, $p<0,01$), підвищеним рівнем СРБ ($r=0,34$, $p<0,01$) та початком ентерального харчування у цих дітей ($r=0,42$, $p<0,01$).

Вперше встановлено, що спосіб діагностики некротичного ентероколіту шляхом визначення рівня I-FABP в сироватці крові $\geq 727,50$ пг/мл, дозволяє виявити некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей з чутливістю 73,6 % та специфічністю 72,2 %, отримані дані за допомогою ROC-аналізу (площа під ROC-кривою (AUC) становить 0,883 [95 % ДІ 0,806-0,961]), свідчать про високу діагностичну цінність моделі. Показник I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл дозволяє ідентифікувати передчасно народжених дітей в яких розвинувся НЕК III стадії з чутливістю 85,7 % та специфічністю 82,0 %. Площа (AUC) під ROC-кривою становить 0,880 [95 % ДІ 0,784-0,976].

Доповнено наукові дані про перинатальні фактори ризику розвитку некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей. Ризик хвороби мають передчасно народжені діти від матерів з екстрагенітальними захворюваннями, ускладненою вагітністю, інфекційними захворюваннями матері під час вагітності, а також діти, що мали оцінку по шкалі Апгар на 1 хв життя ≤ 6 балів, діти, яким була виконана катетеризація пупкової вени, пізно розпочате годування (≥ 12 год. від народження) та діти у яких було відсутнє грудне вигодовування з 1 доби життя. Найчастіше НЕК виникає на тлі внутрішньоутробної інфекції, сепсису, гіпоксично-ішемічного ураження.

Показано вплив вигодовування у передчасно народжених дітей на розвиток НЕК III стадії: пізній початок ентерального харчування, відсутність грудного молока на 7 та 14 добу життя, тривале перебування дітей на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд, тривале перебування на повному перентеральному харчуванні та необхідність проведення повторних курсів повного парентерального харчування ($p<0,01$).

Встановлено, що ризик смерті дітей з НЕК асоціюється з чоловічою статтю ($\chi^2=7,679$; $p=0,006$; OR=4,615), запальними змінами в плаценті ($\chi^2=10,501$; $p=0,002$; OR=6,139), переливанням еритроцитів ($\chi^2=8,557$;

$p=0,004$; $OR=8,262$), захворюваннями матері під час вагітності ($\chi^2=7,182$; $p=0,008$; $OR=4,675$), тромбоцитопенією ($\chi^2=4,866$; $p=0,028$; $OR=4,320$) та розвитком поліорганної недостатності ($\chi^2=17,578$; $p<0,001$; $OR=12,364$).

Доповнено наукові дані щодо особливостей морфологічних змін в стінці кишки, а саме: наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації підслизової оболонки кишки свідчить про перенесену перинатальну гіпоксію і її провідну роль в танатогенезі захворювання, тоді як поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна інфільтрація асоціюється з перенесеною перинатальною інфекцією. Поєднання цих чинників мало місце у 71,4 % померлих від НЕК дітей.

Практичне значення отриманих результатів. В практиці лікарів неонатологів, анестезіологів та дитячих хірургів доцільно визначати у якості діагностичного маркера вміст білка, що зв'язує жирні кислоти, у сироватці крові передчасно народжених дітей, що дозволить діагностувати некротичний ентероколіт, диференціювати дітей, перебіг некротичного ентероколіту у яких матиме несприятливий перебіг захворювання (III стадія НЕК) та дозволить своєчасно застосувати превентивні заходи. Отримані результати дослідження дозволили виділити фактори ризику виникнення та летального наслідку некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в практику роботи Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирського обласного перинатального центру, Львівської обласної дитячої клінічної лікарні “ОХМАТДИТ”, Одеської обласної дитячої клінічної лікарні, Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні та навчальний процес на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, що виконувалось на кафедрі педіатрії №1

Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Автор самостійно обрала тему наукової роботи, здійснила патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації. З допомогою наукового керівника автор визначила напрямок наукового дослідження, сформулювала мету і завдання роботи, розробила методологію дослідження, обрала комплекс біохімічних та інструментальних методів обстеження. Самостійно автор здійснила набір тематичних хворих та їх об'єктивне обстеження. Безпосередньо автором виконані клінічні спостереження хворих з некротичним ентероколітом, проаналізовані результати клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень, статистичних звітів та медичної документації. Дисертантом особисто проведено обробку отриманих результатів, аналіз та узагальнення, сформульовано всі положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, доповіді. Власноруч написано всі розділи дисертації.

Наукова робота виконувалась на базі відділень анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН), недоношених новонароджених (ВНН) Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ) та Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні (ЖОДКЛ), а також за співпраці з Вінницьким та Житомирським обласними патологоанатомічними бюро. Визначення біохімічних показників крові проводилось в науково-дослідній лабораторії кафедри загальної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (завідувач лабораторії професор, д. мед. н. Заїчко Н. В).

Апробація матеріалів дисертації. Основні наукові положення, матеріали, висновки та практичні рекомендації дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (м. Київ, Україна, 2016), на XIII міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок у науку – 2016» (м. Вінниця, Україна, 2016),

на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання в педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей» (м. Київ, Україна, 2017), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (м. Вінниця, Україна, 2017), на Українсько-польській конференції «Дні дитячої хірургії» (м. Львів, Україна, 2017), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Розвиток неонатології в Україні – історія, витоки, сучасність та перспективи» (м. Київ, Україна, 2018), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «II Polsko-Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej» (м. Люблін, Польща, 2018) та на регіональній науково-практичній конференції «Надання допомоги новонародженим з позиції доказової медицини» (м. Вінниця, Україна, 2018).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано у 12 наукових працях, в тому числі 4 статті у журналах, затверджених МОН України для публікації результатів дисертаційних робіт, 2 статті у зарубіжному фаховому виданні, 5 – у матеріалах конгресів, конференцій, 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 169 сторінках машинописного тексту (основний текст - 140 сторінок). Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, 3-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 38 таблицями та 13 рисунками. Список використаної літератури містить 170 джерел, 34 з яких кирилицею, 136 латиницею.

РОЗДІЛ 1
ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА І
ПРОФІЛАКТИКА НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У
ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД
ЛІТЕРАТУРИ)

У світі кожного року народжується приблизно 13 мільйонів передчасно народжених дітей. Серед передчасно народжених дітей особливе займають новонароджені з дуже малою (ДММТ) (1000–1499 г) та надзвичайно малою (НММТ) (500-999 г) масою тіла при народженні [8]. Аналіз показує, що загально-прийняті методи диспансерного спостереження в дитячих поліклініках, «схематичність» і стандартний підхід у веденні дітей з різних груп ризику не дозволяють здійснити в повному обсязі всі необхідні лікувально-діагностичні та реабілітаційні заходи недоношеним дітям. Тільки ретельне динамічне спостереження за дітьми лікарями різних спеціальностей, що добре орієнтуються в проблемах недоношених дітей і дітей з перинатальною патологією, дозволить виділити групи ризику відхилень, прогнозувати результат несприятливих перинатальних наслідків, а також розробити ефективні методи лікування та реабілітації [11].

Досягнення в неонатології, що пов'язані з покращенням якості надання допомоги новонародженим, особливо дітям з ДММТ та НММТ з однієї сторони підвищують відсоток виживання цих дітей [30], проте з іншого боку і збільшують кількість передчасно народжених дітей, що мають ризик розвитку важких захворювань травного тракту, зокрема некротичного ентероколіту (НЕК) [75].

За даними Національного Інституту Здоров'я Дитини і Розвитку Людини Національної Мережі Досліджень НЕК трапляється у 11,5% дітей з масою тіла 401-750 г, у 9% – з масою тіла 751-1000 г, у 6% – вагою 1001-1250 г і у 4% – вагою 1251-1500 г [40]. Зі збільшенням маси тіла частота захворюваності на некротичний ентероколіт зменшується з 39 випадків на

1000 новонароджених дітей з масою тіла від 1000 до 1500 г, до 3,8 випадків на 1000 новонароджених дітей з масою тіла від 1500 до 2500 г і до 0,11 випадків – з масою тіла при народженні > 2500 г. Деякі дослідники говорять про сезонні коливання частоти захворювання на НЕК, найменша кількість відмічається у січні, а найбільша – у липні [145], проте за даними інших дослідників вищу частоту НЕК у дітей спостерігають у січні [154].

Незважаючи на поліпшення успіхів у виходжуванні передчасно народжених дітей та значні успіхи сучасної інтенсивної терапії, загальна смертність при НЕК складає від 10% до 50%, сягаючи майже 100% при значному некрозі кишки [20], і не має тенденції до зниження. Найбільша летальність спостерігається у новонароджених з НММТ – від 40 до 100%, у дітей з ДММТ – 10-40% і близько 20% - у пацієнтів з масою тіла більше 2500 г [23].

1.1 Особливості етіології та патогенезу некротичного ентероколіту

НЕК – це запальне неспецифічне захворювання в основі якого лежить незрілість механізмів місцевого захисту, інфекційні агентами, а також гіпоксично-ішемічне ураження стінки кишки. Перебіг НЕК схильний до генералізації процесу із розвитком системної запальної реакції [21].

На сьогодні говорять про багатофакторну етіологію і патогенез НЕК, хоча до кінця це питання не є вивченим [15, 16]. Факторами ризику НЕК є: низька маса тіла при народженні (ДММТ та НММТ); малий термін гестації – < 28 тижнів гестації; затримка внутрішньоутробного розвитку [106]; зниження вісцерального кровотоку [107]; пізня колонізація кишечника після народження; більш високий ризик колонізації патогенними мікроорганізмами [65], що пов'язано з емпіричним тривалим використанням антибіотиків; з пізнішим початком ентерального годування та впливом госпітальної флори, яка є мультирезистентною [82, 90]; незрілість травного тракту, а саме його моторики, бар'єрних функцій, травлення, імунного захисту та перфузії;

інфекційний фактор – при НЕК приділяють більшу увагу взаємодії бактерій та їх продуктів з незрілим кишечником, чим присутності конкретної бактерії; фармакологічні препарати, а саме індометацин, вітамін Е, та блокатори гістамін-2-рецепторів (H₂), що підвищують ризик виникнення НЕК у передчасно народжених дітей з ДММТ [113]; переливання компонентів крові, що може призвести до трансфузійно-залежного НЕК (ТЗНЕК) [36]; обтяжений акушерський анамнез матері – гіпертонічна хвороба під час вагітності, відшарування плаценти, лікування гіпотензії, після народження дитини використання пуповинних катетерів; потреба у ШВЛ та наявність вроджені вади розвитку [43]; генетична схильність [70].

Незрілість травного тракту має вагомий вплив у виникненні НЕК, що пов'язано з незрілістю моторної функції, незрілістю бар'єрних функцій та структурного компоненту, незрілістю біохімічного бар'єру (у передчасно народжених дітей низький рівень лізоциму, IgA, антимікробних пептидів і фосфоліпази A₂) [107] та інших механізмів (зниження рівня жовчних кислот, знижена продукція соляної кислоти, низький рівень лактози) [59], дефіцит трансформуючого фактору росту (TGF)- β , епідермального фактору росту, більш високі концентрації прозапальних цитокінів, а також у відповідь на різні метаболічні порушення діє як сигнал потрапляння у позаклітинний простір ентероцитів фактору активації тромбоцитів, який стимулює продукцію TLR4, а одним з найбільш важливих чинників розвитку НЕК є дисбаланс між рівнями TLR4 і TLR9 [104, 159].

Виникнення захворювання НЕК частіше зустрічається у передчасно народжених дітей, проте трапляється і у доношених немовлят. У цих новонароджених виникнення НЕК найчастіше трапляється у поєднанні з гіпоксичними станами, зокрема вродженими вадами серця (тетрада Фалло, транспозиція магістральних судин, атрезія та стеноз легеневої артерії, коарктація аорти, широка відкрита артеріальна протока), які зумовлюють поєднання високого пульсового і низького діастолічного тиску [143], або з наявністю мезентеріальної ішемії, що підтверджує ймовірність різних

патогенетичних механізмів розвитку НЕК у доношених і недоношених дітей [151]. Окрім синдрому малого викиду причинами виникнення НЕК при вроджених вадах серця є хронічна гіпоксемія тканин, поліцитемія, тяжкі форми серцевої недостатності (СН), гіпотонія, а також використання високих доз таких препаратів, як допаміну, діоксину та простагландину E₂ [143].

Незважаючи на все вищевказана та численні сучасні дослідження, патогенез НЕК є невивченим [28, 33]. Вивчення патогенезу НЕК фокусується на змінах у кишках, змінах цитокінів та інших медіаторів запалення, що супроводжує прогресування захворювання [60].

На сьогодні залишається дискусійним питання що є первинним чинником у виникненні НЕК, чи бактерії, які призводять до виникнення захворювання, чи все ж таки в наслідок ушкодження епітеліального бар'єру бактерійна інвазія є вторинною [19]. Функціонуванню епітеліального бар'єру кишківника сприяє взаємодія бактерій та організму дитини. В результаті експерименту на тваринах, було показано, що кишкова флора стимулює продукцію IgA, концентрація якого чітко корелює зі зниженням у шлунково-кишковому тракті бактерійної транслокації.

Доведено, що у дітей, які народилися шляхом кесарського розтину наявність *Bacteroides fragilis* корелює із нижчими рівнями IgA та IgM, ніж у дітей, які народилися природнім шляхом [64, 147]. У неушкодженій здоровій кишці шляхом «фізіологічного» запалення загальна сукупність бактерій відповідає за розвиток імунних та запальних клітин, тим самим захищаючи кишку від патогенної флори [67]. У передчасно народжених дітей порушуються процеси колонізації внаслідок тривалого перебування на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та тривалих курсів антибактеріальної терапії. В результаті порушення процесів колонізація нормальною мікрофлорою у передчасно народжених дітей може розвинути порушення в імунній відповіді і, як наслідок – запалення, яке призведе до руйнування епітеліального бар'єру і буде сприяти розвитку НЕК [124].

Заселення мікрофлори травного тракту у новонароджених дітей відбувається у певній послідовності. У перші два тижні після народження дитини переважають стрептококи та колі-форма, з третього тижня починають з'являтися грам-позитивні анаероби (переважно біфідобактерії). Потім настає зростання кількості *Bacteroides*. Оскільки в перші тижні життя кількість анаеробів недостатня, а вони обмежують кількість колі-форм, то колонізація кишкового тракту відбувається в переважній більшості за рахунок патогенних бактерій, які в подальшому приймають участь у розвитку НЕК. Саме тому виникнення НЕК частіше виникає в перші 14 днів життя дитини [51].

Фактично, колонізація кишківника патогенною флорою може бути необхідною умовою для розвитку НЕК, що пояснюється тим фактом, що введення ванкоміцину або гентаміцину перорально з профілактичною метою знижує частоту виникнення НЕК [147]. У дітей в яких розвинувся НЕК найчастіше виділяються представники сімейства *Enterobacteriaceae*, а саме *Enterobacter*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, в меншій мірі виділяються *Staphylococcus* sp. та *Clostridia* sp., а також вірусна й грибова флора. На сьогодні численні дослідження показали ефективність використання пробіотиків для профілактикування НЕК, що підтверджує той факт, що наявність мікробів посилюють запалення у кишці [144].

У відповідь на мікробну інвазію макрофаги, поліморфнонуклеарні нейтрофіли та епітеліальні клітини кишок секретують численні цитокіни такі, як фактор некрозу пухлин (ФНП) α [2], фактор активування тромбоцитів (ФАТ) та інтерлейкінів (ІЛ) 1, 6, 8, 12, 18 і. Дані цитокіни спричинюють порушення мікроциркуляції у стінці кишки, що в свою чергу призводить до розвитку дисемінованого внутрісудинного згортання (ДВЗ-синдрому) і сприяють подальшому ушкодженню стінки кишок [88]. ІЛ-1 β та ФНП- α стимулюють синтез вторинних медіаторів запалення, таких як ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-18 та інтерферону (ІФН) γ [61], що призводить до зростання проникності слизової оболонки, яки сприяє проникненню бактерій до неї,

виникнення спазму судин, що призводить до запального каскаду і, як наслідок – ішемії та некротичних змін у стінці кишки [62].

Причиною виникнення НЕК є дисбаланс між захисними та деструктивними чинниками, з вираженим переважанням деструктивних [25]. Це було доведено в результаті гістологічного дослідження біоптатів пошкодженої кишки внаслідок НЕК, в яких було виявлено зони регенерації поруч з ділянками некрозу у стінці кишки [130].

Дослідження показали, що рівень ІЛ-8 чітко корелює із запальними змінами у слизовій оболонці, його рівень починає підвищуватись не на початку захворювання, а більш пізніше, рівні ІЛ-8 при тяжкому НЕК постійно високі, ніж при легких формах НЕК, де його рівень незначний [141].

ІЛ-12 та ІЛ-18 стимулюють виділення незначної кількості ІФН- γ , проте при їх синергічній дії кількість ІФН- γ різко зростає, що призводить до ушкодження стінки кишок через продукцію оксиду азоту та його метаболітів – пероксинітрид (ONOO^-), що може призвести до інактивування білків-мішеней [61, 62, 138]. Існує чітка кореляційна залежність між ураженням тканин та кількістю ІЛ-12-позитивних клітин, що було показано внаслідок експеримента [65]. При прогресуванні НЕК зростання ІЛ-18, що було відмічено за допомогою імуногістохімічного обстеження стінки кишки з НЕК у тварин. У тварин без НЕК, або з НЕК I – II стадії, ІЛ-18 був виявлений у епітеліальних клітинах кишок та lamina propria, а при прогресуванні НЕК – у цитоплазмі ворсинок і ентероцитарних кріпт, підтверджуючи поширення запалення від локального до трансмурального із розвитком некротичних змін [62].

1.2 Клініка та сучасний підхід до діагностики некротичного ентероколіту у дітей, сучасні маркери захворювання

Своєчасне встановлення діагнозу НЕК дозволяє вчасно призначити адекватне лікування і врятувати життя частині хворих зупинивши подальший розвиток ішемічно-некротичних змін у кишках [51].

Існує зворотня залежність між часом появи перших клінічних проявів НЕК та масою тіла і гестаційного віку при народженні [40]. Від маси тіла і гестаційного віку дитини також залежить характер перебігу захворювання: блискавична форма розвивається протягом перших 3-5 днів життя дитини [101] і притаманна більше для доношених новонароджених; гостра форма виникає на 10-28-му добу життя дитини та характерна більше для передчасно народжених дітей з ДММТ і терміном гестації 35-38 тижнів та підгостра форма, при якій симптоми захворювання з'являються на 12-45-ту добу притаманна більше для глибоко недоношених дітей з НММТ [15].

Клінічний моніторинг - оцінка динаміки клінічних проявів, проводилася згідно класифікації НЕК по M.J.Bell 1978, M. Walsh, 1986 (додаток А) [42, 166].

При найменшій дисфункції травного тракту та за наявності факторів ризику розвитку НЕК є необхідність у проведенні повного комплексу діагностичних заходів з метою підтвердження або виключення НЕК [169]. Перебіг НЕК може бути без інтоксикаційного та больового синдромів, тому їх відсутність не повинні перешкоджати обстеженню. При проведенні ретроспективного дослідження (Christensen R. D., Wiedmeier S. E., Baer V. L. et al., 2013) 118 дітей з III стадією НЕК ранні ознаки НЕК були неспецифічними – апное/брадикардія, мармуровість шкіри та подразливість, що і призвело до запізнілої діагностики даного захворювання [51]. Більш специфічними були такі абдомінальні ознаки, як кров в калі, збільшення обводу живота і стаз по шлунковому зонду, які визначались за $2,0 \pm 1,9$, $2,8 \pm 3,1$ и $4,9 \pm 4,0$ годин відповідно до постановки діагнозу НЕК [48, 123].

Діагноз НЕК ґрунтується на трьох симптомах - здуття живота, блювання та наявність крові у калі. Діагностика НЕК IA і IB стадіях частіше всього є суб'єктивною і базується на оцінці неспецифічних клінічних даних, за якими

можуть маскуватися інші захворювання [159]. На цих стадіях НЕК переважають ознаки пригнічення центральної нервової системи (ЦНС): апное, схильність до появи ацидозу, нестабільна температура тіла, периферичний ціаноз та симптом „білої плями” [27]. У дітей відмічаються зригування та в’яле смоктання інші специфічні ознаки як правило бувають відсутні [81]. Зміни в загальному аналізі крові не мають характерних особливостей. Може спостерігатись анемія, лейкоцитоз або лейкопенія з нейтропенією і тромбоцитопенія [15].

Друга стадія НЕК характеризується наростанням абдомінальних симптомів: здуття живота, помірне напруження м’язів передньої черевної стінки, сповільнена перистальтика, іноді у калі може з’являтися кров. Системні зміни подібні до змін, які спостерігаються на I стадії, проте вони мають більш виражений характер і проявляються порушеннями з боку ЦНС, дихальної та серцево-судинної системи: частіше виникає апное, брадикардії, з’являється м’язова гіпотонія та летаргія. Серед змін у загальнолабораторних показниках виявляється стійке зменшення кількості тромбоцитів і падіння показників гематокриту, наростає лейкоцитоз та гіперкаліємія, з’являються ознаки метаболічного ацидозу [21].

При III стадії НЕК відмічається значне погіршення стану дитини: наростають симптоми інтоксикації, з’являється блювання з патологічними домішками та гематомезис [98], а також має місце збільшення об’єму застійного вмісту шлунка, різке здуття живота і напруження м’язів передньої черевної стінки, поява набряку, гіперемії та розширення судинної сітки на передній черевній стінці. Перфорація кишки супроводжується всіма клінічними ознаками перфоративного перитоніту [49].

При проведенні лабораторного обстеження зміни в загального аналізу крові наростають: поглиблюється анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, рідше констатується лейкоцитоз [20].

Одним із маркерів наявності некрозу кишки при НЕК є рівень лактат дегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові. Рівні ЛДГ були статистично вищими

у дітей з перфорацією кишки (III Б стадія) [146], ніж у новонароджених без ознак перфорації (III А стадія) [100].

Таким чином, об'єктивні і стандартизовані клініко-лабораторні дані можуть використовуватись для більш чіткого визначення лікувальної тактики [31, 97].

До основних діагностичних принципів НЕК відносять високий індекс клінічної підозри – моніторинг можливих місцевих або системних ознак є важливий для попередження розвитку прогресуючого захворювання та летальних наслідків. Важливим є рання діагностика проявів НЕК, ще до появи уже незворотніх змін. Серед всіх проявів НЕК при проведенні багатоцентрового дослідження на 271327 живонароджених, з них 523 дитини мали НЕК, діагностичне значення мали такі ознаки, як повітря у воротній вені при рентгенографічній обстеженні органів черевної порожнини, в загальному аналізі крові – зниження гематокриту $< 22\%$ ($p=0,000$), швидке розширення ентерального харчування $>$ ніж 20 мл/кг/добу ($p=0,003$), а також співвідношення незрілих та зрілих форм нейтрофілів $>0,5$ ($p=0,005$) [124].

Відсутність же достовірних «ранніх біомаркерів» перешкоджає здатності клініциста надійно розрізняти ранній НЕК [112].

Останніми роками активно йде пошук нових ранніх маркерів діагностики НЕК. Стверджують, що пошук нових ранніх біомаркерів, можуть забезпечити більшу точність у визначенні відповідних ознак клінічного захворювання [20].

Найбільш вивченими на сьогоднішній день вважають: кількість тромбоцитів, С-реактивний білок, кількість моноцитів крові, інтерлейкін-6, 8, transforming growth factor-beta (TGF- β), кальпротектин, serum Amyloid A (SAA). Проте і ці біомаркери мають свої недоліки і не завжди виявляються на ранніх стадіях захворювання. Рівень тромбоцитів в загальному аналізі крові може вказувати на некроз кишечника, а також на розвиток дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, що може розвинутиись при внутрішньоутробній інфекції. Рівень тромбоцитів корелює з важкістю

ураження кишечника і летальністю. Даний маркер не є специфічним для кишечника та його рівень як правило змінюється пізно, тому він не є прогностичним [112].

C-реактивний білок (СРБ) – білок гострої фази плазми, не є специфічним, його рівень підвищується у крові у відповідь на підвищення ІЛ-6 та інші запальні реакції. Рівень СРБ не змінюється рано, приблизно через 24 години після запалення, тому біомаркер не є прогностичним [75, 79, 170];

Гостре падіння абсолютної кількості моноцитів в загального аналізу крові є індикатором НЕК та може допомогти в диференційній діагностиці НЕК з іншими причинами харчової непереносимості. Проте даний маркер теж не є специфічним. [37, 112].

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Прозапальний цитокін, рівень вимірюється в крові для виявлення запалення; можливо може бути використаним для диференціювання НЕК і спонтанної кишкової перфорації. Не специфічний для кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним біомаркером. Підйом рівня не зберігається достатньо довго, щоб бути маркером тяжкості. Не диференціює НЕК і сепсис [61, 115].

Інтерлейкін-8 (ІЛ-8). Прозапальний цитокін, рівень вимірюється в крові для виявлення запалення; підвищення стійке, відповідає тяжкості патології і ризику смерті. Можливо може використовуватись для диференціювання тотального ураження кишечника при НЕК і сегментарного, для диференціювання НЕК і спонтанної кишкової перфорації. Не специфічний для кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним маркером [62, 106].

Transforming growth factor-beta (TGF- β) – фактор росту, який є в малій кількості в кишечнику передчасно народжених дітей. Рівень зворотно корелює з гестаційним віком і масою тіла. TGF- β може бути раннім маркером НЕК з помірною чутливістю і специфічністю [62, 113].

Кальпротектин - Запальний білок, експресується і секретується нейтрофілами. Вимірюється в фекаліях для виявлення інфільтрації

нейтрофілів в кишечнику. Специфічний для інтестинальних уражень. Концентрація вище при грудному вигодовуванні в порівнянні з вигодовуванням сумішами. Не узгоджений діагностичний рівень [47, 67, 71].

Serum Amyloid A (SAA) – білок гострої фази плазми, рівень в крові підвищується у відповідь на ІЛ-6 та інші запальні сигнали. Вимірюється в крові або сечі для виявлення запалення. Добре корелює з тяжкістю. Не специфічний для кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним маркером [106].

Intestinal fatty acid binding protein (IFABP) – білок, специфічний для епітелію кишечника. Рівень його визначається в крові або сечі для діагностики ураження епітеліальних клітин кишечника [93]. Специфічний для інтестинальних уражень (висока специфічність, помірна чутливість) [93, 95, 97, 139]. Результати багатоцентрового дослідження показали, що рівні білків, що зв'язують жирні кислоти, при некротичному ентероколіті співвідносяться з рівнем некрозу кишки [164].

Ранні симптоми НЕК є неспецифічними, а діагностичні тести не мають дискримінаційної сили [33]. Білки, що зв'язують жирні кислоти (I-FABP), переважно розташовані в ентероцитах тонкої кишки, виділяються в кров через порушення анексоцитів, пов'язаних з НЕК [168]. Проведені дослідження на 37 недоношених новонароджених з гестаційним віком в середньому 28 (24-36) тижнів та вагою при народженні – 1190 (570-2,400) г, виявили значно вищі рівні I-FABPp та I-FABPu у пацієнтів з НЕК (n=22), ніж у пацієнтів з іншими діагнозами (n=15). Граничні значення для діагностики НЕК становили 9 нг / мл I-FABPp та 218 нг / мл I-FABPu, з відповідними коефіцієнтами правдоподібності (LR) 5,6 (95% CI 0,89-35) та 5,1 (95% ДІ 0,73-36), відповідно. Рівень I-FABP був найвищим протягом перших восьми годин після появи симптомів і з часом поступово зменшувався. Граничні значення для ускладненого захворювання становили 19 нг / мл I-FABPP і 232 нг / мл I-FABPu, з LR 10 (95% CI 1,6-70) та 11 (95% CI 1,6-81), відповідно [164].

Ще одне дослідження показало, що послідовні виміри рівня I-FABP можуть бути корисним маркером для ранньої діагностики та прогнозування тяжкості захворювання на НЕК. Незважаючи на всі перелічені біомаркери діагностики НЕК мало ймовірно, що буде визначений єдиний біомаркер, який можна буде використовувати як окремий єдиний діагностичний тест, який буде придатний для клінічної практики [139]. Без чіткого розуміння поширеності захворювань на НЕК у популяції, навіть дуже чутливі тести можуть бути оманливими [121]. Для того, щоб це уникнути, рутинна практика відділень інтенсивної терапії новонароджених має бути підсилена клінічними інструментами для підвищення точності визначення НЕК, які включають сучасні вимоги до діагностики захворювання (на сьогодні багато дослідників все більше говорять про виключення Bell's Stage I, випадків спонтанної кишкової перфорації та ін.) [81], а також власні знання лікаря та аналіз клінічних даних щодо НЕК, включаючи стандартизацію звітності і оцінку ефективності стратегій профілактики та лікування [70].

На сьогодні оглядова рентгенографія органів черевної порожнини вважається й досі одним із основних методів обстеження у дітей з підозрою на НЕК [147]. Час та необхідність проведення повторних оглядових рентгенографій черевної порожнини залежить від важкості перебігу НЕК і може бути виконана у проміжку від 6 до 24 годин [147]. У дітей із погіршенням загального стану, обстеження необхідно проводити відразу при необхідності, а при покращенні перебігу захворювання обстеження може бути відтерміноване [58].

Сучасні уявлення про діагностичну значущість рентгенологічних досліджень зазначають, що рентгенологічні ознаки НЕК мають високу специфічність, але низьку негативну прогностичну цінність та низьку чутливість. При клінічній підозрі на НЕК необхідне проведення рентгенограм черевної порожнини, при цьому використовується оглядова рентгенографія, яка виконується у прямій проекції і латеропозиції на лівому боці. При клінічному прогресуванні НЕК проводять серії рентгенограм з

інтервалом 6-8 годин, які мають неоціненне значення, особливо після початку захворювання в межах перших 48 годин. Перфорація кишечника зазвичай виникає в середньому з інтервалом в 1 день після маніфестації клінічної картини НЕК [163].

Для НЕК характерні наступні рентгенологічні ознаки: пневматоз стінки кишечника у 70-90% випадків, розширення петель кишечника – у 75%, наявність паретичної петлі кишечника, асцит, зниження газонаповнення і асиметричне розташування кишкових петель, повітря у воротній вені – у 9-20%, пневмоперитонеум, токсична дилатація товстої кишки та розширення шлунку [17, 76]. Для не хірургічних I та II стадії НЕК характерні наступні рентгенологічні ознаки, такі як: обмежений пневматоз, розширення петель кишківника з невеликими паретичними рівнями рідини, зниження газонаповнення та нерівномірним газонаповненням [163]. Для хірургічної III стадії НЕК характерні рентгенологічні ознаки: нерухома петля кишки на рентгенограмах з інтервалом 6-8 годин, обширний пневматоз стінки кишечника, прогресивно наростаючий асцит, токсична дилатація кишки і/або шлунку, пневмоперитонеум та газ у воротній вені [147].

У новонароджених в яких лише підозрюють НЕК рентгенологічне обстеження може допомогти підтвердити діагноз, але вже на пізніх стадіях захворювання (III стадія НЕК).

Ще одним методом діагностики НЕК є ультразвукове (УЗД) обстеження органів черевної порожнини [45]. Основними перевагами УЗД перед рентгенографією є відсутність променевого навантаження, можливість постійного моніторингу, а також можливість діагностики випоту у черевній порожнині, виявлення газу у воротній вені та стану перфузії стінки кишки [64, 128].

У більшості дітей з підозрою на НЕК УЗД картина є не специфічною, так само як і рентгенографія оскільки зміни у вигляді потовщення стінки кишки, сповільнення перистальтики, гепатомегалії може бути і при застою жовчі і як наслідок реактивне потовщення стінок жовчного міхура [16].

Оскільки гіперперфузія кишки є одним із основних чинників ризику виникнення НЕК, то ще одним неінвазивним методом визначення кровоплину та ознак вазоспазму є УЗД [99]. У багатьох дослідженнях показаний різноманітний спектр підвищеної перфузії кишкової стінки у пацієнтів з I та II стадією НЕК [101], що визначається при доплерографії, як зростання сигналів у стінці кишки та брижейці, яке в результаті вазодилатації віддзеркалює наявність гіперемії [129]. У дітей із НЕК III стадії кольорова доплерографія дозволяє виявити зони некрозу у вигляді зони з відсутньою перфузією стінки кишки [65].

Таким чином, УЗД та кольорова доплерографія є одними з важливих методів діагностики НЕК, що допоможе вчасно у виборі лікувальної тактики пацієнтів із даною патологією.

1.3 Превентивні технології розвитку некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей

Як зазначалося вище, оскільки етіологія НЕК залишається до кінця невизначеною, є проблемним вибір ефективної стратегії профілактики та лікування НЕК у кожному конкретному випадку. З метою збільшення ефективності профілактики і лікування НЕК основний принцип є визначення факторів ризику індивідуально у кожного пацієнта. Одним з найперших способів зменшення захворювання на НЕК є зменшення кількості передчасних пологів [113]. Найбільш високий ступінь ризику розвитку НЕК мають передчасно народжені діти з масою тіла < 750 г, діти у яких на тлі ознак харчової інтолерантності має місце від'ємний діастолічний мезентеріальний кровотік та діти, які народилися передчасно та мають повторні епізоди харчової інтолерантності. Все вищевказане має значення для прийняття відповідних тактичних рішень щодо профілактики та лікування НЕК.

Високий індекс клінічної підозри є важливим для попередження розвитку прогресування НЕК. Засобом протидії несприятливим наслідкам, а саме гіпердіагностиці та запізнілій діагностиці НЕК, є проведення превентивних дій [29]. Враховуючи блискавичний характер перебігу НЕК мало ймовірно, що нові стратегії лікування забезпечать зниження летальності пов'язаної з НЕК. Тому для попередження розвитку незворотніх подій, пов'язаних з НЕК, перевага надається ефективній профілактичній стратегії [56]. Серед усіх передчасно народжених дітей 50 % мають прояви харчової інтолерантності, але менше ніж у 25 % з них розвивається НЕК. Важливим є більш обережний і пильний підхід до ентерального харчування новонароджених з груп ризику [31].

У недоношених дітей з ДММТ вигодовування виключно грудним молоком знижує частоту НЕК, а також необхідність оперативного лікування НЕК. Вагітним з ризиком передчасних пологів слід надавати інформацію про захисні якості материнського молока і заохочувати їх до грудного вигодовування. Матір слід заохочувати до годування її недоношеної дитини власним молоком і підтримання лактації і під час хвороби малюка [6, 59]. Використання грудного молока може бути ефективним також і в тих випадках, коли недоношені діти отримують не повний його об'єм, а як частину ентерального харчування [151]. Але рекомендації щодо оптимальної дози або початку призначення материнського молока не можуть бути зроблені. Існують суперечливі дані, щодо початку призначення грудного молока та мінімальних доз з яких слід починати вигодовування, одні дослідники говорять про те, що призначення грудного молока з перших годин життя профілактують НЕК, інші стверджують навпаки [143]. Внаслідок відсутності мікробіологічних стандартів ставлення до практики пастеризації грудного молока також є невизначеним [57].

З підвищеним ризиком розвитку НЕК пов'язують застосування сумішей. Але у разі відсутності материнського молока, як альтернатива розглядаються застосування суміші або використання донорського молока. У разі

відсутності грудного молока суміші для передчасно народжених дітей повинні використовуватись адаптовані, оскільки ці діти мають більші потреби в кількості білка, калорій, вітамінів та мінералів [5], а також згідно сучасних стандартів підвищенню калоражу суміші [31]. Перевага надається готовим рідким сумішам. На сьогодні недостатньо даних для рекомендації рутинного призначення глибоко недоношеним дітям сумішей з гідролізованим білком [35].

На сьогодні не до кінця вирішеним є питання відтермінування початку ентерального харчування з метою превентивної стратегії щодо розвитку НЕК. Окремі дослідження показали, що затримка в початку ентерального годування у передчасно народжених дітей (> 4 днів після народження) може допомогти у попередженні НЕК [39]. Інші дослідження показали, що відтермінування ініціації початку ентерального харчування підвищують ризик розвитку НЕК. Згідно з клінічним протоколом «Ентеральне харчування недоношених немовлят» показаннями до відтермінування початку ентерального харчування є: тяжка асфіксія при народженні; стійкі гіпоксемія – $SpO_2 < 88\%$ або $paO_2 < 45$ мм рт. ст. і/або порушення кровообігу – середній артеріальний тиск (САТ) < гестаційного віку в тижнях, стійкі бради- або тахікардія та тривалість наповнення капілярів довше 3 секунд; хірургічна патологія травного тракту. Тому, рішення повинне бути індивідуальним з урахуванням факторів ризику, та динаміки стану [31]. Також, не є протипоказанням до початку ентерального харчування при НЕК відсутності інших клініко-параклінічних ознак чи чинників: порушення кровообігу в артерії пуповини у плода, необхідність інотропної підтримки, функціонуючі катетери у судинах пуповини, центральних судинах, необхідність вентиляційної підтримки [69].

Слід зазначити, що не збільшує ризик НЕК мінімальне трофічне харчування [132] та може застосовуватися в якості безпечної альтернативи «ентеральному голоду» поки не з'явиться можливість до початку розширення об'єму годування. Згідно рекомендацій ASPEN починати мінімальне

трофічне харчування у дітей з масою при народженні більше 1000 г потрібно у перші два дні життя. Проте відсутні дані, які підтверджують той факт, що мінімальне трофічне харчування у передчасно народжених дітей з НММТ знижує ризик НЕК і покращує переносимість ентерального харчування. Залишаються неузгодженими рекомендації щодо часу призначення та оптимальної дози мінімального трофічного харчування у новонароджених з НММТ. Таким чином, раннє розширення годувань є безпечним і рекомендується клінічно стабільним дітям з ДММТ.

Проведений мета-аналіз Fallon E. M., Nehra D., Potemkin A. K. et al. (2012) не виявив зв'язку між швидким розширенням годувань (30-35 мл/кг/добу) і розвитком НЕК. Було доведено, що і повільне (15-20 мл/кг/добу) і швидке (30-35 мл/кг/добу) розширення обсягу годувань можуть бути використані у недоношених дітей. Тому і час початку годування, і швидкість його розширення навряд чи вплине на розвиток і перебіг НЕК. При відсутності ознак непереносимості ентерального харчування рекомендується розширювати обсяги їжі на 15-35 мл/кг/добу. Підхід до розширення обсягу ентерального харчування у немовлят з масою тіла < 750 г повинен бути індивідуальним та базуватися з урахуванням факторів ризику і особливостей клінічних і параклінічних проявів НЕК [36].

Відміна ентерального харчування не зменшує ризик розвитку НЕК та може використовуватись в якості превентивної стратегії [126].

Якщо дитина не має клінічних проявів НЕК і у неї з'явилися ознаки харчової інтолерантності не потрібно відмінити ентеральне харчування, можна забезпечити мінімальне ентеральне харчування та продовжити при цьому клінічний моніторинг стану дитини. Ознаки зниженої толерантності до ентерального харчування є шлунковий залишок > 50% від попереднього об'єму харчування (> 2 мл/кг) та збільшення обводу живота ≥ 2 см і/або блювота перетравленим молоком. Ознаками можливого розвитку НЕК є збільшення обсягу шлункових залишків від народження, приміс крові та

зелені, наростання обсягу шлункових залишків протягом попередніх 6 діб, наявність системних ознак та рентгенологічних проявів НЕК [122].

Збагачення грудного молока фортифікаторами помірно покращує короткостроковий фізичний розвиток передчасно народжених дітей та не збільшує ризику розвитку НЕК. Деякі дослідження показали, що збагачене грудне вигодовування сумішами для передчасно народжених дітей знижує захворюваність на НЕК [132].

Збільшення осмолярності ентерального харчування, можливо, призводить до уповільнення шлункових випорожнень, залишається невивченим його вплив на розвиток НЕК [132].

Виходячи з вищевказаного, введення стандартизованого режиму харчування знижує частоту НЕК на 87 % [31].

Превентивні технології щодо розвитку НЕК включають обговорення не лише особливостей вигодовування, а й оцінку багатьох інших факторів, таких як: фективність застосування пробіотиків та пребіотиків, вплив використання допологових стероїдів, ентеральна антибіотико профілактика, профілактика ризику розвитку НЕК, пов'язаного з гемо трансфузіями, стимуляція моторно-евакуаторної функції травного тракту та інші причини [21].

Ефективність застосування пробіотиків з превентивною метою для запобігання розвитку НЕК на сьогодні є суперечливими та мало вивченими у використанні їх у передчасно народжених дітей з НММТ [124]. Деякі дослідження рекомендують рутинно використовувати пробіотиків у недоношених дітей для зниження захворюваності на НЕК та забезпечити профілактику ускладнень. Ефективними були препарати пробіотиків, що містять біфідобактерії або лактобактерії [124].

Якість доказів щодо ефективності використання пребіотиків у недоношених дітей обмежені і не дозволяють сформулювати висновки щодо їх використання для попередження НЕК [124].

Згідно даних літератури вивчення впливу лікування кортикостероїдами в допологовому періоді на стан плода і захворюваність в неонатальному періоді, показав тенденцією до зниження захворюваності на НЕК та значне зниження захворюваності на РДС, ВШК [107].

Ентеральна антибіотикопрфілактика у новонароджених з низькою масою тіла при народженні знижує частоту нових випадків НЕК. Однак існує небезпека небажаних наслідків пов'язаних з поширенням колонізації резистентними штамами бактерій [156].

У даний час немає переконливих доказів того, що гемотрансфузії впливають на розвиток НЕК [122].

Недостатньо даних у наш час для зменшення ризику НЕК додаткового введення довголанцюгових жирних кислот. Проведені дослідження не довели користі глутаміну з профілактичною метою та впливом на розвиток НЕК. Також, пероральне введення IgG або IgG / IgA не привело до значного зниження захворюваності НЕК [107].

Таким чином, проведений нами аналіз огляду літератури свідчить про те, що незважаючи на досягнення сучасної інтенсивної терапії, загальна летальність при НЕК залишається високою і не має тенденції до зниження.

Незважаючи на численні дослідження, етіологія та патогенез НЕК залишається невизначеною, вибір ефективної стратегії профілактики та лікування в кожному конкретному випадку є проблемним. Основний принцип - акцент на визначення факторів ризику з метою збільшення ефективності профілактики і лікування. Засобом протидії несприятливим наслідкам, таким як запізнiла діагностика НЕК, гіпердіагностика, є превентивні дії. Внаслідок можливості блискавичного характеру НЕК мало ймовірно, що нові стратегії лікування забезпечать великі прориви у зниженні пов'язаної з НЕК летальності та захворюваності в ближньому майбутньому.

Своєчасне виявлення дітей із НЕК на ранніх стадіях захворювання дозволяє вчасно призначити ітіопатогенетичне лікування і, у частини хворих, зупинити подальший розвиток ішемічно-некротичних змін у кишках.

Діагностика НЕК на початкових (ІА і ІБ) стадіях частіше всього ґрунтується на суб'єктивній оцінці неспецифічних клінічних даних і, у значній мірі, визначається індивідуальними особливостями інтерпретування цих даних лікарем. Зміни загально-лабораторних показників не мають специфічних характерних особливостей, які могли би допомогти у диференційній діагностиці.

Тому, останніми роками йде пошук нових маркерів діагностики НЕК. В теперішній час розглядається роль окремих маркерів запалення, кишкової дисфункції, гематологічних перфузійних змін, що можуть забезпечити точність у діагностиці НЕК у передчасно народжених дітей, що і зумовило нас до вивчення цієї проблеми.

Основні результати розділу опубліковані у наступних розділах:

1. Особливості клінічного перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, С. О. Русак та ін. *Матеріали 1-ї Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих»* (Вінниця, 5-6 жовтня, 2017). Вінниця, 2017. С. 116-117.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна організація дослідження

Дисертаційна робота виконана на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова і є результатом комплексних досліджень науково-дослідної роботи кафедри, на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН), відділенні недоношених новонароджених (ВНН) ВОДКЛ та ЖОДКЛ, науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ імені М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015 р.) (завідувач – д. мед. н., проф. Заїчко Н.В.) за період 2016-2018 рр.

Виходячи з поставленої мети та завдань була розроблена програма дослідження з використанням системного підходу до комплексу клінічного обстеження, імунологічних, біохімічних, мікробіологічних, інструментальних досліджень та математично-статистичний аналіз даних, отриманих у процесі дослідження.

Перший етап дослідження передбачав аналітичний огляд наукової медичної літератури, системних оглядів, метааналізів, та електронних баз даних щодо вивчення проблеми некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей, особливостей їх неонатальної захворюваності, вивчення чинників ризику розвитку НЕК, особливостей клінічного перебігу та вигодовування даних дітей, сучасних методів прогнозування та діагностики, диференційної діагностики, лікування та профілактики даного захворювання.

Другий етап включав формування мети та завдань, об'єкту та предмету дослідження, обґрунтування обсягу та методів дослідження. Методики дослідження та методологія базувалися на етичних принципах щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження з урахуванням положень Хельсінської декларації медичної асоціації з біомедичних досліджень та GCP

ІСН, де їх об'єктом є людина (2008 р.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицини (2007 р.) та рекомендації Комітету з біоетики при президенті НАМН України (2002 р.). На проведення клініко-лабораторного та інструментального обстеження та включення результатів в дослідження отримана поінформована згода одного з батьків (переважно матері).

Третій етап дослідження включав клінічні методи обстеження (оцінка загального стану дітей при народженні та в динаміці раннього неонатального періоду), визначення чинників ризику НЕК, особливостей перебігу даного захворювання та аналіз їх вигодовування, проведення рутинних та спеціальних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Згідно мети та завдань, у проспективне дослідження залучено 70 передчасно народжених дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у ВАІТН та ВНН ВОДКЛ та ЖОДКЛ.

Основними критеріями залучення дітей у дослідження були: передчасно народжені діти з терміном гестації до 34 тижнів, маса тіла при народженні < 2000 г, діагностований некротичний ентероколіт, згода батьків на участь у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були: вродженні вади розвитку травного тракту, вроджені порушення обміну речовин, генетична патологія.

До основної групи увійшло 70 передчасно народжених дітей з НЕК. В залежності від важкості НЕК дітей було поділено на три групи. Для діагностики НЕК та визначення стадії захворювання ми використовували модифіковані критерії Bell's стадій НЕК за М.С. Walsh і R.М. Kliegman (1986) [додаток А, 42, 166]. При розподілі дітей по групам в залежності від важкості НЕК ми об'єднали дітей з I А та I Б стадією НЕК в I стадію, II А та II Б в II стадію, III А та III Б в III стадію, у зв'язку з невеликою кількістю дітей.

Були сформовані наступні групи дослідження:

1 група – 27 передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом I стадії.

2 група – 35 передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом II стадії.

3 група – 8 передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом III стадії.

Група контролю – 25 передчасно народжених дітей без некротичного ентероколіту.

На четвертому етапі ми вивчили клініко–параклінічні особливості перебігу НЕК у дітей, що померли та провели гістологічне дослідження ураженої кишки для виявлення морфологічних змін, які розвиваються в стінці кишки дитини з НЕК, та встановлення клініко-морфологічних паралелей в залежності від важкості процесу.

Діти з НЕК, що померли, склали групи А, в яку увійшло 21 дитина, серед яких 12 дітей з НЕК III стадії, де НЕК був причиною смерті та 9 дітей з НЕК II стадії, де НЕК не був безпосередньою причиною смерті, але був складовою діагнозу. Для виявлення факторів ризику розвитку летальних наслідків НЕК ми порівнювали між собою дітей з НЕК, що померли (група А, n=21) з дітьми з НЕК, що вижили з аналогічними стадіями НЕК з основної групи (група Б, n=43).

Результатом п'ятого етапу дослідження стало отримання даних, які дозволили розширити діагностичний алгоритм НЕК у передчасно народжених дітей. Проведений метаматично-статистичний аналіз отриманих результатів, розроблений патент на корисну модель, опубліковані статті та тези за темою дисертаційної роботи.

2.2 Клінічна характеристика пацієнтів

Під час проведення дослідження були проаналізовані маса тіла при народженні, термін гестації та стать дітей, залучених у дослідження. Клінічна характеристика зазначених показників новонароджених наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Антропометричні та гендерні показники передчасно народжених дітей з НЕК

Показники		I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Термін гестації (тижні)	M±m	30,1±0,5	29,0±0,6*	27,1±0,5*#	30,9±0,4
Вага (г),	M±m	1277,8±77,1	1180,6±66,0	908,6±73,7*#	1368,8±55,9
Хлопчики	абс.	9	11	2	12
	%	33,3	31,4	25	48,0
Дівчата	абс.	18	24	6	13
	%	66,7	68,6	75,0	52,0

Примітки: 1. * - достовірна різниця між відповідним показником щодо контрольної групи, $p < 0,05$;

2. # - достовірна різниця між відповідним показником дітей III групи щодо I та II груп, $p < 0,05$.

Як свідчать дані таблиці 2.1, діти III та II груп мали достовірно менший термін гестації при народженні, ніж діти контрольної групи ($p < 0,05$). Середня маса тіла при народженні у дітей III групи була достовірно меншою ((908,6±73,7) г), ніж у дітей контрольної групи ((1368,8±55,9) г) та дітей з I та II груп ((1277,8±77,1 г та 1180,6±66,0 г відповідно) ($p < 0,05$). Діти I та II груп мали меншу масу тіла, ніж діти контрольної групи, без достовірної різниці. Чим менша маса тіла та термін гестації, тим важча стадія НЕК ($p < 0,05$). У всіх групах дослідження переважали дівчатка: 18 (66,7%) дітей, 24 (68,7%) дитини, 6 (75,0 %) та 14 (56,0%) дітей.

Клінічна характеристика (термін гестації, маса тіла при народженні та стать дітей) передчасно народжених дітей з НЕК, що померли та тих, що вижили, з аналогічними стадіями НЕК наведена у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Антропометричні та гендерні показники передчасно народжених дітей з НЕК, що померли та тих, що вижили

Показники		Група А, n=21	Група Б, n=43
Термін гестації (тижні)	M±m	29,0 ± 0,5	28,6 ± 0,4
Вага (г),	M±m	1371,2±70,5*	1163,9±51,6
Хлопчики	абс.	14	13
	%	66,7*	30,2
Дівчата	абс.	7	30
	%	33,3	69,8

Примітка. * - достовірна різниця відносно групи Б, $p < 0,05$.

Аналіз антропометричних даних показав, що діти групи А мали достовірно вищу масу тіла – (1371,2±70,5) г, ніж діти групи Б – (1163,9±51,6) г ($p < 0,05$). Серед гендерних особливостей в групі А достовірно переважали хлопчики – у 66,7 % дітей, ніж у групі Б ($\chi^2 = 7,679$; $p = 0,006$).

Для оцінки важкості стану при народженні та наявності порушень процесів адаптації усім новонародженим дітям в пологовому будинку проводилася оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвиликах життя. Дана характеристика представлена в таблиці 2.3.

Як видно з таблиці 2.3, на першій хвилині життя оцінка менше 4 балів була у 4 дітей (14,8 %) І групи, у 4 дітей (11,4 %) ІІ групи, у жодної дитини з ІІІ групи та у 1 дитини (4,0 %) дитини з контрольної групи; 4-6 балів – відповідно 19 (70,4 %), 29 (82,9 %), 8 (100,0 %) та 17 (68,0 %) дітей. На 5-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар менше 4 балів була у 2 (7,4 %) дітей І групи, 1 (2,9 %) дитини ІІ групи та у жодної дитини з ІІІ групи та групи контролю; 4-6 балів – відповідно у 14 (51,9 %), 17 (48,6 %), 3 (37,5 %) дітей і у 7 (28,0 %) дітей з контрольної групи. Було встановлено, що суттєвих відмінностей між групами не спостерігалися.

Таблиця 2.3 – Оцінка за шкалою Апгар передчасно народжених дітей з НЕК

Показники			I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
1 хвилини	<4 балів	абс.	4	4	0	1
		%	14,8	11,4	0	4,0
	4-6 балів	абс.	19	29	8	17
		%	70,4	82,9	100,0	68,0
	7-10 балів	абс.	4	2	0	7
		%	14,8	5,7	0	28,0
5 хвилини	<4 балів	абс.	2	1	0	0
		%	7,4	2,9	0	0
	4-6 балів	абс.	14	17	3	7
		%	51,9	48,6	37,5	28,0
	7-10 балів	абс.	11	17	5	18
		%	40,7	48,6	62,5	2,0

Примітка. * - достовірна різниця показників, $p < 0,05$.

Разом з тим слід зазначити, що більшість дітей, залучених у дослідження, мали важкий стан при народженні внаслідок морфофункціональної незрілості, перенесеної перинатальної гіпоксії та/або перинатальної інфекції.

Лікувальна тактика некротичного ентероколіту щодо всіх пацієнтів з НЕК була єдиною. Підхід до лікування НЕК полягав в тому, що після появи перших клінічних симптомів НЕК дітям відміняли ентеральне та призначали повне парентеральне харчування (ППХ), здійснювалася корекція гемодинамічних порушень, призначалася антибактеріальна терапія, 1 дитині з НЕК III стадії було виконане оперативне втручання. Дана лікувальна тактика була ефективною.

2.3 Методи дослідження

Для виконання поставлених цілей були використані наступні методи дослідження: загальноклінічні (анамнез захворювання та життя передчасно народжених дітей, акушерський анамнез, особливості перебігу раннього неонатального періоду); лабораторні (загальний аналіз крові, кількість тромбоцитів, гематокрит, рівні глюкози, загального білку і електролітів крові, сечовини, креатиніну, АЛТ, АСТ, С-реактивного білку (СРБ)); імуноферментні (визначення білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP)); інструментальні дослідження (рентгенографія органів черевної порожнини та грудної клітки, ультразвукове дослідження органів (УЗД) черевної порожнини); гістологічний та статистичні.

У ході дослідження ми проаналізували анамнез матерів дітей груп спостереження для вивчення соматичної та акушерської патології у них, а також особливостей перебігу гестаційного та інтранатального періодів розвитку передчасно народжених дітей.

Клінічне обстеження дітей проводилося згідно з вимогами національних протоколів надання неонатологічної допомоги. Оцінка стану здоров'я дітей у неонатальному періоді проводили за допомогою методів клінічного обстеження, яке включало загальний огляд із визначенням м'язового тону, вроджених рефлексів, дослідження органів і систем методом пальпації, перкусії та аускультатії. Спостереження за дітьми в стаціонарі проводили до моменту виписки.

Клінічні та біохімічні аналізи крові проводилися у всіх дітей відразу після поступлення в стаціонар, на початку розвитку НЕК, а в подальшому – кожні 7-10 днів або частіше, за необхідністю.

В комплексне обстеження дітей входило визначення у сироватці крові рівня загального білку, білірубіну, калію, натрію, хлору, глюкози, сечовини, креатиніну, АЛТ, АСТ, СРБ за загальноприйнятими методиками.

Виключення чи підтвердження внутрішньоутробної і/або перинатальної інфекції проводились у пацієнтів за допомогою постановки полімеразної ланцюгової реакції та визначення титру специфічних імуноглобулінів (Ig) класів М та G до токсоплазму, цитомегаловірусу, вірусів простого герпесу 1 та 2 типів в процесі диференціальної діагностики. Рутинно усім дітям здійснювалися бактеріологічне дослідження матеріалу з зіву, носу, очей, пупка, калу на флору та визначення чутливості до антибіотиків.

Рентгенографічне дослідження органів грудної клітини проводилося з метою виявлення площі ураження та диференційної діагностики легеневої патології в неонатальному періоді (пневмонія, РДС синдром, пневмоторакс, бронхо-легенева дисплазія), яке проводиться на апараті NEO-DIAGNOMAX, модель M 125, що є стаціонарним, та на апараті PXP-40 HF, який є пересувним. Виявлення рентгенологічних ознак запалення (інфільтрація) в легенях у перші 72 години життя розцінювалися як прояв внутрішньоутробного інфікування. Повторні рентгенологічні обстеження здійснювали за показами для оцінки динаміки перебігу легеневого захворювання. Рентгенографію органів черевної порожнини проводили з метою діагностики НЕК і його ускладнень.

УЗДии серця та внутрішніх органів, проводили на апаратах Philips Ultrasound Siemens, США після поступлення дитини в стаціонар та в динаміці кожні 7-10 діб. При підозрі на розвиток некротичного ентероколіту проводилися ультразвукову діагностику органів черевної порожнини на наявність метеоризму, вільної рідини в черевній порожнині, оцінки стану перистальтики та інших ознак НЕК.

Нейросонографічне обстеження (НСГ) здійснювали для виявлення ступеню ураження ЦНС (набряку, внутрішньо-шлуночкових крововиливів (ВШК), перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ)). Для проведення НСГ обстеження використовували секторальні датчики з частотою 7-7,5 МГц на апаратах HD II XE «Philips» та MyLab 25. Сканування у новонароджених

виконували в трьох стандартних площинах: коронарній, сагітальній та парасагітальній через переднє тім'ячко. Високочастотні датчики використовували для оцінки стану поверхневих структур головного мозку. При необхідності проводилися консультації невролога та інструментальні методи обстеження, необхідні для становлення чи уточнення діагнозу.

Забір крові для дослідження вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (intestinal fatty acid-binding proteins - I-FABP), проводився на 7-10 добу, коли з'являлися перші ознаки НЕК. Кров для проведення дослідження було взято шляхом пункції периферійних вен у кількості 0,3-0,5 мл, забір такої кількості крові не загрожував життю та здоров'ю дитини. Проби крові дітей групи контролю були отримані на 7-10 добу життя аналогічним способом.

Вміст білка, що зв'язує жирні кислоти, кишкова форма (intestinal fatty acid-binding proteins - I-FABP), в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human I-FABP" (Hycult Biotech, Netherlands) відповідно до інструкції фірми виробника.

В лунку планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до I-FABP, додали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями I-FABP – 0,47; 94; 187; 375; 750; 1500 та 3000 пг/мл) та проб сироватки крові, після чого інкубували 1 годину при кімнатній температурі (22 °C). Далі лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 100 мкл кон'югату біотинильованих антитіл до I-FABP, інкубували 1 годину. Лунки знову промивали та вносили 100 мкл кон'югату та інкубували 1 годину. Потім, після промивання лунок, додавали розчин хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 30 хвилин в темноті. Реакцію зупиняли додаванням 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 47 пг/мл, коефіцієнт варіації < 10 %.

Вивчення морфологічних змін кишки при НЕК здійснювалися методом гістологічного дослідження. Виготовлені гістологічні препарати

збарвлювали гематоксиліном та еозином. Збарвлені зрізи вивчали під світловим мікроскопом OLYMPUS BX-41 при збільшенні в 100 і 200 разів.

Статистичну обробку отриманих даних проводилися на персональному комп'ютері з використанням програмного пакету Microsoft Excel для Windows 2007 методами варіаційної статистики, програмного пакету STATISTICA 6.1 та програмного пакету IBM SPSS.

Характер розподілу даних, а саме нормальний чи непараметричний визначали за допомогою теста Колмогорова-Смирнова. Показники, які характеризують нормальний розподіл даних, представлено як середня арифметична вибірки M (AVERAGE), стандартне відхилення SD (STDEV), стандартна помилка m . Непараметричні дані представлено як медіану Me (MEDIAN) та межі інтерквартильного відрізка $[Q1; Q3]$ (QUARTILE).

Оцінка вірогідності відмінностей між незалежними статистичними групами проводилася з використанням критерію Ст'юдента при нормальному розподілі даних та при непараметричному розподілі з використанням U-критерія Мана–Уїтні. Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона (χ^2) та критерію Фішера (двосторонній). Оцінка вірогідності відмінностей між залежними вибірками здійснювалась за допомогою T-критерію Вілкоксона. Відмінності між порівнюваними групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками у досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз. При нормальному розподілі даних використовували парну кореляцію Пірсона, при непараметричному – рангову кореляцію Спірмена.

Оцінку напрямку, сили та значущості кореляційного зв'язку між різними ознаками проведено із використанням при нормальному розподілі даних – парної кореляції Пірсона, при непараметричному – рангової кореляції Спірмена (r).

З метою визначення діагностичної цінності вмісту I-FABP у сироватці крові ми використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic).

Результати представляли як значення площі під ROC-кривою AUC – Area Under Curve, з визначенням «точки відсічення», яка відповідає найкращим результатам щодо чутливості та специфічності даного діагностичного методу із зазначенням 95 % довірчого інтервалу.

Вплив факторів розраховували з визначенням відношення шансів (OR), які розраховували за допомогою програмного калькулятора MEDCALC (https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php). OR=1 розглядали як відсутність асоціації, OR>1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), OR<1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Некротичний ентероколіт – це захворювання, яке вражає переважно передчасно народжених дітей та є одним з найважчих захворювань травного тракту у новонароджених [20].

Захворюваність на НЕК знаходиться у зворотній залежності від гестаційного віку і діагностується у 4-11 % недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ) та надзвичайно малою масою тіла (НММТ): у 11,5 % з масою при народженні 401-750 г, у 9 % - з масою 751-1000 г, у 6 % - з масою 1001-1250 г, у 4 % - з масою 1251-1500 г [124].

Клінічний перебіг НЕК у новонароджених залежить від стадії захворювання – від неспецифічних ознак на початкових стадіях до блискавичної клінічної картини на пізніх стадіях [122]. Результати фізикального обстеження, дані лабораторних та інструментальних методів обстеження не завжди дозволяють чітко встановити діагноз НЕК або допомогти у диференційній діагностиці його від інших патологічних станів [170]. Отже, існує нагальна потреба в ідентифікації нових біомаркерів, придатних для ранньої діагностики НЕК, що надасть можливість раннього втручання.

3.1 Вплив перинатальних факторів на формування некротичного ентероколіту

З метою визначення можливого впливу перинатальних чинників на розвиток НЕК та формування наслідків ми провели аналіз стану здоров'я, акушерсько-гінекологічного анамнезу, особливостей перебігу вагітності та пологів матерів дітей, залучених у дослідження.

Аналіз стану здоров'я матерів дітей, залучених у дослідження (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Стан здоров'я матерів дітей з НЕК (абс., %)

	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Захворювання сечовидільної системи	11 (40,7)	14 (40,0)*	5 (62,5)*	4 (16,0)
Захворювання ендокринної системи	1 (3,7)	3 (8,6)	2 (25,0)*	0
Захворювання серцево-судинної системи	2 (7,4)	4 (11,4)	1 (12,5)	3 (12,0)
Захворювання травної системи	1 (3,7)	2 (5,7)	2 (25,0)*	0
Здорові матері	13 (48,1)	16 (45,7)*	2 (25,0)*	18 (72,0)

Примітка. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

Аналіз стану здоров'я матерів дітей I, II та III груп засвідчив більшу частоту екстрагенітальної патології, ніж у матерів дітей контрольної групи. Захворювання сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит, безсимптомна бактеріурія) достовірно частіше зустрічалися у матерів дітей II групи – у 40,0 % ($\chi^2=4,0$; $p < 0,05$) та матерів дітей III групи – у 62,5 % ($\chi^2=6,607$; $p=0,011$), ніж у матерів дітей контрольної групи – у 16,0 %. Патологією ендокринної системи (ожиріння, цукровий діабет, дифузний нетоксичний зоб) частіше хворіли матері дітей III групи – 25,0 %, тоді як жодна мати дітей з контрольної групи не хворіла даними захворюваннями ($\chi^2=6,653$; $p=0,01$). Захворюваннями травної системи (хронічний гастродуоденіт) частіше хворіли матері дітей III групи - 25,0 %, тоді як жодна мати дітей з контрольної групи не хворіла даними захворюваннями ($\chi^2=6,653$; $p=0,01$). Загалом, умовно здоровими були

достовірно рідше матері дітей II групи – 45,7 % ($\chi^2=4,103$; $p<0,05$) та III групи – 25,0 % ($\chi^2=5,607$; $p=0,018$), ніж матері дітей з контрольної групи – 72,0 %.

Аналіз перебігу попередніх вагітностей і пологів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Особливості перебігу попередніх вагітностей і пологів матерів дітей з НЕК (абс., %)

	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Викидні	2 (7,4)	4 (11,4)	3 (37,5)	3 (12,0)
Аборти	4 (14,8)	8 (22,9)	2 (25,0)	6 (24,0)
Повторні пологи	5 (18,5) * [#]	18 (51,4)	5 (62,5)	16 (64,0)
Передчасні пологи в анамнезі	1 (3,7)	5 (14,3)	1 (12,5)	5 (20,0)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p<0,05$;

2. [#] - достовірна різниця відносно II та III груп, $p<0,05$.

Аналіз перебігу попередніх вагітностей показав, що викидні в анамнезі мали 2 матері (7,4%) дітей I групи, 4 матері (11,4 %) дітей II групи, 3 матері (37,5 %) дітей III групи та 3 матері (12,0 %) дітей контрольної групи. Аборт в анамнезі мали відповідно 4 (14,8 %), 8 (22,9 %), 2 (25,0 %), 6 (24,0 %) матерів. Вперше народжували 22 матері (81,5 %) дітей з I групи, 5 матерів (18,5 %) народжували повторно, з яких 3 матері (11,1 %) мали в минулому більше двох пологів. Серед матерів дітей II групи вперше народжувало 17 (48,6 %), повторно – 18 (51,4 %), з яких 9 матерів (25,7 %) мали в минулому більше двох пологів. Матерів дітей III групи вперше народжувало 3 (37,5 %), повторно – 5 (62,5 %), 2 матері (25,0 %) мали в минулому більше двох пологів. Серед матерів дітей контрольної групи вперше народжувало 9 (36,0 %), повторно – 16 (64,0 %), 9 матерів (36,0 %) мали в минулому більше двох

пологів. Передчасні пологи в анамнезі мали матері дітей з усіх груп спостереження без відмінностей.

Особливості перебігу теперішньої вагітності у матерів дітей з НЕК (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Патологія під час вагітності матерів дітей з НЕК (абс., %)

Патологія	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Загроза переривання вагітності	7 (25,9)	7 (20,0)	4 (50,0)*	3 (12,0)
Анемія вагітних	2 (7,4)	1 (2,9)	1 (12,5)	2 (8,0)
Перенесені ГРВІ	13 (48,1)*	9 (25,7)	2 (25,0)	3 (12,0)
Гестоз	8 (29,6)	7 (20,0)	2 (25,0)	6 (24,0)
Кольпіти/вагініти	1 (3,7)	1 (2,9)	4 (50,0)*#	1 (4,0)
Хоріоамніоніт	3 (11,1)	1 (2,9)	3 (37,5)*#	1 (4,0)
Мало- чи багатоводдя	4 (14,8)	8 (22,9)	3 (37,5)	4 (16,0)
Хронічна фетоплацентарна недостатність	4 (14,8)	16 (45,7)	4 (50,0)	8 (32,0)
Багатоплідна вагітність	10 (37,0)	2 (5,7)	0	8 (32,0)
Інфекційні захворювання під час вагітності	2 (7,4)	5 (14,3)	3 (37,5)*	0
Без ускладнень	1 (3,7)	4 (11,4)	0	7 (28,0)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$;

2. # - достовірна різниця III групи відносно II та I груп, $p < 0,05$.

Аналіз перебігу теперішньої вагітності встановив, що у матерів дітей з НЕК III стадії частіше перебіг вагітності був ускладнений загрозою переривання вагітності у 4 матерів (50,0 %) ($\chi^2=5,236$; $p < 0,001$), інфекційними захворюваннями під час вагітності – у 3 матерів (37,5 %) ($\chi^2=10,312$; $p=0,002$), ніж у матерів дітей контрольної групи. Такі

захворювання, як кольпіти/вагініти були у 4 (50,0 %) матерів дітей III групи, що достовірно частіше зустрічалися, ніж у матерів дітей контрольної групи ($\chi^2=9,975$; $p=0,002$), так і у матерів дітей I ($\chi^2=10,802$; $p=0,002$) та II груп ($\chi^2=14,083$; $p<0,001$). Хоріоамніоніт достовірно частіше зустрічався у матерів дітей III групи – у 3 (37,5%), ніж у матерів дітей II групи ($\chi^2=9,263$; $p=0,003$) та контрольної групи ($\chi^2=6,385$; $p=0,012$). Інші захворювання та патологічні стани, на фоні яких перебігала теперішня вагітність, зустрічалася з однаковою частотою у матерів дітей з усіх груп спостереження. Також було відмічено, що всі матері дітей III групи мали ускладнений перебіг вагітності ($p>0,05$).

Нами було проведено аналіз впливу ускладнень під час пологів, що виник у матерів дітей з груп спостережень (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Ускладнення під час пологів, що виникли у матерів дітей з НЕК (абс., %)

	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Передчасне відшарування плаценти	2 (7,4)	3 (8,6)	1 (12,5)	2 (8,0)
Кровотеча	1 (3,7)	0	2 (25,0)* [#]	0
Передчасний розрив плодових оболонок	6 (22,2)	5 (14,3)	3 (37,5)	4 (16,0)
Обвиття пуповиною навколо ший	0	3 (8,6)	0	2 (8,0)
Тривалий безводний проміжок (>18 год.)	5 (18,5)	5 (14,3)	3 (37,5)	3 (12,0)
Кесарів розтин	13 (48,1)	18 (51,4)	4 (50,0)	11 (44,0)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p<0,05$;

2. [#] - достовірна різниця III групи відносно II групи, $p<0,05$.

Аналіз перебігу пологів виявив, що у матерів дітей III групи кровотеча під час пологів частіше зустрічалася – у 2 матерів (25,0 %), ніж у матерів дітей контрольної ($\chi^2=6,653$; $p=0,010$) та II груп ($\chi^2=9,177$; $p=0,003$), де у жодної жінки даного ускладнення не виникло. Інші ускладнення пологів були без значимої відмінності між групами. При оцінці характеру навколоплідних вод під час пологів у матерів дітей, було встановлено, що у III групі навколоплідні води були забруднені меконієм у 4 матерів (50,0 %), що було достовірно частіше, ніж у матерів дітей I групи та групи контролю – у 3 (11,1 %) та 1 (4,0 %) жінок відповідно ($p<0,05$). При вивченні методу ведення пологів було визначено, що майже половина жінок народили шляхом операції кесарів розтин в усіх групах спостереження. Також слід відмітити, що у жодної матері дітей з НЕК III стадії не було пологів без ускладнень ($p<0,05$).

Для виявлення чинників ризику виникнення НЕК ми проаналізували стан здоров'я, перебіг вагітності і пологів у матерів дітей, залучених у дослідження, та ранній неонатальний період у передчасно народжених дітей. Показники порівнювалися між дітьми у яких розвинувся НЕК ($n=70$) з дітьми без НЕК ($n=25$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Перинатальні чинники ризику виникнення НЕК у передчасно народжених дітей

	χ^2	p	OR	95 % CI
Екстрагенітальні захворювання матері	5,665	p=0,018	3,235	1,199–8,726
Інфекційні захворювання під час вагітності	5,870	p=0,016	5,628	1,220–25,953
Ускладнена вагітність	7,261	p=0,008	5,056	1,433–17,837
Катетеризація пупкової вени	6,548	p=0,011	3,378	1,298–8,786
Оцінка по Апгар ≤ 6 балів на 1 хв життя	10,999	p<0,001	8,685	2,039–36,995
Пізній початок годування (≥ 12 год. від народження)	18,262	p<0,001	10,063	3,099–32,671
Відсутність грудного молока в харчуванні дитини з 1 доби життя	5,208	p=0,023	3,004	1,1439–7,890

Визначено перинатальні чинники ризику виникнення НЕК у передчасно народжених дітей: екстрагенітальні захворювання матері ($\chi^2=5,665$; p=0,018; OR=3,235; 95 % CI: 1,199–8,726), інфекційні захворювання матері під час вагітності ($\chi^2=5,870$; p=0,016; OR=5,628; 95 % CI: 1,220–25,953), ускладнена вагітність ($\chi^2=7,261$; p=0,008; OR=5,056; 95 % CI: 1,433–17,837), катетеризація пупкової вени у дітей ($\chi^2=6,548$; p=0,011; OR=3,378; 95 % CI: 1,298–8,786), оцінка за шкалою Апгар на 1 хв життя дітей ≤ 6 балів ($\chi^2=10,999$; p<0,001; OR=8,685; 95 % CI: 2,039–36,995), пізній початок годування дитини (≥ 12 год. від народження) ($\chi^2=18,262$; p<0,001; OR=10,063; 95 % CI: 3,099–32,671) та відсутність грудного молока в

харчуванні дитини з 1 доби життя ($\chi^2=5,208$; $p=0,023$; $OR=3,004$; 95 % CI: 1,1439–7,890).

Отже, аналіз стану здоров'я матерів дітей I, II та III груп засвідчив більшу частоту екстрагенітальної патології з боку сечовидільної системи, ніж у матерів дітей контрольної групи ($p<0,05$). Загалом, умовно здоровими були достовірно рідше матері дітей II групи – 45,7 % ($\chi^2=4,103$; $p<0,05$) та III групи – 25,0 % ($\chi^2=5,607$; $p=0,018$), ніж матері дітей з контрольної групи – 72,0 %.

Аналіз перебігу теперішньої вагітності встановив, що всі матері дітей з НЕК III стадії мали ускладнений перебіг вагітності, що достовірно частіше зустрічалося, ніж у матерів дітей контрольної групи ($p<0,05$). У матерів дітей з НЕК III стадії частіше перебіг вагітності був ускладнений загрозою переривання вагітності та інфекційними захворюваннями під час вагітності, ніж у матерів дітей контрольної групи ($p<0,05$). Кольпіти/вагініти та хоріоамніоніт у матерів дітей III групи достовірно частіше зустрічалися, ніж у матерів дітей контрольної групи та у матерів дітей I та II груп ($p<0,05$).

Аналіз перебігу пологів виявив, що у матерів дітей III групи кровотеча під час пологів частіше зустрічалася – у 2 матерів (25,0 %), ніж у матерів дітей контрольної ($\chi^2=6,653$; $p=0,010$) та II груп ($\chi^2=9,177$; $p=0,003$), де у жодної жінки даного ускладнення не виникло. Інші ускладнення пологів були без значимої відмінності між групами. Слід відмітити, що у жодної матері дітей з НЕК III стадії не було пологів без ускладнень ($p<0,05$).

Проведений розрахунок відносного ризику (OR) виникнення НЕК, дозволив виявити фактори ризику виникнення даного захворювання у передчасно народжених дітей.

3.2 Особливості клінічних проявів некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей

Для оцінки важкості стану на момент народження був проведений аналіз стану дітей за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя. Аналіз отриманих результатів показав, що середні значення оцінки за шкалою Апгар достовірно не відрізнялися. Під час надання реанімаційних заходів передчасно народженим дітям катетеризацію пупкової вени потребували частіше діти II групи, ніж діти контрольної групи – 20 (74,1 %) та 12 (48,0 %) дітей відповідно ($\chi^2=4,339$; $p=0,038$), з I групи потребували 26 дітей (74,3 %), з III групи – 7 дітей (87,5 %).

Відповідно до важкості стану, 26 дітей (96,3 %) I групи, всі діти з II та III груп (по 100 %) та 20 дітей (80,0 %) з контрольної групи потребували проведення інтенсивної терапії, яка надавалась у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених.

Аналіз стану передчасно народжених дітей з НЕК після народження показав, що важкість стану цих дітей була зумовлена ураженням центральної нервової системи (ЦНС) та перинатальною інфекцією (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Патологічні стани, на тлі яких виник НЕК у передчасно народжених дітей (абс., %)

	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8
Гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС	25 (92,6)	34 (97,1)	8 (100,0)
Внутрішньоутробна інфекція	13 (48,1)	24 (68,6)	7 (87,5)*
Сепсис	1 (3,7)	6 (17,1)	2 (25,0)

Примітка. * - достовірна різниця III групи відносно I групи, $p<0,05$.

Аналіз даних, наведений у таблиці 3.6 показав, що найчастіше НЕК III стадії виникав у пацієнтів з внутрішньоутробною інфекцією – у 7 дітей (87,5 %), що достовірно частіше було причиною виникнення НЕК III стадії у порівнянні з НЕК I стадії, де лише у 13 дітей (48,1 %) НЕК виник у пацієнтів

з внутрішньоутробною інфекцією ($\chi^2=3,902$; $p<0,05$), а НЕК II стадії виник у 24 дітей (68,6 %) з внутрішньоутробною інфекцією. Сепсис, який призвів в подальшому до розвитку НЕК I стадії, був у 1 дитини (3,7 %), до НЕК II стадії – у 6 дітей (17,1 %), до НЕК III стадії – у 2 дітей (25,0 %), що не мало суттєвої відмінності, але простежувалася тенденція, що, чим важча стадія НЕК, тим частіше сепсис був причиною розвитку даного захворювання. Гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС зустрічалося однаково часто у дітей з усіх груп, що склало 25 дітей (92,6 %) I групи, 34 дитини (97,1 %) II групи та 8 дітей (100,0 %) III групи.

Діти контрольної групи, які перебували у відділенні АІТН, отримували лікування з приводу респіраторного дистрес синдрому – 15 дітей (60,0 %), вродженої пневмонії – 3 дитини (12,0 %), з приводу неврологічних порушень – 3 дитини (12,0 %). Інші діти контрольної групи перебували у відділенні для недоношених новонароджених з приводу неонатальної жовтяниці, пов'язаної з передчасним народженням.

Перші симптоми НЕК у передчасно народжених дітей з I, II та III груп на першому тижні життя виникли у 16 (59,3 %), 24 (68,6 %) та 6 (75,0 %) дітей відповідно, на другому тижні – у 8 (29,6 %), 5 (14,3 %) та 1 (12,5 %) дитини, на третьому тижні – у 3 (11,1 %), 6 (17,1%) та 1 (12,5 %) дитини. Отже, у більшості дітей НЕК виникав наприкінці першого тижня на початку другого тижня життя, в середньому у дітей I групи на $(7,6 \pm 0,9)$ добу життя, у дітей II групи на $(7,2 \pm 1,0)$ добу, у дітей III групи на $(7,9 \pm 2,7)$ добу.

При огляді звертали увагу на загальний стан дитини, стан шкірних покривів, свідомість, частоту та характер дихання. Участь у акті дихання допоміжної мускулатури, наявність чи відсутність неврологічної симптоматики. Загальні неспецифічні симптоми НЕК (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Загальні неспецифічні симптоми НЕК у дітей з груп спостереження (абс., %)

Симптоми	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8
Апноє	9 (33,3)	12 (34,3)	3 (37,5)
Брадикардія	8 (29,6)	21 (60,0)*	5 (62,5)
Не стійка температура тіла	17 (63,0)	22 (62,9)	6 (75,0)
М'язева гіпотонія	27 (100,0)	35 (100,0)	8 (100,0)
Позитивний симптом “білої плями”	13 (48,1)	27 (77,1)*	7 (87,5)*
Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання	0	1 (2,9)	3 (37,5)* [#]
Тромбоцитопенія	3 (11,1)	19 (54,3)*	6 (75,0)*

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно I групи, $p < 0,05$;

2. [#] - достовірна різниця III групи відносно II групи, $p < 0,05$.

Серед неспецифічних симптомів, які були виявлені при огляді у дітей з НЕК III стадії, достовірно частіше спостерігалися у порівнянні з дітьми з НЕК I стадії - позитивний симптом “білої плями” у 7 дітей (87,5 %) ($\chi^2=3,902$; $p < 0,05$), синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) у 3 (37,5 %) ($\chi^2=11,074$; $p < 0,001$) та тромбоцитопенія у 6 дітей (75,0 %) ($\chi^2=13,187$; $p < 0,001$), у порівнянні з дітьми II групи - ДВЗ-синдром ($\chi^2=9,263$; $p=0,003$). У дітей з НЕК II стадії достовірно частіше у порівнянні з дітьми з НЕК I стадії зустрічалися – брадикардія у 21 дитини (60,0 %) ($\chi^2=5,647$; $p=0,018$), позитивний симптом “білої плями” у 27 дітей (77,1 %) ($\chi^2=5,597$; $p=0,018$) та тромбоцитопенія у 19 дітей (54,3 %) ($\chi^2=12,411$; $p < 0,001$). Такі симптоми, як апноє, не стійка температура тіла та м'язева гіпотонія приблизно однаково часто зустрічалася у дітей з I, II та III груп.

Абдомінальні прояви НЕК у передчасно народжених дітей (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Абдомінальні прояви НЕК у передчасно народжених дітей (абс., %)

Симптоми	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8
Збільшення живота в об'ємі	10 (37,0)	20 (57,1)	8 (100,0)* [#]
Зригування	16 (59,3)	21 (60,0)	5 (62,5)
Кров у випорожненнях	3 (11,1)	12 (34,3)	6 (75,0)* [#]
Млява перистальтика	26 (96,3)	35 (100,0)	8 (100,0)
Відсутня перистальтика	2 (7,4)	10 (28,6)*	6 (75,0)* [#]
Стаз по шлунковому зонду	14 (51,9)	25 (71,4)	8 (100,0)*
Контуровання петель кишки	5 (18,5)	18 (51,4)*	7 (87,5)*
Набряк черевної стінки	0	6 (17,1)*	4 (50,0)*

Примітки: 1. * - достовірна різниця II (p<0,05) та III груп відносно I групи, p<0,01;

2. [#] - достовірна різниця показників дітей III групи відносно II групи, p<0,05.

Перші абдомінальні прояви НЕК розпочиналися в усіх групах із млявої перистальтики, збільшення живота в об'ємі та стазу по шлунковому зонду. Серед абдомінальних проявів, які були виявлені при огляді у дітей з НЕК III стадії, достовірно частіше спостерігалися у порівнянні з дітьми з НЕК I стадії – збільшення живота в об'ємі у 8 дітей (100,0 %) ($\chi^2=9,794$; p=0,002), стаз по шлунковому зонду, який був у всіх дітей III групи (100,0 %), тоді як в I групі - у 14 дітей (51,9 %) ($\chi^2=6,128$; p=0,014), відсутня перистальтика – у 6 дітей (75,0 %) ($\chi^2=15,991$; p<0,001), контуровання петель кишки на передній черевній стінці – у 7 дітей (87,5 %) ($\chi^2=13,034$; p<0,001), помірний набряк черевної стінки – у 4 дітей (50,0 %) ($\chi^2=15,242$; p<0,001) та кров у випорожненнях – у 6 дітей (75,0 %) ($\chi^2=13,187$; p<0,001). У дітей з III стадією НЕК достовірно частіше, ніж у дітей з II стадією, зустрічалися такі симптоми,

як збільшення живота ($\chi^2=5,265$; $p=0,022$), відсутня перистальтика ($\chi^2=6,008$; $p=0,015$) та кров у випорожненнях ($\chi^2=4,435$; $p=0,036$). У дітей з II стадією НЕК достовірно частіше, ніж у дітей з I стадією, зустрічалися такі симптоми, як відсутність перистальтики – у 10 дітей (28,6 %) ($\chi^2=4,374$; $p=0,037$), контурування петель кишки на передній черевній стінці – у 18 дітей (51,4 %) ($\chi^2=7,074$; $p=0,008$) та помірний набряк черевної стінки – у 6 дітей (17,1 %) ($\chi^2=5,124$; $p=0,024$).

Усі діти перебували на лікуванні з приводу НЕК у ВАІТН та після стабілізації стану були переведені у ВНН, де проводилося їх подальше лікування. Дані про тривалість перебування передчасно народжених дітей у відділеннях лікарень наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Середня тривалість перебування передчасно народжених дітей з груп спостереження у відділеннях лікарень ($M \pm m$)

	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Тривалість перебування у ВАІТН, діб	17,7 \pm 2,4*	27,2 \pm 4,4*	49,6 \pm 6,8* [#]	7,0 \pm 0,8
Тривалість перебування у лікарні, діб	44,8 \pm 3,2*	58,8 \pm 4,9* [#]	87,6 \pm 3,2* [#]	35,9 \pm 2,6

Примітки: 1. * - достовірна різниця щодо дітей контрольної групи, $p<0,01$;

2. [#] - достовірна різниця дітей III групи, щодо I та II груп, $p<0,01$, та дітей II групи щодо I групи, $p<0,05$.

На підставі отриманих даних встановлено, що діти III групи у зв'язку з важкістю стану, перебували у ВАІТН в сім разів довше, ніж діти контрольної групи, майже втричі довше, ніж діти I групи та вдвічі довше ніж діти II групи ($p<0,01$). Чим важча стадія НЕК, тим довше діти перебували у ВАІТН. Середня тривалість перебування (ліжко-день) у лікарні дітей I, II та III груп була достовірно довшою, ніж у контрольній групі ($p<0,01$). Таж сама

тенденція і між групами дітей з НЕК, чим важча стадія НЕК, тим тривалість перебування (ліжко-день) у лікарні дітей був довшим ($p < 0,05$).

Під час перебування дітей у ВАІТН діти, з тих чи інших причин, потребували респіраторної підтримки (це була або штучна вентиляція легень (ШВЛ), або Constant Positive Airway Pressure (CPAP-терапія постійним позитивним тиском), або киснева терапія через маску чи вільним потоком), дані наведені у таблиці 3.10.

Таблиця 3.10 – Види респіраторної підтримки, які застосовувалися у дітей, залучених у дослідження

		I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
ШВЛ	Абс, %	16 (59,3)*	21 (60,0)*	7 (87,5)*	5 (20,0)
	Тривалість (діб)	5,4±1,5*	8,8±2,1*	12,25±5,4*	0,7±0,4
CPAP	Абс, %	20 (74,1)	28 (80,0)*	8 (100,0)*	14 (56,0)
	Тривалість (діб)	7,7±3,2	6,02±1,9	16,5±6,6*	2,6±0,3
Киснева терапія	Абс, %	26 (96,3)*	34 (96,0)*	8 (100,0)	17 (68,0)
	Тривалість (діб)	12,6±3,6	14,7±2,1*	36,25±8,7*#	6,9±1,3

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$;

2. # - достовірна різниця III групи відносно I та II груп, $p < 0,05$.

Респіраторна підтримка у вигляді традиційної ШВЛ проводилася достовірно частіше дітям I групи – 16 дітям (59,3 %) ($\chi^2=8,310$; $p=0,004$), II – 21 дитині (60,0 %) ($\chi^2=9,502$; $p=0,003$) та III груп – 7 дітям (87,5 %) ($\chi^2=11,933$; $p < 0,001$), ніж дітям контрольної групи, де лише кожній 5 дитині (20,0 %) проводилася ШВЛ. Тривалість перебування на ШВЛ була також достовірно довшою у дітей I, II та III груп у порівнянні з групою контролю

($p < 0,05$) та зростала з тяжкістю НЕК. СРАР-терапія та киснева терапія вільним потоком або через маску проводилася майже всім дітям з НЕК, тривалість її була довшою у дітей з важчим НЕК, та достовірно частіше та довшою була тривалість респіраторних методів підтримки, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$).

Структура супутньої патології, що розвинулася в подальшому у дітей (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Структура супутніх захворювань у передчасно народжених дітей з НЕК (абс., %)

	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Бронхолегенева дисплазія	3 (11,1)	9 (25,7)*	5 (62,5)* [#]	1 (4,0)
Перивентрикулярна лейкомаляція	2 (7,4)	13 (37,1)*	7 (87,5)* [#]	0
Анемія	15 (55,5)*	23 (65,7)*	8 (100,0)* [#]	4 (16,0)
Ретинопатія	5 (18,5)*	7 (20,0)*	1 (12,5)	0
Внутрішньошлуночкові крововиливи	7 (25,9)*	15 (42,9)*	4 (50,0)*	1 (4,0)
Вроджені вади серця	5 (18,5)	5 (14,3)	1 (12,5)	1 (4,0)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$;

2. [#] - достовірна різниця III групи відносно I та II груп, $p < 0,05$.

В подальшому достовірно частіше розвинулась бронхолегенева дисплазія (БЛД) у 9 дітей (25,7 %) II групи ($\chi^2=4,951$; $p=0,027$) та у 5 дітей (62,5 %) III групи ($\chi^2=13,943$; $p < 0,001$), ніж у дітей контрольної групи – у 1 дитини (4,0 %). ПВЛ достовірно частіше розвинулась у дітей II групи – у 13 дітей (37,1 %) ($\chi^2=11,854$; $p < 0,001$) та III групи – у 7 (87,5 %) дітей

($\chi^2=27,764$; $p<0,001$), ніж у дітей з контрольної групи, де у жодної дитини не було ПВЛ. ВШК достовірно частіше зустрічалися у дітей з I, II та III груп – у 7 (25,9 %) ($\chi^2=4,794$; $p=0,029$), 15 (42,9 %) ($\chi^2=11,260$; $p<0,001$) та 4 (50,0 %) ($\chi^2=9,975$; $p=0,002$) дітей відповідно, ніж у дітей контрольної групи – у 1 дитини (4,0 %). Ретинопатія була діагностовано достовірно частіше у 5 (18,5 %) ($\chi^2=5,122$; $p=0,024$) та 7 (20,0 %) ($\chi^2=5,660$; $p=0,018$) дітей з I та II груп, ніж у контрольної групи, де у жодної дитини її не було.

Отже, найчастіше НЕК III стадії виникав на фоні внутрішньоутробної інфекції – у 7 дітей (87,5 %), що достовірно частіше було причиною виникнення НЕК III стадії, ніж НЕК I стадії ($\chi^2=3,902$; $p<0,05$).

Клінічна картина НЕК відповідала важкості захворювання. Слід відмінити, що в клінічній картині НЕК I стадії переважають неспецифічні симптоми такі як: м'язева гіпотонія, брадикардія та порушення мікроциркуляції, а серед абдомінальних проявів НЕК I стадії найчастіше зустрічаються млява перистальтика, зригування та стаз по шлунковому зонду. Переважання неспецифічних симптомів у клінічній картині НЕК I стадії ускладнює ранню діагностику НЕК та не завжди дозволяє диференціювати НЕК з харчовою інтолерантністю чи сепсисом. Клінічна картина НЕК II та III стадії має виражені абдомінальні прояви характерні для НЕК, але діагностика НЕК на етапі Bell's Stage II та III означає, що хвороба встановлена та прогресує, що зменшує шанси на виживання цих дітей та потребує пошук новий діагностичних маркерів високочутливих та специфічних для НЕК.

У зв'язку з важкістю стану діти з НЕК III стадії перебували у ВАІТН в 7 разів довше, ніж діти контрольної групи, майже в 3 рази довше, ніж діти I групи та в 2 довше ніж діти II групи ($p<0,01$).

3.3 Особливості вигодовування передчасно народжених дітей

Виникнення НЕК пов'язують з неправильним підходом до вигодування дітей з ДММТ та НММТ, а саме його швидким розширенням, пізнім початком, перериванням тощо [21, 90].

Не до кінця вирішеними на сьогодні залишаються підходи до стратегії вигодовування глибоко недоношених дітей. Одні автори стверджують, що споживання виключно грудного молока недоношеними дітьми з ДММТ сприяє зменшенню ризику розвитку у них НЕК, в тому числі важких форм [54, 165]. Для ентерального харчування можуть використовуватися високогідролізовані суміші для недоношених дітей у тому разі, коли відсутнє грудне молоко [29]. Проте, існують опубліковані наукові дані, свідчать що застосування таких сумішей сприяє підвищенню ризику виникнення у цих дітей НЕК [7, 144].

Ранній початок і регульоване швидке збільшення об'єму ентерального харчування профілактують виникнення ускладнень з боку травного тракту. Сучасні рекомендації щодо призначення дитині ентерального харчування з ДММТ та НММТ при народженні уже з першого дня життя зі збільшенням добового об'єму харчування на 10-20 мл/кг/добу сприяють зменшенню ризику виникнення НЕК [118]. Окремі дослідження показали, що затримка в ініціації ентерального годування у недоношених дітей (більше 4-х днів після народження) може сприяти профілактиці НЕК [13].

Вищезазначені дані спонукали нас до аналізу ролі вигодовування у виникненні НЕК та дослідженні його протективних можливостей. Усі діти, включені в дослідження, після народження отримували ентеральне харчування через орогастральний зонд. Час початку ентерального харчування наведено на рисунку 3.1.

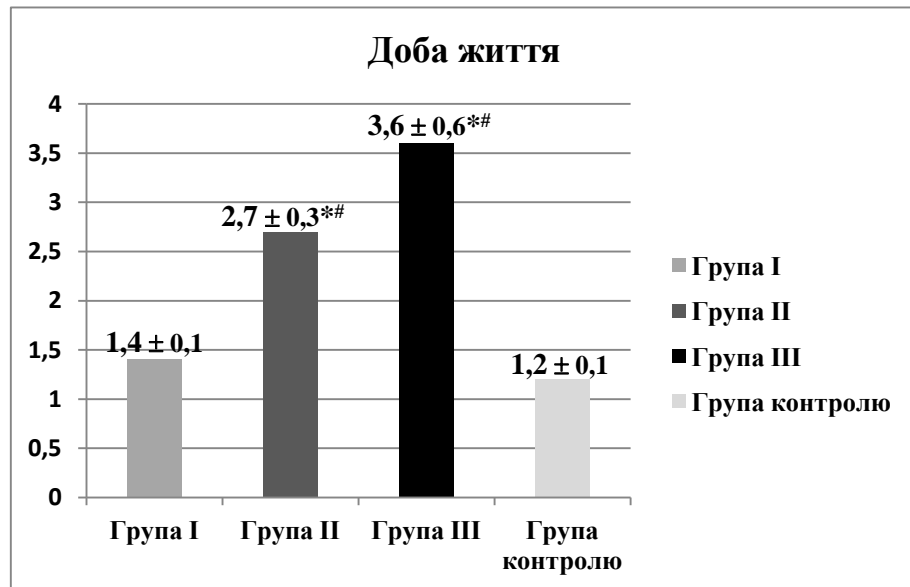


Рис. 3.1 – Початок ентерального харчування (доба життя) у передчасно народжених дітей з НЕК (M±m)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,01$;

2. # - достовірна різниця II та III груп відносно I групи, $p < 0,01$.

Аналіз результатів вигодовування дітей показав, що діти III та II груп починали ентеральне харчування достовірно пізніше – на $(3,6 \pm 0,6)$ та на $(2,7 \pm 0,3)$ добу життя, ніж діти контрольної групи – на $(1,2 \pm 0,1)$ добу життя та діти I групи – на $(1,4 \pm 0,1)$ добу життя ($p < 0,01$).

Тривалість перебування на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд була достовірно довшою у дітей I, II та III груп – $(33,6 \pm 3,5)$, $(41,6 \pm 3,5)$ та $(61,8 \pm 4,7)$ доби, ніж у дітей з контрольної групи – $(21,8 \pm 2,8)$ доби ($p < 0,01$). Діти I та II груп перебували на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд достовірно менше, ніж діти III групи ($p < 0,01$). Після позитивної оцінки навичок координації смоктання-дихання-ковтання, при відсутності дихальних розладів та при формуванні навичок самостійного смоктання орогастральний харчовий зонд замінювали на вигодовування з груді матері в разі подальшого виключно грудного вигодовування та на годування з пляшечки в разі вигодовування сумішами.

Особливості характеру ентерального харчування у дітей з НЕК в ранньому неонатальному періоді наведені у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 – Характер ентерального харчування в ранньому неонатальному періоді у передчасно народжених дітей з НЕК (абс., %)

Характер ентерального харчування	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Грудне вигодовування	18 (66,7)	12 (34,3)*#	1 (12,5)*#	16 (64,0)
Суміші сухі молочні з вмістом білку 2,0 – 2,3 г / 100 мл	6 (22,2)	18 (51,4)*#	4 (50,0)*	2 (16,0)
Суміші рідкі молочні з вмістом білку 2,9 – 3,1 г / 100 мл	3 (11,1)	5 (14,3)	3 (37,5)	5 (20,0)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$;

2. # - достовірна різниця відносно I групи, $p < 0,01$.

Проведений аналіз характеру ентерального харчування в ранньому неонатальному періоді показав, що на грудному вигодовуванні перебувало достовірно менше дітей III групи – 1 (12,5%) дитина, ніж з контрольної – 16 (64,0 %) ($\chi^2=5,402$; $p=0,021$) та I групи – 18 (66,7 %) дітей ($\chi^2=8,784$; $p=0,004$). Діти з II групи достовірно менше перебували на грудному вигодовуванні – 12 (34,3 %) дітей, ніж діти контрольної ($\chi^2=5,173$; $p=0,023$) та I груп ($\chi^2=6,393$; $p=0,012$). Всі інші діти розпочинали перше ентеральне харчування з сухих молочних сумішей з вмістом білку 2,0 – 2,3 г / 100 мл: - 6 (22,2 %) дітей I групи, 18 (51,4 %) дітей II групи, 4 (50,0 %) дітей III групи та 2 (16,0 %) з контрольної групи; із рідких молочних сумішей з вмістом білку 2,9 – 3,1 г / 100 мл - 3 (11,1 %), 5 (14,3 %), 3 (37,5 %) та 5 (20,0 %) дітей відповідно.

Після появи перших клінічних симптомів НЕК усім дітям відмінялося ентеральне харчування і дітей переводили на повне парентеральне харчування (ППХ) з використанням амінокислотних сумішей з повним гідролізом білку та глюкозу (дані наведені в таблиці 3.13).

Таблиця 3.13 – Особливості харчування передчасно народжених дітей після появи перших симптомів НЕК

Характер харчування	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Повне парентеральне харчування (діб, $M \pm m$)	$2,3 \pm 0,4$	$6,3 \pm 1,3^{\#}$	$9,9 \pm 1,6^{\#}$	0
Часткове парентеральне харчування (діб, $M \pm m$)	$25,6 \pm 2,6^*$	$31,6 \pm 3,3^*$	$55,6 \pm 4,4^{*\#}$	$14,0 \pm 2,2$
Повторне переведення на ППХ (абс., %)	0	7 (20,0) [#]	4 (50,0) [#]	0

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,01$;

2. [#] - достовірна різниця відносно I та II груп, $p < 0,01$.

Тривалість перебування на ППХ була достовірно меншою у дітей I групи, ніж II та III груп – ($2,3 \pm 0,4$), ($6,3 \pm 1,3$) та ($9,9 \pm 1,6$) діб відповідно ($p < 0,01$). За відсутності ознак прогресування НЕК та після відновлення толерантності до ентерального харчування дітям знову розпочинали ентеральне вигодовування і переводили на часткове парентеральне харчування. Тривалість перебування на частковому парентеральному харчуванні у дітей I групи була достовірно нижчою, ніж у дітей II та III груп – ($25,6 \pm 2,6$), ($31,6 \pm 3,3$) та ($55,6 \pm 4,4$) діб відповідно ($p < 0,01$). Діти контрольної групи від народження перебували на частковому парентеральному харчуванні достовірно менше, ніж діти I, II та III груп - $14,0 \pm 2,2$ діб ($p < 0,01$), після чого були переведені виключно на ентеральне

харчування. Не всім дітям з НЕК після повного парентерального харчування вдалося відразу відновити ентеральне харчування, у частини дітей виникла необхідність повторного відмінення ентерального харчування і переведення їх знову на повне парентеральне харчування. Така необхідність була достовірно частіше у дітей II та III груп, де повторного відмінення ентерального харчування потребувало 7 (20,0 %) ($\chi^2=6,087$; $p=0,014$) та 4 (50,0 %) ($\chi^2=15,242$; $p<0,001$) дітей відповідно, тоді як у жодної дитини I групи не було такої необхідності.

Одним із важливих критеріїв профілактики НЕК за даними літератури [11, 76] є наявність грудного вигодовування до початку розвитку НЕК, в нашому випадку на 7 добу життя. А також не менш важливим є збереження грудного молока у харчуванні дітей після перенесеного НЕК, а саме після відновлення ентерального харчування у них – на 14 добу життя дітей. Аналіз цих даних у дітей, залучених до дослідження, наведений в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14 – Наявність грудного молока в харчуванні дитини на 7 та 14 добу життя у дітей з НЕК, (абс., %)

	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Наявність грудного молока в харчуванні дитини на 7 добу життя	18 (66,7)	11 (31,4)*#	2 (25,0)*	18 (72,0)
Наявність грудного молока в харчуванні дитини на 14 добу життя	19 (70,4)	8 (22,9)*#	1 (12,5)*#	19 (76,0)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p<0,05$;

2. # - достовірна різниця відносно дітей I та II груп, $p<0,05$.

Результати, наведені в таблиці 3.14, показали, що грудне молоко було присутнє у вигодовування дитини на 7 та 14 добу достовірно рідше у дітей II

та III груп в 2 та 3 рази відповідно, ніж у дітей контрольної групи та дітей I групи ($p < 0,05$). Так, на 7 добу життя достовірно рідше було присутнє у вигодовуванні грудне молоко у дітей III групи – у 2 дітей (25,0 %), ніж у дітей контрольної групи – у 18 дітей (72,0 %) ($\chi^2=4,401$; $p=0,036$). У дітей II групи достовірно рідше було присутнє у вигодовуванні грудне молоко на 7 добу життя – у 11 дітей (31,4 %), ніж у дітей контрольної групи (72,0 %) ($\chi^2=9,613$; $p=0,002$) та дітей I групи – у 18 дітей (66,7 %) ($\chi^2=7,602$; $p=0,006$). На 14 добу життя достовірно рідше було присутнє у вигодовуванні грудне молоко у дітей III групи – у 1 дитини (12,5 %), ніж у дітей контрольної групи – у 19 дітей (76,0 %) ($\chi^2=10,236$; $p=0,002$) та дітей I групи – у 19 дітей (70,4 %) ($\chi^2=8,439$; $p=0,004$). У дітей II групи достовірно рідше було присутнє у вигодовуванні грудне молоко на 14 добу життя – у 8 дітей (22,9 %), ніж у дітей контрольної групи (76,0 %) ($\chi^2=16,641$; $p < 0,001$) та дітей I групи (70,4 %) ($\chi^2=13,997$; $p < 0,001$).

Грудне молоко є пріоритетним продуктом харчування передчасно народжених дітей, проте, щоб забезпечити харчові потреби цих дітей з терміном гестації менше 34 тижнів та на тлі НЕК, його потрібно збагачувати до досягнення маси тіла дитини 2000 г. Дітям, яким було розпочате ентеральне харчування зі зцідженого грудного молока, збагачення здійснювалося за допомогою спеціальних сумішей для недоношених дітей або білкових добавок до грудного молока. Характер подальшого ентерального харчування дітей наведений у таблиці 3.15.

Дані, наведені в таблиці 3.15, показують, що діти II та III груп перебували на штучному вигодовуванні достовірно частіше, ніж діти контрольної та I груп – 18 (51,4 %), 6 (75,0 %), 5 (20,0 %) та 5 (18,5 %) дітей відповідно ($p < 0,05$). Всі інші діти з груп спостереження перебували на змішаному вигодовуванні, а серед дітей контрольної групи 5 дітей перебували на грудному вигодовуванні. Слід відмітити, що серед сумішей достовірно частіше у дітей II та III груп використовувалась суміш з глибоким гідролізом білку, з вмістом білку 1,8 г / 100 мл - 12 (34,3 %) та 4 (50,0 %)

дітей, тоді як у дітей І групи ця суміш використовувалась лише у 3 (11,1 %) дітей і взагалі не використовувалась у дітей контрольної групи ($p < 0,01$).

Таблиця 3.15 – Характер ентерального харчування у передчасно народжених дітей з НЕК після відновлення толерантності (абс., %)

Характер ентерального харчування	І група, n=27	ІІ група, n=35	ІІІ група, n=8	Контрольна група, n=25
Штучне годування	5 (18,5)	18 (51,4)*#	6 (75,0)*#	5 (20,0)
Суміші сухі молочні, вміст білку 2,0–2,3 г/100 мл	14 (51,9)	18 (51,4)	2 (25,0)	16 (64,0)
Суміші рідкі молочні, вміст білку 2,9–3,1 г/100 мл	10 (37,0)	5 (14,3)#	2 (25,0)	4 (16,0)
Суміш з глибоким гідролізом білку, вміст білка 1,8 г/100 мл	3 (11,1)	12 (34,3)*#	4 (50,0)*#	0

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно групи контролю, $p < 0,05$;

2. # - достовірна різниця ІІ та ІІІ груп відносно І групи, $p < 0,05$.

При виписці додому після стаціонарного лікування у всіх дітей визначався смоктальний рефлекс, матері дітей отримали рекомендації по вигодовуванню дітей вдома. На момент виписки зі стаціонару 20 (74,1 %) дітей з І групи та 19 (76,0 %) дітей з контрольної групи знаходилися виключно на грудному вигодовуванні, в той час як з ІІ групи - лише 10 (37,0 %) дітей та 1 (12,5 %) дитина з ІІІ групи ($p < 0,05$).

Таким чином, проведене дослідження встановило певні закономірності, які пов'язані з розвитком НЕК ІІІ стадії. Так, діти з НЕК ІІІ стадії пізніше починали ентеральне харчування – на $(3,6 \pm 0,6)$ життя ($p < 0,01$). На грудному

вигодовуванні перебувало в 5 разів менше дітей з III групи – 1 (12,5 %) дитина, ніж з контрольної групи ($\chi^2=5,402$; $p=0,021$) та з I групи ($\chi^2=8,784$; $p=0,004$). Важливим критерієм профілактики розвитку НЕК згідно даних літератури є наявність грудного молока у вигодовуванні дитини на 7 та 14 добу життя. Так, грудне молоко було присутнє у вигодовуванні дитини на 7 та 14 добу достовірно рідше у дітей з важчим НЕК II та III стадії в 2 та 3 рази відповідно, ніж у дітей контрольної групи та дітей з НЕК I стадії ($p<0,05$).

НЕК III стадії також асоціюється з тривалішим перебуванням дітей на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд ($61,8 \pm 4,7$) доби, тривалішим перебуванням на повному парентеральному харчуванні – ($9,9 \pm 1,6$) доби, подовженням терміну їх перебування на частковому парентеральному харчуванні – ($55,6 \pm 4,4$) доби та повторним переведення їх на повне парентеральне харчування ($p<0,01$).

Значним поштовхом у розвитку неонатальної нутриціології стали активна розробка та широке впровадження спеціальних адаптованих сумішей для недоношених дітей, а також можливість забезпечення раннього парентерального харчування. Отримані нами дані показали, що у разі відсутності грудного молока, перевага має надаватися рідким молочним сумішам з вмістом білку $2,9\text{--}3,1$ г/100 мл та сумішам з глибоким гідролізом білку з вмістом білка $1,8$ г/100 мл при розвитку НЕК.

Отже, отримані нами данні вказують на те, що ранній початок ентерального харчування та застосування грудного молока у вигодовуванні дитини на 7 та 14 добу життя є редукторами ризику НЕК.

Основні результати розділу опубліковані у наступних працях:

1. Особливості перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, О. А. Моравська та ін. *Biomedical and Biosocial Antropology*. 2017. № 2 (29). С. 136-140.

2. Русак Н. П. Вплив вигодовування на важкість перебігу некротичного ентероколіту у недоношених новонароджених. *Современная педиатрия*. 2018. №3(91). С.33-37.

3. Yablon O., Rusak N. Course of necrotizing enterocolitis in children born prematurely and features of their feeding. *Standardy Medyczne – Problemy Chirurgii Dziecięcej. Materiały konferencji «II Polsko-Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej»* (Люблін, 12-13 жовтня. 2018). Польща, Люблін, 2018. С. 80.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ БЛКА, ЩО ЗВ'ЯЗУЄ ЖИРНІ КИСЛОТИ (I-FABP), У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З НЕК ТА ІНШИХ ДІАГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ

Клінічний перебіг НЕК у новонароджених залежить від багатьох факторів, в першу чергу від стадії захворювання – на початкових стадіях наявні неспецифічні ознаки та маніфестна клінічна картини на пізніх стадіях [134, 20]. Своєчасна діагностика і призначення вчасного адекватного лікування у дітей із НЕК на початкових стадія захворювання може попередити подальший розвиток патологічного процесу у частини пацієнтів. Результати фізикального обстеження, дані лабораторного та інструментальних методів не завжди дозволяють чітко встановити діагноз НЕК або диференціювати його від інших патологічних станів [34]. Отже, існує нагальна потреба в пошуках нових біомаркерів, придатних для ранньої діагностики НЕК, що надасть можливість раннього втручання.

На сьогодні відомо, що після смерті ентероциту його цитоплазматичний вміст виділяється в кров, і підвищення I-FABP в сироватці крові описане у немовлят, народжених передчасно [93]. I-FABP крові дозволяє ідентифікувати немовлят на ранніх стадіях захворювання на НЕК та корелює із важкістю захворювання [168]. Недавній мета-аналіз показав, що вміст I-FABP в сироватці крові є перспективним маркером для ранньої діагностики НЕК, який може значно знизити високі хибні негативні показники поточних діагностичних процедур [139, 140].

4.1 Особливості лабораторних, біохімічних, бактеріологічних та інструментальних результатів дослідження у передчасно народжених дітей з НЕК

Всім дітям з груп спостереження на момент встановлення діагнозу НЕК проводили загальний аналіз крові та визначали рівень тромбоцитів, результати обстеження наведені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Показники загального аналізу крові та тромбоцитів у передчасно народжених дітей з НЕК (M±m)

Показники	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Гемоглобін, г/л	125,8±5,9*	105,6±3,7* [#]	87,4±7,0* [#]	161,8±7,6
Еритроцити×10 ¹² /л	3,7±0,2*	3,5±0,2*	2,7±0,2* [#]	4,6±0,2
Гематокрит	0,42±0,02*	0,39±0,08	0,28±0,02* [#]	0,51±0,02
Лейкоцити,×10 ⁹ /л	16,1±1,2*	20,0±5,3*	22,8±3,2*	8,3±0,4
Паличкоядерні, %	4,5±0,6	8,5±1,0*	11,5±2,6* [#]	3,2±0,4
Сегментоядерні, %	50,7±2,6*	52,5±2,3*	51,5±5,3	42,5±2,8
Еозинофіли, %	2,9±0,7	2,1±0,4	1,8±1,1	2,1±0,3
Лімфоцити, %	33,8±2,1*	30,6±2,6*	29,9±4,5*	44,3±3,0
Моноцити, %	7,9±0,6	7,3±0,9	5,3±1,1*	8,0±0,7
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	253,1±12,3	176,1±16,7* [#]	137,8±25,8* [#]	282,4±13,0

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, p<0,05;

2. [#] - достовірна різниця II та III груп відносно I групи, p<0,05.

У дітей I, II та III груп рівень гемоглобіну був достовірно нижче, ніж у дітей контрольної групи, середнє значення якого було (125,8±5,9), (105,6±3,7), (87,4±7,0) та (161,8±7,6) г/л відповідно (p<0,01). Також є достовірна різниця рівню гемоглобіну у дітей II та III груп, він був нижчим, ніж у дітей I групи (p<0,05). Так, як забір крові брався на 7-10 добу, анемія 1 ступеню встановлювалася при значенні гемоглобіну <120 г/л, 2 – <90 г/л, 3 –

<70 г/л. Анемія була у 15 дітей (55,5 %) I групи, з них 13 дітей мали 1 ступінь та 2 дитини 2 ступінь анемії. У дітей II групи анемія спостерігалася у 23 дітей (65,7 %), з них 1 ступінь анемії була у 18 дітей, 2 ступінь – у 5 дітей. У дітей III групи анемія була у 7 дітей (87,5 %), з них 1 ступінь анемії мали 2 дітей, 2 ступінь – 4 дитини, 3 ступінь була у 1 дитини. Кількість еритроцитів в загальному аналізі крові у дітей I, II та III груп ($(3,7 \pm 0,2)$, $(3,5 \pm 0,2)$ та $(2,7 \pm 0,2) \times 10^{12}/\text{л}$) були достовірно нижче, ніж у дітей контрольної групи ($(4,6 \pm 0,2) \times 10^{12}/\text{л}$) ($p < 0,01$). Між групами простежувалася тенденція, чим важча стадія НЕК, тим нижче рівень еритроцитів ($p < 0,05$). Кількість тромбоцитів була достовірно нижче у дітей II та III груп ($(176,1 \pm 16,7)$, $(137,8 \pm 25,8) \times 10^9/\text{л}$), ніж у дітей контрольної групи ($(282,4 \pm 13,0) \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,01$) та дітей I групи ($(253,1 \pm 12,3) \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,05$).

У всіх дітей основної групи спостерігалася зростання кількості лейкоцитів зі значним зсувом лейкоцитарної формули вліво. Рівень лейкоцитів у дітей I, II та III груп був достовірно вищим за рівень лейкоцитів дітей з контрольної групи і становив відповідно – $(16,1 \pm 1,3)$, $(20,0 \pm 5,3)$, $(22,8 \pm 3,2)$ та $(8,3 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$). Між групами даний показник достовірно не відрізнявся, вищий ступінь лейкоцитозу був у дітей з важчою стадією НЕК. Оцінка показників лейкоцитарної формули показала значний зсув лейкоцитарної формули вліво у дітей II та III груп відносно дітей контрольної групи, про що свідчить вищий вміст паличкоядерних нейтрофілів ($p < 0,01$). Вміст сегментоядерних нейтрофілів був достовірно вищим у дітей I та II груп відносно контрольної групи ($p < 0,05$), вміст лімфоцитів був нижчим у всіх трьох групах дітей з НЕК відносно контрольної групи ($p < 0,05$). Вміст моноцитів був достовірно нижчим у дітей III групи ($(5,3 \pm 1,1) \%$), ніж у дітей контрольної групи ($(8,0 \pm 0,7) \%$) ($p < 0,05$).

У загальному аналізі сечі не виявлено суттєвих змін.

Зміни, які спостерігалися в біохімічному аналізі крові, та рівень електролітів крові наведені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Показники біохімічного аналізу крові у дітей з НЕК (M±m)

Показники	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Глюкоза, ммоль/л	4,0±0,2	4,1±0,3	3,8±0,3	3,9±0,2
Загальний білок, г/л	46,6±1,1	46,5±1,1	43,9±2,0*	48,7±1,3
Сечовина, ммоль/л	6,5±0,8	7,0±0,7	6,2±0,8	6,8±0,8
Креатинін, мкмоль/л	70,1±6,4*	75,8±8,1*	76,6±10,4*	40,0±4,1
Білірубін, ммоль/л	112,1±11,5	132,3±12,6	116,3±24,6	144,6±12,1
АСТ, МО/л	35,5±3,3*	34,0±3,8*	34,1±6,0*	20,7±2,2
АЛТ, МО/л	14,8±1,6	14,6±2,5	14,6±3,4	10,7±1,3

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$;

2. # - достовірна різниця III групи відносно I та II груп, $p < 0,05$.

Аналіз результатів біохімічного дослідження крові у дітей з НЕК показав певні порушення, зокрема у вмісті загального білка, креатиніну, АСТ, електролітів. Загальний рівень білка у всіх групах був знижений, але діти контрольної групи теж мали гіпопротеїнемію, що обумовлено недоношеністю. Разом із тим, у дітей з НЕК III стадії рівень загального білка був достовірно нижче, ніж у дітей контрольної групи – (43,9±2,0) та (48,7±1,3) г/л відповідно ($p < 0,05$). Рівень сечовини та креатиніну крові у дітей в усіх груп спостереження знаходився у межах норми. Показники пігментного обміну (рівень загального білірубіну) були підвищені в усіх групах за рахунок непрямой фракції, що було зумовлено фізіологічною жовтяницею новонароджених та передчасним народженням. При подальшому динамічному спостереженні рівні білірубіну знижувалися поступово до норми.

Середні показники електролітів крові наведені у табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Показники електролітів крові у дітей з НЕК ($M \pm m$)

Показники	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Калій, ммоль/л	5,0 \pm 0,2	4,2 \pm 0,1*	4,2 \pm 0,4	4,6 \pm 0,12
Натрій, ммоль/л	138,2 \pm 0,8*	139,7 \pm 1,61	136,5 \pm 1,1*	141,7 \pm 1,2
Хлор, ммоль/л	108,6 \pm 1,3	107,5 \pm 1,4	106,8 \pm 1,7	109,9 \pm 1,0

Примітка. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

Середні показники електролітів крові були в межах вікової норми у дітей усіх груп.

При дослідженні СРБ було встановлено, що підвищення його рівня було достовірно частіше у дітей II групи – 11 дітей (31,4 %) ($\chi^2=4,974$; $p=0,026$) та III групи – 6 дітей (75,0 %) ($\chi^2=14,814$; $p < 0,001$), ніж у дітей контрольної групи – 2 дітей (8,0 %). У дітей III групи даний показник частіше був підвищеним, ніж у дітей I ($\chi^2=5,293$; $p=0,022$) та II груп ($\chi^2=5,171$; $p=0,023$) (рис. 4.1).

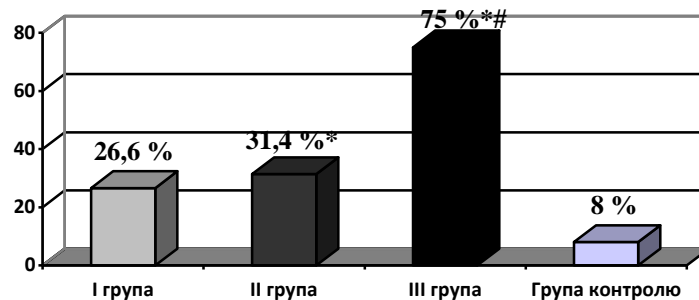


Рис. 4.1 – Рівень СРБ > 6 мг/л у сироватці крові передчасно народжених дітей з НЕК (%)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$;

2. # - достовірна різниця III групи відносно I та II груп, $p < 0,05$.

Всім дітям у стаціонарі проводили загальноприйнятий бактеріологічний моніторинг, який включав посів крові, посів з очей, зіву,

носа, інтубаційної трубки, пупка та посів калу. Бактеріологічне дослідження було повторене в динаміці на 7 добу перебування дітей в стаціонарі. В контексті впливу на розвиток некротичного ентероколіту результати посіву калу та крові наведені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Результати бактеріологічного дослідження крові та калу у дітей з НЕК (абс., %)

Показники	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Виділено патогенну флору у випорожненнях	3 (11,1)	7 (20,0)	4 (50,0)* [#]	1 (4,0)
Позитивні посіви крові	3 (11,1)	1 (2,9)	1 (12,5)	0
Відсутній ріст	21 (77,8)	27 (77,1)*	3 (37,5)* [#]	24 (96,0)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$;

2. [#] - достовірна різниця III групи відносно I та II груп, $p < 0,05$.

Патогенну флору у випорожненнях частіше було виявлено у дітей III групи – у 7 дітей (20,0%), ніж у дітей контрольної групи – у 1 дитини (4,0%) ($\chi^2=9,975$; $p=0,002$), та у дітей I групи – у 3 дітей (11,1 %) ($\chi^2=5,833$; $p=0,016$). Чим важча стадія НЕК, тим більше позитивних висівів було виявлено ($p < 0,05$). Аналіз бактеріологічного дослідження крові показав, що позитивні висіви були у 3 дітей I групи (11,1 %), 1 дитини (2,9 %) II групи, у 1 дитини (12,5 %) III групи та у жодної дитини контрольної групи ($p > 0,05$). Водночас, звертає увагу високий відсоток від’ємних результатів бактеріологічного дослідження крові та калу у дітей II та III груп – у 27 (77,1%) та 3 (37,5 %) дітей відповідно, що зустрічалося достовірно частіше, ніж у дітей контрольної групи - у 24 (96,0 %) дітей ($p < 0,05$).

Мікробіологічний спектр збудників у дітей з НЕК, що був виявлений при бактеріологічному дослідженні наведений в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Мікробіологічний спектр збудників, виділених з калу у дітей з НЕК (абс., %)

Мікрофлора	Кількість хворих, n = 70
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (7,1)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (2,9)
<i>Escherichia coli</i>	2 (2,9)
<i>Citrobacter intermedius</i>	1 (1,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,4)
<i>Pseudomonas aerogeneus</i>	1 (1,4)
<i>Candida</i>	1 (1,4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (2,9)
<i>Micrococcus spp.</i>	1 (1,4)
<i>Pseudomonas aerogeneus</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,4)
<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,4)
Всього	19 (27,1)

Аналіз мікробіологічного спектру засвідчив, що найчастіше при посівах крові та калу у дітей з НЕК виявлялися представники сімейства *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та *Citrobacter intermedius*), що було виявлено у 11 дітей (57,9%) з 19 дітей, у яких були позитивні результати висівів.

Аналіз результатів обстеження дітей на наявність TORCH-інфекції показав, що 4 дітей (14,8 %) I групи були інфіковані, у 3 дітей був виявлений токсоплазмоз, ще у 1 дитини – комбіноване інфікування цитомегаловірусом та токсоплазмою. Серед дітей II групи 5 дітей (14,3 %) були інфіковані токсоплазмою, 3 дітей (8,6 %) цитомегаловірусом. В III групі спостереження 2 дітей (25,0 %) були інфіковані токсоплазмою, 1 дитина (12,5 %) цитомегаловірусом.

Таким чином, аналіз параклінічних (загально-клінічних, біохімічних, мікробіологічних) результатів дослідження не продемонструвало суттєвих

відмінностей у дітей з різними стадіями НЕК, за виключенням: рівень гемоглобіну був достовірно нижчим у дітей III групи – $(87,4 \pm 7,0)$ Г/л, ніж у дітей з НЕК I стадії – $(125,8 \pm 5,9)$ Г/л ($p < 0,01$); кількість тромбоцитів була достовірно менше у 1,8 разів у дітей з III стадією НЕК, ніж з I стадією ($p < 0,05$); вміст моноцитів у лейкоцитарній формулі був достовірно нижчим у дітей III групи – $(5,3 \pm 1,1)$ %, ніж у дітей контрольної групи – $(8,0 \pm 0,7)$ % ($p < 0,05$). При дослідженні СРБ було встановлено, що підвищення його рівня було достовірно частіше у дітей II групи – 11 дітей (31,4 %) ($\chi^2 = 4,974$; $p = 0,026$) та III групи – 6 дітей (75,0 %) ($\chi^2 = 14,814$; $p < 0,001$), ніж у дітей контрольної групи – 2 дітей (8,0 %). Патогенну флору в калі частіше було виявлено у дітей III групи, ніж у дітей контрольної та I груп ($p < 0,05$). Аналіз мікробіологічного спектру засвідчив, що найчастіше при посівах крові та калу у дітей з НЕК виявлялися представники сімейства *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* та *Citrobacter intermedius*). Недоліком вищевказаних маркерів є те, що вони не є специфічними для НЕК і можуть зустрічатися при інших захворюваннях.

Протокольні інструментальні методи обстеження для діагностики НЕК передбачають рентгенологічне та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

З появою перших симптомів НЕК у передчасно народжених дітей, їм проводилося рентгенологічне обстеження, метою якого було виявити наявність газу, його локалізацію та розповсюдженість, зокрема у стінці кишок, у ворітній вені або у черевній порожнині. При необхідності оглядова рентгенографія органів черевної порожнини проводилася в динаміці, в т.ч. в латеропозиції. Повторне обстеження залежало від важкості НЕК, терміни коливалися від 6 до 24 годин. При вертикальному положенні дитини знімки виконувалися в передньо-задній проекції, в положенні дитини на спині – в поперечно-латеральній або ліво-латеральній, що дозволяло виявити вільне

повітря, якого не було виявлено при проведенні рентгенографії у вертикальному положенні. Дані рентгенологічного обстеження (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Результати рентгенологічного обстеження черевної порожнини дітей з НЕК (абс., %)

Ознаки	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8
Набряк стінки кишки	12 (44,4)	21 (60,0)	8 (100,0)* #
Пневматоз кишок	2 (7,4)	18 (51,4)*	7 (87,5)*
Роздуті петлі кишок	14 (51,9)	26 (74,3)	7 (87,5)
Газ у ворітній вені	0	0	2 (25,0)* #
Наявність горизонтальних рівнів у кишці	0	1 (2,9)	2 (25,0)*
Пневмоперитонеум	0	0	1 (12,5)

Примітки: 1. * - достовірна різниця II та III груп відносно I групи, $p < 0,05$;

2. # - достовірна різниця III групи відносно II групи, $p < 0,05$.

Результати рентгенологічного обстеження дітей з НЕК чітко відповідали важкості захворювання. Найменші зміни виявляли на початкових стадіях захворювання, а найбільш виразні рентгенологічні ознаки були виявлені при важчому перебігу НЕК, що відповідає даним літератури.

Такі рентгенологічні ознаки, як дилатація кишок та набряк стінки кишки є неспецифічними ознаками НЕК, вони виявлялися у пацієнтів як на початкових стадіях захворювання, так і при важких формах. Роздуті петлі кишок частіше спостерігався у III групі - у 7 дітей (87,5 %), ніж у I групі, де 14 дітей (51,9 %) мали даний симптом ($p > 0,05$). Набряк стінки кишки достовірно частіше був у 8 дітей (100,0 %) III групи, тоді як у I та II групах – у 12 (44,4 %) ($\chi^2=7,778$; $p=0,006$) та 21 (60,0 %) ($\chi^2=4,745$; $p=0,03$) дітей відповідно.

Пневматоз (інтрамуральний газ), який вважається однією із ранніх ознак захворювання на НЕК, виявляли на рентгенограмі у вигляді світлих та темних смужок у стінці кишки та у шлунку. Достовірно частіше даний симптом спостерігався у дітей III групи - 7 дітей (87,5 %), ніж у дітей I групи - 2 дітей (7,4 %) ($\chi^2=20,725$; $p<0,001$).

Газ у ворітній вені достовірно частіше виявили у 2 дітей (25,0 %) з НЕК III стадії, тоді як у дітей I ($\chi^2=7,159$; $p=0,008$) та II ($\chi^2=9,177$; $p=0,003$) груп даної ознаки не було у жодної дитини. Наявність горизонтальних рівнів у кишці були у 2 дітей (25,0 %) III групи і у жодної дитини з I групи ($\chi^2=7,159$; $p=0,008$). Вільний газ у черевній порожнині (пневмоперитонеум) був виявлений лише у 1 дитини (12,5 %) з НЕК III стадії.

Усім дітям з НЕК проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, за допомогою якого виявляли зміни в стінці кишки, наявність газу в системі порталльної вени, випіт в черевній порожнині, оцінювали перистальтику (дані наведені в табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Результати УЗД органів черевної порожнини дітей з НЕК (абс., %)

Ознаки	I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8
Пневматоз кишок	2 (7,4)	10 (28,6)*	5 (62,5)*
Роздуті петлі кишок	8 (29,6)	14 (40,0)	6 (75,0)*
Газ у ворітній вені	0	3 (8,6)	2 (25,0)*
Наявність випоту	1 (3,7)	4 (11,4)	4 (50,0)* [#]
Сповільнена перистальтика	23 (85,2)	31 (88,6)	8 (100,0)
Метеоризм	19 (70,4)	31 (88,6)	7 (87,5)

Примітки: 1. * - достовірна різниця II та III груп щодо I групи, $p<0,05$;

2. [#] - достовірна різниця III групи щодо II та I груп, $p<0,05$.

При УЗД органів черевної порожнини дітей з НЕК I стадії найчастіше виявляли метеоризм – у 19 дітей (70,4), сповільнену перистальтику у 23 (85,6 %) та роздуті потовщені петлі кишок у 8 дітей (29,6 %). Лишу у 1 дитини (3,7 %) із них було виявлено незначну кількість рідини у черевній порожнині. Більшість дітей в усіх групах спостереження мали при проведенні УЗД органів черевної порожнини сповільнення перистальтики та метеоризм, що було виявлено у > 70,0 % дітей у всіх групах ($p > 0,05$).

Важливою УЗД ознакою було виявлення пневматозу кишки, що було присутнім достовірно частіше у дітей III групи – у 5 дітей (62,5 %) ($\chi^2=11,707$; $p < 0,001$), та у II групі – у 10 дітей (28,6 %) ($\chi^2=4,374$; $p=0,037$), тоді як лише у 2 дітей (7,4 %) I групи була дана ознака. Інтрамуральний газ виявляли при УЗД органів черевної порожнини у вигляді гіперехогенних ділянок у стінці кишки, кількість якого коливалася від повного виповнення стінки кишки до окремих фокусів.

Пухирці газу у ворітній вені чи її гілках при УЗД органів черевної порожнини виявили у 2 дітей (25,0 %) III групи, тоді як у I групі даної ознаки взагалі не було виявлено ($\chi^2=7,159$; $p=0,008$), а у II групі – у 3 дітей (8,6 %).

Основною перевагою перед оглядовою рентгенографією УЗД органів черевної порожнини є те, що можливо виявити випіт у черевну порожнину, порожнину малого тазу чи між петлями кишок. Наявність випоту у черевну порожнину була виявлена у половини дітей III групи (50,0 %), що діагностувалося достовірно частіше, ніж у дітей II групи – у 4 дітей (11,4 %) ($\chi^2=6,397$; $p=0,012$) та I групи – у 1 дитини (3,7 %) ($\chi^2=10,802$; $p=0,002$).

При проведенні порівняння результатів рентгенологічного обстеження з УЗД органів черевної порожнини було виявлено, що за такими параметрами як пневматоз кишок та набряк стінки переважає рентгенологічне обстеження, а щодо виявлення газу у ворітній вені, оцінці перистальтики та наявності випоту перевагу має УЗД органів черевної порожнини.

Отже, аналіз даних інструментальних методів дослідження показав, що зміни виявленні при рентгенологічному та ультразвуковому обстеженні

органів черевної порожнини відповідають важкості захворювання та відповідають критеріям діагностики Bell's стадій НЕК за М.С. Walsh і R.M. Kliegman (1986) [42, 166]. Разом з тим, зміни які виявляються при I стадії НЕК не дозволяють чітко підтвердити НЕК, більш специфічні для НЕК критерії рентгенологічної та ультразвукової діагностики з'являються на стадії II та III, що не дозволяє віддиференціювати НЕК на початкових стадіях від порушення толерантності харчування пов'язаних з передчасним народженням, а встановлення діагнозу на II та III стадії є пізньою, що не дозволяє застосувати вчасно превентивні заходи щодо прогресування захворювання. Тому є доречним пошук надійного ефективного маркеру НЕК у найкоротший термін від початку захворювання.

4.2 Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом

Вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), в сироватці крові передчасно народжених дітей визначався на 7-10 добу (рис. 4.2).

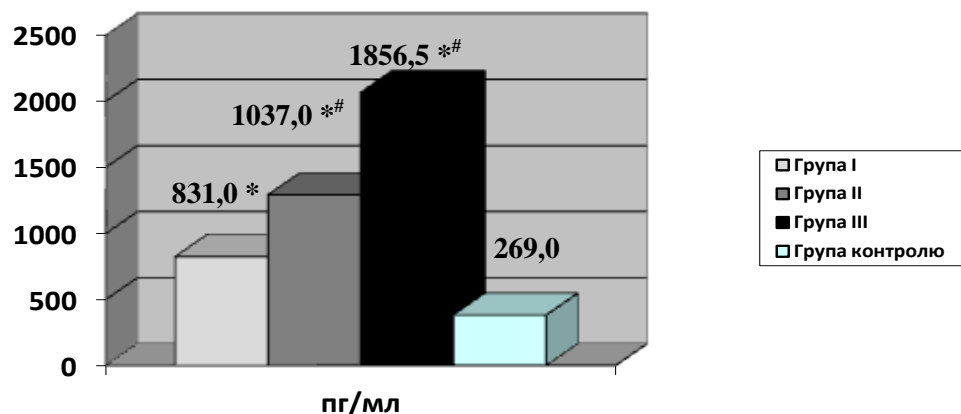


Рис. 4.2 - Вміст I-FABP (пг/мл) в сироватці крові у передчасно народжених дітей з НЕК, залучених у дослідження (Me)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,01$;

2. # - достовірна різниця II та III груп відносно I групи, $p < 0,01$ та III групи відносно II групи, $p < 0,05$.

У всіх дітей з НЕК, залучених у дослідження, відмічалось підвищення вмісту I-FABP в сироватці крові. Так, вміст I-FABP у сироватці крові дітей у I групі склав 831,0 [582-974] пг/мл, в II групі - 1037,0 [862-1846] пг/мл, в III групі – 1856,5 [1627-2756] пг/мл, що достовірно перевищувало значення вмісту I-FABP у сироватці крові дітей контрольної групи в 3, 4 та 7 разів - 269,0 [226-346] пг/мл ($p < 0,01$). Також відмічалась достовірно вищий вміст I-FABP у сироватці крові передчасно народжених дітей з НЕК в залежності від важкості захворювання, чим важча стадія, тим вищий був вміст I-FABP. Вміст I-FABP у сироватці крові дітей III групи був достовірно вищим в 1,8 разів за вміст даного білка у крові дітей II групи ($p < 0,05$) та в 2,2 рази вищим, ніж у дітей I групи ($p < 0,01$), а вмісту I-FABP у дітей II групи достовірно переважав над вмістом даного показника у дітей з I групи ($p < 0,01$).

Максимальний показник I-FABP у дітей I групи був 1614 пг/мл, мінімальний – 370 пг/мл; в II групі - максимальний показник I-FABP – 2874 пг/мл, а мінімальний – 281 пг/мл; у III групі - максимальний показник I-FABP – 3262 пг/мл, а мінімальний – 1290 пг/мл.

Ми провели аналіз вмісту I-FABP у дітей з НЕК з залежності від статі. Так, вміст I-FABP у хлопчиків з НЕК ($n=22$) був достовірно вищим – 1622,0 [1032-2587] пг/мл, ніж у дівчаток ($n=48$) – 892,5 [591-1357] пг/мл ($p < 0,01$).

Діагностична цінність I-FABP в сироватці крові передчасно народжених дітей з НЕК визначена за допомогою ROC-аналізу (рис. 4.3).

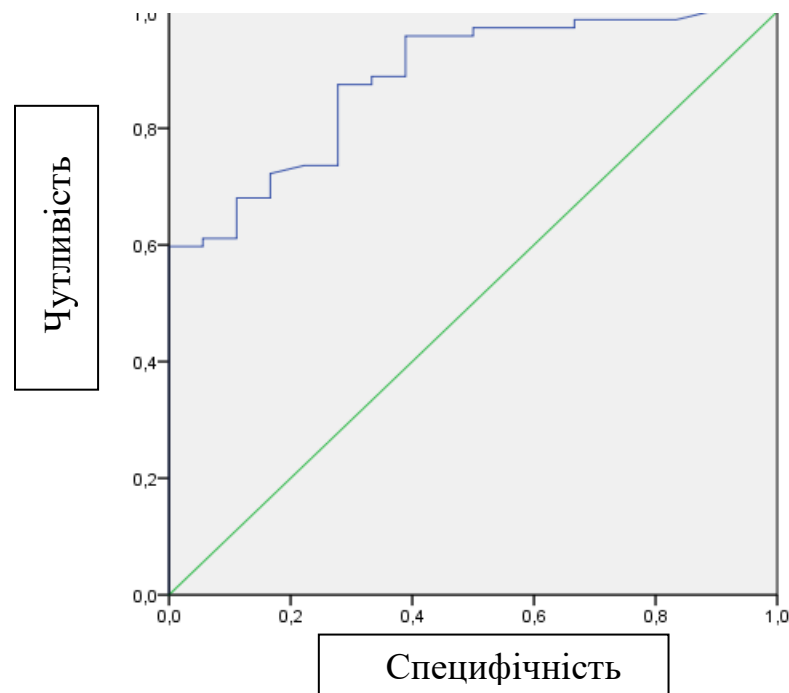


Рис. 4.3 – ROC-крива визначення діагностичної цінності I-FABP в сироватці крові у передчасно народжених дітей для виявлення НЕК

Проведений ROC-аналіз встановив, що показник I-FABP $\geq 727,5$ пг/мл в сироватці крові, дозволяє діагностувати НЕК у передчасно народжених дітей з чутливістю 73,6 % та специфічністю 72,2 %. Площа (AUC) під ROC-кривою становить 0,883 [95 % ДІ 0,806-0,961], що говорить про високу діагностичну цінність моделі.

Також був проведений ROC-аналіз для визначення діагностичної цінності I-FABP в сироватці крові передчасно народжених дітей з НЕК в залежності від стадії захворювання. Найбільшу діагностичну цінність I-FABP має для діагностики НЕК III стадії. Результат ROC-аналізу показав, що показник I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл в сироватці крові дозволяє виявити НЕК III стадії у передчасно народжених дітей з чутливістю 85,7 % та специфічністю 82,0 %. Площа (AUC) під ROC-кривою становить 0,880 [95 % ДІ 0,784-0,976], що говорить про високу діагностичну цінність моделі (рис. 4.4).

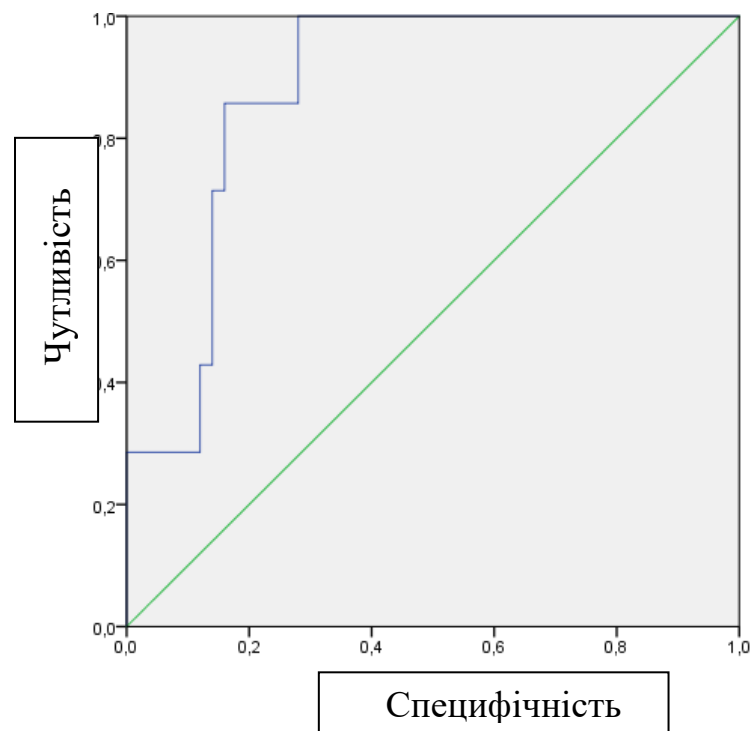


Рис. 4.4 – ROC-крива визначення діагностичної цінності I-FABP в сироватці крові у передчасно народжених дітей для виявлення НЕК III стадії

Вміст I-FABP для НЕК II стадії має середню діагностичну цінність. Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту I-FABP для прогнозування розвитку НЕК II стадії за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,595 [0,444-0,746 95% ДІ]. Точка відсічки знаходяться на рівні 1000,50 пг/мл (чутливість 63,3 %, специфічність 63,0 %).

Також були визначені такі операційні характеристики дослідження, як точність, прогностична цінність позитивного результату та прогностичну цінність негативного результату, дані наведені у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 – Додаткові операційні характеристики діагностичного тесту I-FABP для прогнозування виникнення НЕК у передчасно народжених дітей, %

Операційні характеристики	Показник I-FABP \geq 727,5 пг/мл
Точність	80,0
Прогностична цінність позитивного результату	89,2
Прогностична цінність негативного результату	70,0

Аналіз отриманих даних показав, що даний показник є високочутливим – 73,6 %, високоспецифічним – 72,2 %, з досить високою точністю – 80,0 %, має високу прогностичну цінність позитивного результату – 89,2 та середню прогностичну цінність негативного результату – 70,0 %.

Таким чином, у дітей, які мають клініку НЕК, відсоток дітей, які отримують позитивний результат вмісту I-FABP \geq 727,5 пг/мл в сироватці крові – 73,6 %, серед дітей, що не мають НЕК 72,2 % покаже негативний результат даного показника. У випадку, коли вміст I-FABP \geq 727,5 пг/мл ймовірність того, що передчасно народжена дитина має НЕК – 89,2 %. Прогностична цінність негативного результату має середнє значення, а це означає, що серед передчасно народжених дітей вміст I-FABP у яких \leq 727,5 пг/мл відсоток дітей, які не матимуть НЕК – 70,0 %.

В подальшому ми провели кореляційний аналіз для пошуку взаємозв'язку між вмістом I-FABP у сироватці крові та деякими факторами. Кореляційний аналіз зв'язку між рівнем I-FABP у сироватці крові та тривалістю перебування дітей на лікуванні у ВАІТН показав наявність прямого зв'язку слабкої сили ($r=0,3$, $p<0,05$) між цими показниками. Слабкий позитивний кореляційний зв'язок також був між рівнем I-FABP у сироватці крові та ступенем лейкоцитозу ($r=0,27$, $p<0,05$). Позитивний кореляційний зв'язок помірної сили був виявлений між рівнем I-FABP у сироватці крові та підвищеним рівнем СРБ ($r=0,34$, $p<0,01$), а також між рівнем I-FABP та

початком ентерального харчування у цих дітей ($r=0,42$, $p<0,01$). Сильний негативний кореляційний зв'язок було виявлено між рівнем I-FABP та вмістом тромбоцитів у сироватці крові ($r=-0,51$, $p<0,01$), а також між рівнем I-FABP у сироватці крові та масою тіла ($r=-0,51$, $p<0,01$). Негативний кореляційний зв'язок помірної сили був виявлений між рівнем I-FABP у сироватці крові та терміном гестації ($r=-0,48$, $p<0,01$), а також між рівнем I-FABP у сироватці крові та кількістю моноцитів у лейкоцитарній формулі ($r=-0,4$, $p<0,01$).

За результатами проведеного аналізу було встановлено закономірність, що чим важча стадія НЕК, тим вищі показники вмісту I-FABP. Наші дані співпадають з даними літератури (Aydemir C, Dilli D, Oguz SS, et al. (2011)), в роботі яких було показано, що I-FABP крові дозволяє виділити немовлят на ранніх стадіях НЕК та корелює із важкістю захворювання.

Таким чином, отримані нами дані вказують на те, що діагностика НЕК у передчасно народжених дітей є складною. Визначення у якості діагностичного критерію вмісту I-FABP у сироватці крові дозволить диференціювати дітей, перебіг НЕК у яких матиме негативний клінічний перебіг, на ранніх стадіях з високою чутливістю та специфічною та дозволить своєчасно застосувати превентивні заходи.

Основні результати розділу опубліковані у наступних розділах:

1. Яблонь О. С., Русак Н. П. Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т. VIII. № 2 (28). С. 52-57.

2. Yablon O., Rusak N. Peculiarities of the course and diagnostics of necrotizing entocolitis in premature born children. *Journal of Education, Health and Sport*. ISSN 2391-8306. 2018. Vol. 8, № 7. P. 580-588. eISSN 2391-8306. DOI <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/index>.

3. Проблемні питання діагностики та лікування виразково-некротичного ентероколіту у дітей / П. С. Русак, Н. П. Русак, О. І. Хохлов. *Хірургія дитячого віку*. 2017. № 4(57). С. 142-143.

4. Русак П. С., Русак Н. П. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных: тактика ведения, результаты лечения. *Сборник тезисов XVIII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»* (Россия, Москва, 17-19 февраля, 2017). Москва, 2017. С. 449.

5. Особливості діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, Д. П. Сергета та ін. *Матеріали 2-ї Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Актуальні питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важкохворих»* (Вінниця, 11-12 жовтня. 2018). Вінниця, 2018. С. 103-104.

6. Патент № 131451, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, С. О. Русак, А. П. Коноплицька; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова і автори. - № у 201808666; дата подання 13.08.2018; опубліковано 10.01.2019, бюл. № 1.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕК У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ, ЩО ПОМЕРЛИ

Досить часто важкі форми НЕК потребують термінового хірургічного втручання, а частота летальності НЕК становить від 10 до 50 %, сягаючи майже 100 % у пацієнтів з масивними некротичними змінами кишки [20].

5.1 Характеристика передчасно народжених дітей з НЕК, що померли

Проведений аналіз особливостей перебігу НЕК у 21 передчасно народженої дитини, що померли за період 2015-2017 років. З них, 12 дітей з НЕК III стадії, де НЕК був причиною смерті та 9 дітей з НЕК II стадії, де НЕК не був безпосередньою причиною смерті, але був складовою діагнозу. Для виявлення факторів ризику розвитку летальних наслідків НЕК ми порівнювали між собою дітей з НЕК, що померли (група А, n=21) з дітьми з що вижили з аналогічними стадіями НЕК з основної групи (група Б, n=43) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Антропометричні та гендерні показники передчасно народжених дітей з НЕК, що померли та тих, що вижили

Показники		Група А, n=21	Група Б, n=43
Термін гестації (тижні)	M±m	29,0 ± 0,5	28,6 ± 0,4
Вага (г),	M±m	1371,2±70,5*	1163,9±51,6
Хлопчики	абс.	14	13
	%	66,7*	30,2
Дівчата	абс.	7	30
	%	33,3	69,8

Примітка. * - достовірна різниця відносно групи Б, p<0,05.

Аналіз антропометричних даних показав, що діти групи А мали достовірно вищу масу тіла – (1371,2±70,5) г, ніж діти групи Б – (1163,9±51,6) г ($p<0,05$). Встановлено гендерні особливості: в групі А достовірно переважали хлопчики (66,7 %) тобто, серед померлих їх було у 2 рази більше ($\chi^2=7,679$; $p=0,006$).

Проведений аналіз за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах життя не показав достовірних відмінностей між групами, більшість дітей в обох групах народжені у стані помірної асфіксії.

Аналіз стану здоров'я матерів, особливостей перебігу вагітності та пологів наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Вплив антенатальних та постнатальних чинників на наслідки НЕК (абс., %)

Чинники	Група А, n=21	Група Б, n=43
Тривалий безводний проміжок	3 (14,3)	8 (18,6)
Катетеризація пупкової вени	18 (85,7)	33 (76,7)
Екстрагенітальна патологія у матерів дітей	12 (57,1)	25 (58,1)
Патологічний перебіг вагітності	19 (90,8)	39 (90,7)
Ускладнені пологи	18 (85,7)	33 (76,7)
Повторні пологи	14 (66,7)	23 (53,4)
Аборти чи викидні в анамнезі	7 (33,3)	17 (39,5)
Кесарів розтин	8 (38,1)	22 (51,2)
Запальні зміни в плаценті	13 (61,9)*	9 (20,9)
Забруднені навколоплідні води	7 (33,3)	15 (34,9)

Примітка. * - достовірна різниця відносно групи Б, $p<0,01$.

Аналіз стану здоров'я матерів дітей з груп А та Б засвідчив, що при дослідженні плаценти, патологічні зміни були виявлені достовірно частіше у групі А, де їх мали 13 (61,9 %) жінок, ніж у групі Б – 9 (20,9 %) жінок ($\chi^2=10,501$; $p=0,002$). Найчастіше у матерів дітей групи А були виявленні такі

зміни плаценти, як вогнищевий хоріоамніоніт – у 4 (19,0 %) жінок, у 2 (9,5 %) жінок – вогнищевий децидуїт, у 2 (9,5 %) жінок – феникуліт, у 3 жінок – гіперплазію плаценти (18,0 %), інші стани зустрічалися рідше. По 1 випадку зустрічалися такі зміни плаценти, як гостре порушення кровообігу, плацентит, петрифікати в плаценті, гіпоплазія та передчасне дозрівання плаценти. Поєднання 2-х і більше патологічних змін плаценти було у 5 (23,8 %) жінок дітей з групи А.

Аналіз стану здоров'я матерів дітей з груп А та Б також засвідчив однакову частоту екстрагенітальної патології. У групі А причиною екстрагенітальних захворювань найчастіше був хронічний фарингіт, яких був у 4 (19,0 %) матерів, а також пієлонефрит, флегмонозний апендицит та варикозне захворювання вен нижніх кінцівок.

Патологічний перебіг вагітності був майже у всіх матерів дітей обох груп та зустрічався у 19 (90,8 %) жінок групи А та у 39 (90,7 %) жінок групи Б ($p>0,05$). Матері дітей групи А найчастіше мали під час вагітності такі патологічні стани, як ГРВІ – 8 (38,1 %) жінок, загрозу переривання вагітності та анемію мали по 6 жінок (28,6 %) , загрозу передчасних пологів мали 3 (14,3 %) жінки, 12 (57,1 %) жінок мали 2 та більше патологічних стани під час вагітності.

Ускладнений перебіг пологів був у 18 (85,7 %) жінок з групи А та у 33 (76,7 %) жінок групи Б ($p>0,05$). Найчастіше причиною ускладнених пологів у групі А були передчасний розрив плодових оболонок та передчасне відшарування плаценти, які мали місце у 8 (38,1 %) жінок та у 3 (14,3 %) жінок було сідничне передлежання плода. Нормальний перебіг пологів був лише у 3 (14,3 %) жінок групи А. Шляхом кесарського розтину у групі А народилися 8 (38,1 %) дітей, у групі Б – 22 (51,2 %) дитини ($p>0,05$). Повторні пологи були у 14 (66,7 %) жінок групи А та у 23 (53,4 %) жінок групи Б. Викидні та аборти в анамнезі були у кожної 3 (по 33,3 та 39,5 %) жінки з груп А та Б.

Під час пологів тривалий безводний проміжок (> 18 годин) був у 3 (14,3 %) жінок групи А, та у 8 (18,6 %) жінок групи Б ($p>0,05$). Забруднені навколоплідні води відійшли у 7 (33,3 %) жінок групи А та у 15 (34,9 %) жінок групи Б.

Аналіз стану передчасно народжених дітей з НЕК, що померли та тих, що вижили, після народження показав, що важкість стану була зумовлена ураженням центральної нервової системи (ЦНС) та перинатальною інфекцією (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Патологічні стани, на тлі яких виник НЕК у передчасно народжених дітей (абс., %)

	Група А, n=21	Група Б, n=43
Гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС	18 (85,7)	42 (97,7)
Внутрішньоутробна інфекція	13 (61,9)	31 (72,1)
Сепсис	6 (28,6)	8 (18,6)

Аналіз даних, наведений у таблиці 5.3 показав, що НЕК у дітей, що померли, виникав на фоні інфекцій, а саме внутрішньоутробної інфекції – у 13 (61,9 %) дітей, сепсису – у 6 (28,6 %) дітей. У дітей групи Б дані стани призводили розвитку НЕК – у 31 (72,1 %) та 8 (18,6 %) дітей відповідно. ГП ЦНС був причиною розвитку НЕК або в комбінації з інфекцією або самостійно – у 18 (85,7 %) дітей групи А, що достовірно не відрізнялося від групи Б – де 42 (97,7 %) дітей мали ГП ЦНС ($p>0,05$).

У більшості дітей НЕК виникав наприкінці першого тижня життя, в середньому у дітей групи А на $(7,5 \pm 1,6)$ добу життя, у дітей групи Б на $(7,3 \pm 1,0)$ добу.

Загальні неспецифічні симптоми НЕК наведені у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Загальні неспецифічні симптоми НЕК у дітей, що померли та, що вижили (абс., %)

Симптоми	Група А, n=21	Група Б, n=43
Апноє	10 (47,6)	15 (34,9)
Брадикардія	19 (90,8)*	26 (60,5)
Не стійка температура тіла	18 (85,7)	28 (65,1)
М'язева гіпотонія	21 (100,0)	43 (100,0)
Позитивний симптом “білої плями”	21 (100,0)**	34 (79,1)
ДВЗ-синдром	11 (52,4)**	4 (9,3)
Тромбоцитопенія	18 (85,7)*	25 (58,1)
Бліда шкіра з сірим відтінком	15 (71,4)**	10 (23,3)
Показники сатурації (Sa O ₂ < 92 %)	14 (66,7)**	10 (23,3)
Артеріальна гіпотензія	11 (52,4)**	7 (16,3)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно групи Б, $p < 0,05$;

2. ** - достовірна різниця відносно групи Б, $p < 0,01$.

Серед неспецифічних симптомів НЕК у дітей групи А достовірно частіше, ніж у дітей групи Б спостерігалися брадикардія ($\chi^2=6,088$; $p=0,014$), тромбоцитопенія ($\chi^2=4,866$; $p=0,014$), артеріальна гіпотонія ($\chi^2=9,097$; $p=0,003$), позитивний симптом “білої плями” ($\chi^2=5,115$; $p=0,024$), ДВЗ-синдром ($\chi^2=14,592$; $p < 0,001$), блідий колір шкіри з сірим відтінком ($\chi^2=13,755$; $p < 0,001$) та падіння сатурації (Sa O₂ < 92 %) ($\chi^2=11,345$; $p < 0,001$).

Абдомінальні прояви НЕК у передчасно народжених дітей (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Абдомінальні прояви НЕК у передчасно народжених дітей (абс., %)

Симптоми	Група А, n=21	Група Б, n=43
Збільшення живота в об'ємі	18 (85,7)	28 (65,1)
Зригування	12 (57,1)	26 (60,5)
Кров у випорожненнях	13 (61,9)	18 (41,9)
Відсутня перистальтика	15 (71,4)*	16 (37,2)
Стаз по шлунковому зонду	19 (90,8)	33 (76,7)
Контурювання петель кишки	13 (61,9)	25 (58,1)
Набряк черевної стінки	17 (81,0)**	10 (23,3)
Гіперемія та розширення судинної сітки на передній черевній стінці	6 (28,6)*	3 (7,0)
Симптоми перитоніту	10 (47,6)**	2 (4,7)

Примітки: 1. * - достовірна різниця показників відносно групи Б, $p < 0,05$;

2. ** - достовірна різниця показників відносно групи Б, $p < 0,01$.

Перші абдомінальні прояви НЕК розпочиналися в усіх групах із млявої перистальтики. Достовірно частіше у дітей групи А була наявні такі абдомінальні симптоми, як відсутня перистальтика ($\chi^2=6,615$; $p=0,011$), набряк черевної стінки ($\chi^2=19,258$; $p < 0,001$), гіперемія та розширення судинної сітки на передній черевній стінці ($\chi^2=5,444$; $p=0,02$) та симптоми перитоніту ($\chi^2=17,099$; $p < 0,001$).

Всім дітям був проведений загальний аналіз крові з тромбоцитами, результати обстеження наведені у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6 – Показники загального аналізу крові та вміст тромбоцитів у дітей з НЕК, залучених у дослідження ($M \pm m$)

Показники	Група А, n=21	Група Б, n=43
Гемоглобін, г/л	100,8±5,9	102,2±3,4
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,1±0,2	3,4±0,2
Гематокрит	0,3±0,02	0,38±0,1
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	20,6±2,3	20,6±4,4
Паличкоядерні, %	17,2±2,0**	9,1±0,9
Сегментоядерні, %	47,5±3,3	52,3±2,1
Еозинофіли, %	2,1±0,5	2,0±0,4
Лімфоцити, %	24,0±2,7	30,4±2,2
Моноцити, %	4,7±0,6*	6,9±0,8
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	87,1±14,9**	168,9±14,4

Примітки: 1. * - достовірна різниця показників відносно групи Б, $p < 0,05$;

2. ** - достовірна різниця показників відносно групи Б, $p < 0,01$.

Як видно з таблиці 5.6, у дітей з НЕК обох груп є виразна анемія, гемоглобін склав – (100,8±5,9) та (102,2±3,4) г/л відповідно. В обох групах був лейкоцитоз – (20,6±2,3) та (20,6±4,4) $\times 10^9/\text{л}$ відповідно з вираженим зсувом вліво лейкоцитарної формули, водночас вміст паличкоядерних нейтрофілів у групі А був достовірно вищим, ніж у групі Б – (17,2±2,0) та (9,1±0,9) % відповідно ($p < 0,01$). В лейкоцитарній формулі у дітей групи А був достовірно нижчий вміст моноцитів – (4,7±0,6) %, ніж у групі Б ($p < 0,05$). Вміст тромбоцитів в обох групах був зниженим, проте достовірно нижчим він був у групі А – (87,1±14,9) $\times 10^9/\text{л}$, ніж у групі Б – (168,9±14,4) $\times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$).

Зміни, які спостерігалися в біохімічному аналізі крові у передчасно народжених дітей з НЕК, що померли та, що вижили, наведені у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7 – Показники біохімічного аналізу крові у дітей з НЕК (M±m)

Показники	Група А, n=21	Група Б, n=43
Загальний білок, г/л	43,2±1,9	46,0±1,0
Сечовина, ммоль/л	21,2±2,9**	6,8±0,6
Креатинін, мкмоль/л	175,8±23,7**	76,0±6,9
Білірубін, ммоль/л	119,2±16,4	129,3±11,2
АСТ, МО/л	54,9±8,4*	34,1±3,3
АЛТ, МО/л	18,0±4,6	14,6±2,2
Підвищений рівень СРБ > 6 мг/л, абс., %	14 (66,7)*	17 (39,5)

Примітки: 1. * - достовірна різниця показників відносно групи Б, $p < 0,05$;

2. ** - достовірна різниця показників відносно групи Б, $p < 0,01$.

Аналіз біохімічного дослідження крові показав, що у дітей з НЕК, які померли, достовірно частіше спостерігалось підвищення рівню сечовини – (21,2±2,9) ммоль/л, ніж у групі Б – (6,8±0,6) ммоль/л, а також підвищення рівню креатиніну – (175,8±23,7) та (76,0±6,9) мкмоль/л відповідно ($p < 0,01$). Підвищення АСТ у групі А – (54,9±8,4) МО/л, що було достовірним у порівнянні з групою Б – (34,1±3,3) МО/л ($p < 0,05$). Підвищений рівень СРБ > 6 мг/л спостерігався у 14 (66,7 %) дітей групи А, що було достовірно частіше, ніж у групі Б – у 17 (39,5 %) дітей ($\chi^2=4,159$; $p < 0,05$).

Показники електролітів крові наведені у таблиці 5.8.

Таблиця 5.8 – Показники електролітів крові у дітей з НЕК ($M \pm m$)

Показники	Група А, n=21	Група Б, n=43
Калій, ммоль/л	5,5±0,4*	4,2±0,1
Натрій, ммоль/л	141,9±2,5	139,1±0,9
Хлор, ммоль/л	109,8±2,6	107,4±1,1

Примітка. * - достовірна різниця показників відносно групи Б, $p < 0,05$.

Середні показники електролітів крові були у межах вікових норм в обох групах.

Дані рентгенологічного обстеження наведені у таблиці 5.9.

Таблиця 5.9 – Результати рентгенологічного обстеження органів черевної порожнини дітей з НЕК (абс., %)

Ознаки	Група А, n=21	Група Б, n=43
Набряк стінки кишки	16 (76,2)	29 (67,4)
Пневматоз кишок	19 (90,8)*	25 (58,1)
Роздуті петлі кишок	15 (71,4)	33 (76,7)
Газ у ворітній вені	2 (9,5)	2 (4,7)
Наявність горизонтальних рівнів у кишці	6 (28,6)*	3 (7,0)
Пневмоперитонеум	5 (23,8)**	1 (2,3)
Гідроперитонеум	4 (19,0)	6 (14,0)

Примітки: 1. * - достовірна різниця показників відносно групи Б, $p < 0,05$;

2. ** - достовірна різниця показників відносно групи Б, $p < 0,01$.

Результати рентгенологічного обстеження органів черевної порожнини дітей з НЕК чітко відповідали важкості захворювання. Такі рентгенологічні ознаки, як пневматоз кишок, наявність горизонтальних рівнів у кишці та пневмоперитонеум були наявні достовірно частіше у дітей з групи А – 19

(90,8 %) ($\chi^2=6,867$; $p=0,009$), 6 (28,6 %) ($\chi^2=5,444$; $p=0,020$) та 5 (23,8 %) ($\chi^2=12,403$; $p<0,001$) дітей відповідно, ніж у групі Б.

Зміни які були виявленні при УЗД обстеженні органів черевної порожнини, наведені в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10 – Результати УЗД обстеження органів черевної порожнини дітей з НЕК, що померли та, що вижили (абс., %)

Ознаки	Група А, n=21	Група Б, n=43
Пневматоз кишок	17 (81,0)*	15 (34,9)
Роздуті петлі кишок	13 (61,9)	20 (46,5)
Газ у ворітній вені	5 (23,8)	5 (11,6)
Наявність випоту	14 (66,7)*	8 (18,6)
Сповільнена перистальтика	20 (95,2)	39 (90,7)

Примітка. * - достовірна різниця показників відносно групи Б, $p<0,01$.

Основною перевагою перед оглядовою рентгенографією УЗД ОЧП є те, що можливо виявити випіт у черевну порожнину, порожнину малого тазу чи між петлями кишок та діагностувати пневматоз кишок та сповільнення перистальтики. Наявність випоту при УЗД ОЧП була виявлена у 14 дітей (66,7 %) групи А та лише у 8 дітей (18,6 %) групи Б ($\chi^2=14,448$; $p<0,001$), пневматоз кишок – у 17 (81,0 %) дітей групи А та 15 (34,9 %) дітей групи Б ($\chi^2=11,978$; $p<0,001$). Сповільнена перистальтика спостерігалася майже у всіх дітей з обох груп.

Хірургічного втручання потребувало 8 (38,1 %) дітей з групи А та 1 (2,3%) дитини з групи Б ($\chi^2=14,938$; $p<0,001$). Серед 8 дітей, що потребували хірургічного втручання, 7 дітям було проведено лапароцентез, дренажування та лаваж черевної порожнини, так як лапаротомія відразу була не можливою через важкість стану дітей, в подальшому після стабілізації стану 6 дітям було здійснено лапаротомію, ревізію та санацію органів черевної порожнини,

2 дітям були проведені повторні операції з накладанням тонкотонкокишкового анастомозу. Існуючі клініко-діагностичні критерії НЕК часто не дозволяють вчасно встановити подібний діагноз і попередити подальше прогресування патологічного процесу, так як у наших дітей час від появи перших симптомів НЕК до часу оперативного втручання був мінімальним. У тих дітей кому була зроблена операція від появи НЕК до оперативного втручання пройшло ($2,6 \pm 0,9$) діб, в тих випадках де не було оперативного втручання у дітей з III стадією НЕК смерть дітей наступила через ($3,8 \pm 2,1$) добу від початку клініки НЕК, а смерть дітей яким було здійснення оперативне хірургічне втручання наступила через ($15,1 \pm 4,6$) діб після оперативного втручання, що подовжило тривалість життя цих дітей, але не врятувало від летального наслідку.

Переливання еритроцитів крові було здійснено достовірно частіше дітям з групи А – 19 (90,8 %), ніж з групи Б – 23 (53,5 %) ($\chi^2=8,557$; $p=0,004$).

Діти з НЕК III стадії померли, в середньому, на ($22,3 \pm 4,5$) добу, з НЕК II стадії – на ($29,6 \pm 12,9$) добу життя. Причини смерті цих дітей наведені в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11 – Причини смерті дітей з НЕК, (абс., %)

Ознаки	n=21
Ендогенна інтоксикація	8 (38,1)
Гостра ниркова недостатність	8 (38,1)
Розлитий перитоніт	3 (14,3)
Інші причини	2 (9,5)

У дітей, що померли, причиною смерті була ендогенна інтоксикація у 8 (38,1 %) дітей, гостра ниркова недостатність – у 8 (38,1 %) дітей, розлитий перитоніт – у 3 (14,3 %) дітей, інші причини (респіраторний дистрес синдром) – у 2 дітей (9,5 %).

Чинники щодо виникнення летального наслідку НЕК у передчасно народжених дітей (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Оцінка відношення шансів (OR) виникнення летального наслідку НЕК у дітей, що померли, до тих, що вижили

	χ^2	p	OR	95 % CI
Чоловіча стать	7,679	p=0,006	4,615	1,511– 14,097
Запальні зміни в плаценті	10,501	p=0,002	6,139	1,950– 19,329
Інфекційні захворювання під час вагітності	7,182	p=0,008	4,675	1,439– 15,193
Переливання еритроцитів	8,557	p=0,004	8,262	1,709– 39,925
Набряк передньої черевної стінки	19,258	p<0,001	14,025	3,827– 51,401
Розширення судин на передній черевній стінці	5,444	p=0,02	5,333	1,181– 24,085
ДВЗ – синдром	14,592	p<0,001	10,725	2,812– 40,909
Розвиток поліорганної недостатності	17,578	p<0,001	12,364	3,415– 44,768
Тромбоцитопенія	4,866	p=0,028	4,320	1,104– 16,902
Пневматоз кишки	6,867	p=0,009	6,840	1,412– 33,142
Випіт у черевну порожнину	14,448	p<0,001	8,750	2,665– 28,726

При статистичному розрахунку відношення шансів (OR) та χ^2 Пірсона

у передчасно народжених дітей з НЕК виникнення летального наслідку асоціювалося з чоловічою статтю ($\chi^2=7,679$; $p=0,006$; $OR=4,615$; 95 % CI : 1,511–14,097), запальними змінами в плаценті ($\chi^2=10,501$; $p=0,002$; $OR=6,139$; 95 % CI : 1,950–19,329), інфекційними захворюваннями матері під час вагітності ($\chi^2=7,182$; $p=0,008$; $OR=4,675$; 95 % CI : 1,439–15,193), переливанням еритроцитів ($\chi^2=8,557$; $p=0,004$; $OR=8,262$; 95 % CI : 1,709–39,925), набряком передньої черевної стінки ($\chi^2=19,258$; $p<0,001$; $OR=14,025$; 95 % CI : 3,827–51,401), розширенням судин на передній черевній стінці ($\chi^2=5,444$; $p=0,02$; $OR=5,333$; 95 % CI : 1,181–24,085), ДВЗ – синдромом ($\chi^2=14,592$; $p<0,001$; $OR=10,725$; 95 % CI : 2,812–40,909), розвитком поліорганної недостатності ($\chi^2=17,578$; $p<0,001$; $OR=12,364$; 95 % CI : 3,415–44,768), тромбоцитопенією ($\chi^2=4,866$; $p=0,028$; $OR=4,320$; 95 % CI : 1,104–16,902), при Ro-графії ОЧП – пневматозом кишки ($\chi^2=6,867$; $p=0,009$; $OR=6,840$; 95 % CI : 1,412–33,142), при УЗД ОЧН наявним випотом у черевну порожнину ($\chi^2=14,448$; $p<0,001$; $OR=8,750$; 95 % CI : 2,665–28,726). Дана залежність є статистично значущою, так як 95% CI не включає 1, значення його нижнього і верхнього кордонів більше 1.

Отже, аналіз даних показав, що діти групи А мали достовірно вищу масу тіла – ($1371,2\pm 70,5$) г, ніж діти групи Б – ($1163,9\pm 51,6$) г ($p<0,05$). Серед гендерних особливостей в групі А достовірно переважали хлопчики – у 66,7 % дітей, ніж у групі Б ($\chi^2=7,679$; $p=0,006$).

При дослідженні плаценти патологічні зміни були виявлені достовірно частіше у групі А, де їх мали 13 (61,9 %) жінок, ніж у групі Б – 9 (20,9 %) жінок ($\chi^2=10,501$; $p=0,002$). Аналіз стану здоров'я матерів дітей з груп А та Б засвідчив однакову частоту екстрагенітальної патології.

Переливання еритроцитів крові було здійснено достовірно частіше дітям з групи А – 19 (90,8 %) дітям, ніж з групи Б – 23 (53,5 %) дітям ($\chi^2=8,557$; $p=0,004$).

Серед неспецифічних симптомів НЕК у дітей групи А достовірно частіше спостерігалися брадикардія, тромбоцитопенія, падіння середнього

АТ ($p < 0,05$), позитивний симптом “білої плями”, ДВЗ-синдром, блідий колір шкіри з сірим відтінком та зниження сатурації ($Sa O_2 < 92 \%$) ($p < 0,01$). Перші абдомінальні прояви НЕК розпочиналися в усіх групах із млявої перистальтики (яка була майже у 100,0 % дітей). Достовірно частіше у дітей групи А була наявні такі абдомінальні симптоми, як відсутня перистальтика, гіперемія та розширення судинної сітки на передній черевній стінці ($p < 0,05$), набряк черевної стінки та симптоми перитоніту ($p < 0,01$).

У всіх дітей з НЕК спостерігалася анемія, гемоглобін склав – $(100,8 \pm 5,9)$ та $(102,2 \pm 3,4)$ г/л відповідно. В лейкоцитарній формулі у групі А був достовірно нижчий вміст моноцитів, ніж у групі Б ($p < 0,05$) та достовірно вищий вміст паличкоядерних нейтрофілів ($p < 0,01$). Вміст тромбоцитів в обох групах був зниженим, проте достовірно нижчим він був у групі А ($p < 0,01$).

При статистичному розрахунку відношення шансів (OR) та χ^2 Пірсона у передчасно народжених дітей з НЕК виникнення летального наслідку асоціювалося з чоловічою статтю, запальними змінами в плаценті, інфекційними захворюваннями матері під час вагітності, переливанням еритроцитів, набряком передньої черевної стінки, розширенням судин на передній черевній стінці, ДВЗ – синдромом, розвитком поліорганної недостатності, тромбоцитопенією, при Ro-графії ОЧП – пневматозом кишки, при УЗД ОЧН наявним випотом у черевну порожнину. Дана залежність є статистично значущою, так як 95% СІ не включає 1, значення його нижнього і верхнього кордонів більше 1.

5.2 Гістологічні зміни в стінці кишки у дітей з НЕК в залежності від важкості захворювання

Проведений аналіз результатів гістологічного дослідження стінки кишки у новонароджених, які померли внаслідок НЕК. У 9,5 % дітей мали місце лімфогістіоцитарна інфільтрація ураженої оболонки стінки кишки, що розцінювалося, як вплив гіпоксії. У 14,3 % дітей мали місце

поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна інфільтрація з ураженнях усіх оболонок стінки кишки, що свідчили про інфекційне ураження. У 71,4 % дітей спостерігалися зміни і ті, і інші, що говорить нам про комплексне ураження кишки. У 1 дитини (4,8 %) була повна відсутність пошарової будови м'язової оболонки, неправильний хвилеподібний хід м'язових волокон та неправильно (патологічно) сформовані міжм'язові ганглії з відсутніми грушоподібними нейронами, представлені лише опорними стромальними клітинами, що свідчить про наявність у цієї дитини вродженої вади - нервово-м'язової дисплазії кишкової стінки.

Зміни стінки тонкої кишки при НЕК II А стадії у недоношеної дитини, народженої в тяжкій асфіксії (дані зображено на рис. 5.1).

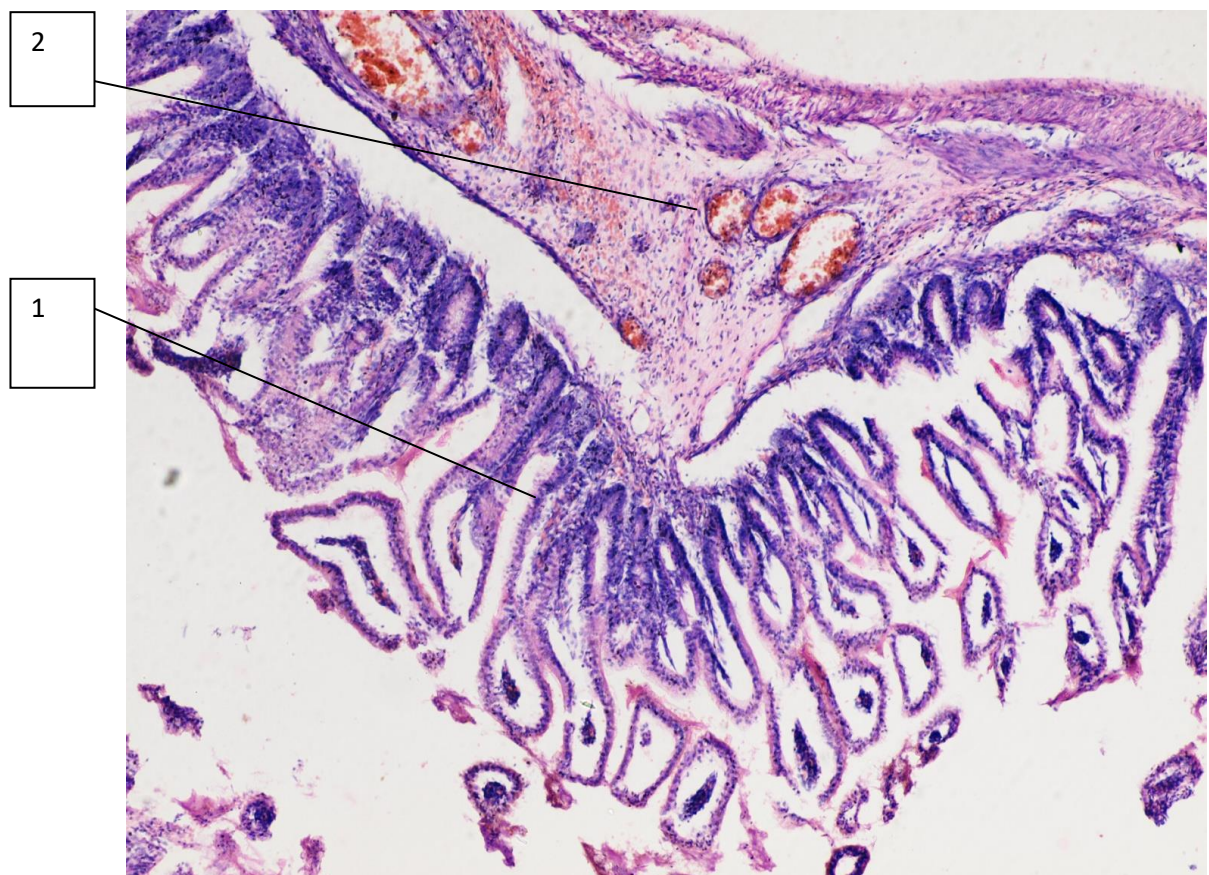


Рис. 5.1 – Стінка тонкої кишки при НЕК II А стадії у недоношеної дитини, народженої в тяжкій асфіксії. Забарвлення гематоксилін – еозин. X 100.

На рисунку 5.1 показано виражені дегенеративні зміни епітелію залоз, десквамація кишкових ворсин в просвіт кишки (1). Дилатація, повнокров'я судин підслизової оболонки, вогнищевий крововилив, набряк її, розшарування, розсіяна лімфогістіоцитарна інфільтрація (2).

Стінка товстої кишки при НЕК II Б стадії у недоношеної дитини, народженої з генералізованою ВУІ (дані зображено на рис. 5.2).

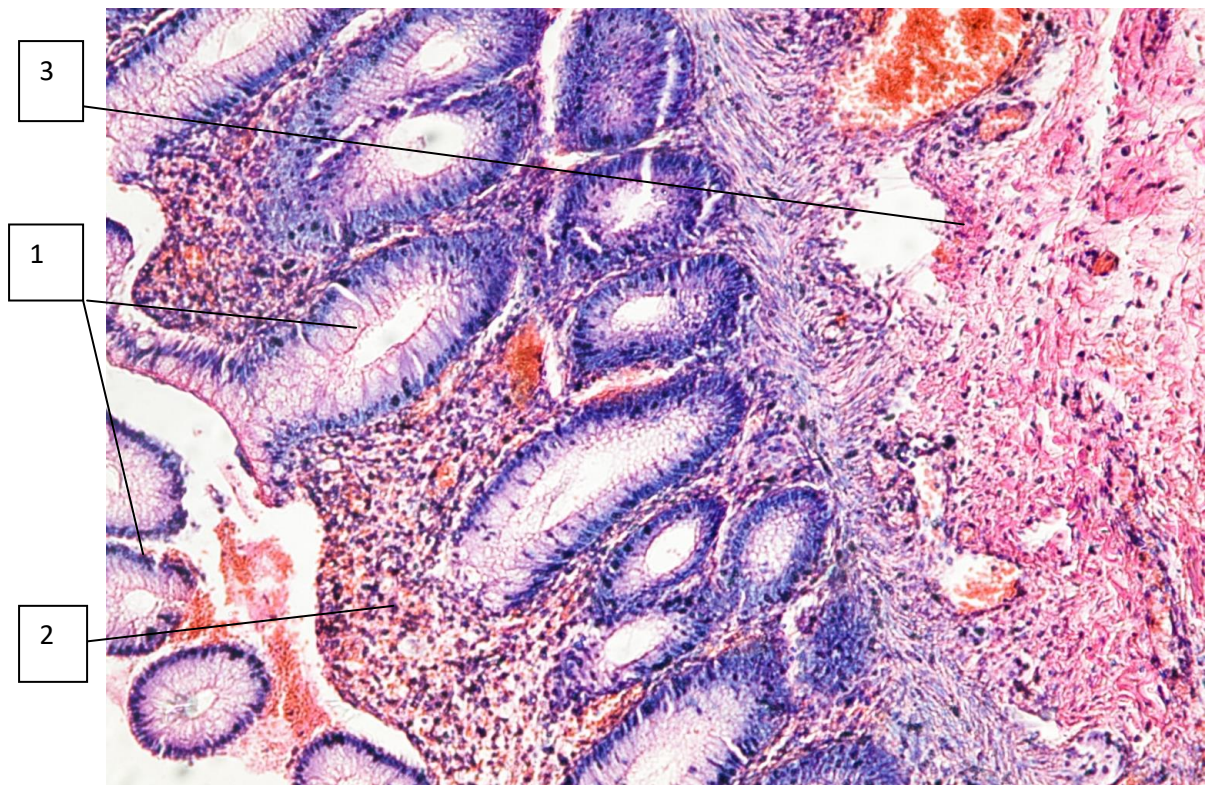


Рис. 5.2 – Стінка товстої кишки при НЕК II Б стадії у недоношеної дитини, народженої з генералізованою ВУІ. Забарвлення гематоксилін – еозин. X 200.

На рисунку 5.2 зображено виражені дегенеративні зміни епітелію залоз, десквамація їх в просвіт кишки з утворенням ерозії, розвитком кишкової кровотечі (1). Дрібновогнищеві крововиливи, дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація власної пластинки (2). Повнокрів'я, дилатація судин підслизової оболонки, розшарування її (3).

Стінка тонкої кишки при НЕК III А стадії у недоношеної дитини з генералізованою ВУІ, народженої в тяжкій асфіксії (дані зображено на рис. 5.3).

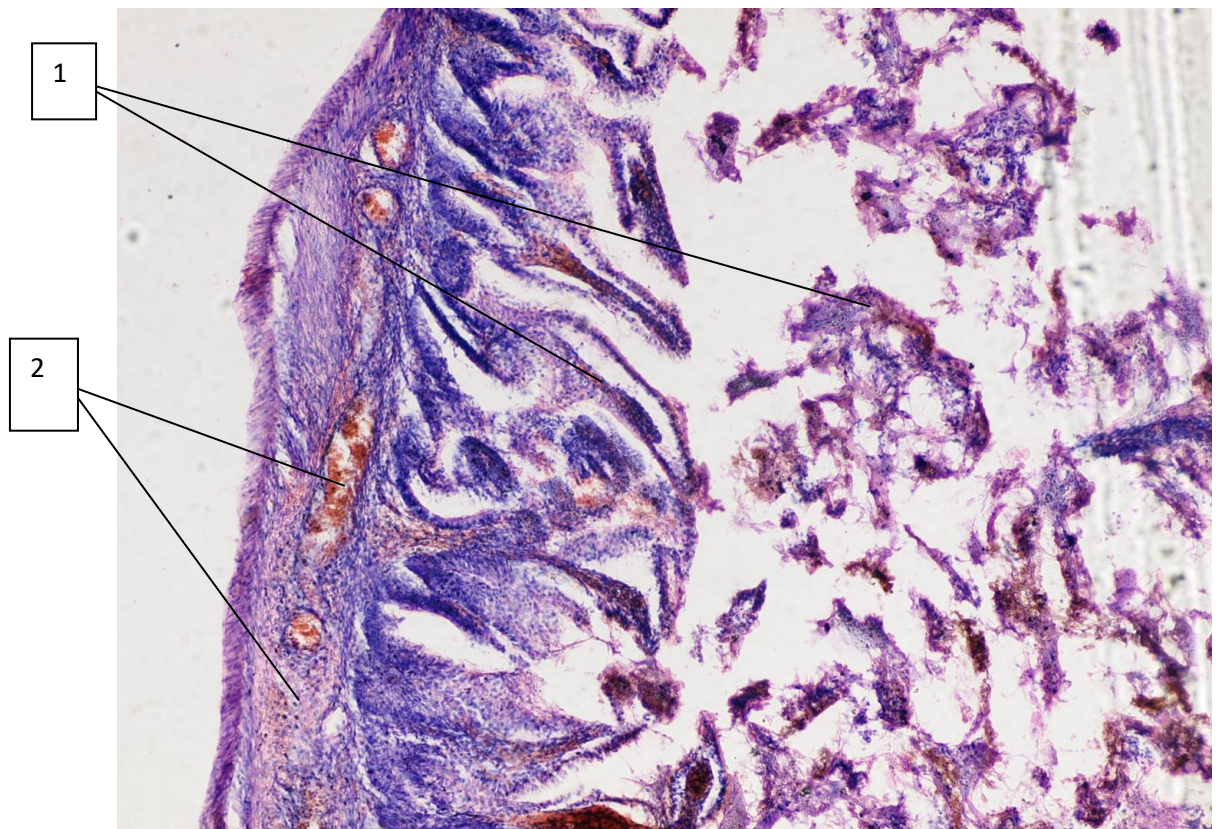


Рис. 5.3 – Стінка тонкої кишки при НЕК III А стадії у недоношеної дитини з генералізованою ВУІ, народженої в стані тяжкої асфіксії. Зabarвлення гематоксилін – еозин. X 100.

На рисунку 5.3 зображено масивна десквамація кишкових ворсин в просвіт кишки, дрібновогнищеві крововиливи, виражені дегенеративні зміни епітелію залоз, некроз (1). Дилатація, повнокрів'я судин підслизової оболонки, дрібновогнищеві крововиливи, набряк її, дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація в ній (2).

Стінка тонкої кишки при НЕК III А стадії у недоношеної дитини народженої в стані тяжкої асфіксії (дані зображено на рис. 5.4).

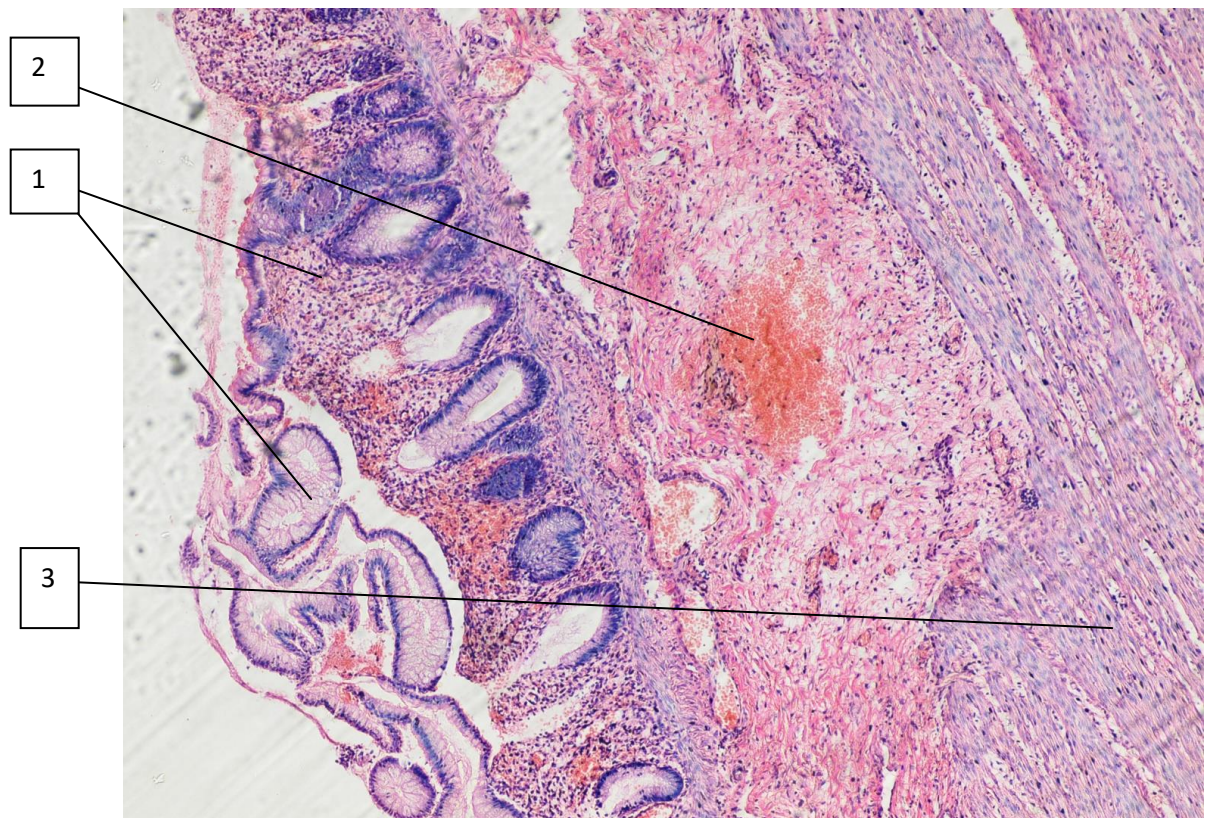


Рис. 5.4 – Стінка тонкої кишки при НЕК III А стадії у недоношеної дитини народженої в стані тяжкої асфіксії. Забарвлення гематоксилін – еозин. X 100.

На рисунку 5.4 зображено виражені дегенеративні зміни епітелію залоз, десквамація їх в просвіт кишки з утворенням ерозії, дрібновогнищеві крововиливи, дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація власної пластинки (1). Дилатація, повнокрів'я судин підслизової оболонки, дрібновогнищеві крововиливи, набряк та розшарування її, незначна лімфоїдна інфільтрація (2), витончення, розшарування м'язової оболонки, запалення, крововиливи в ній (3).

Стінка тонкої кишки при НЕК III А стадії у недоношеної дитини з генералізованою ВУІ, народженої в стані тяжкої асфіксії (дані зображено на рис. 5.5).

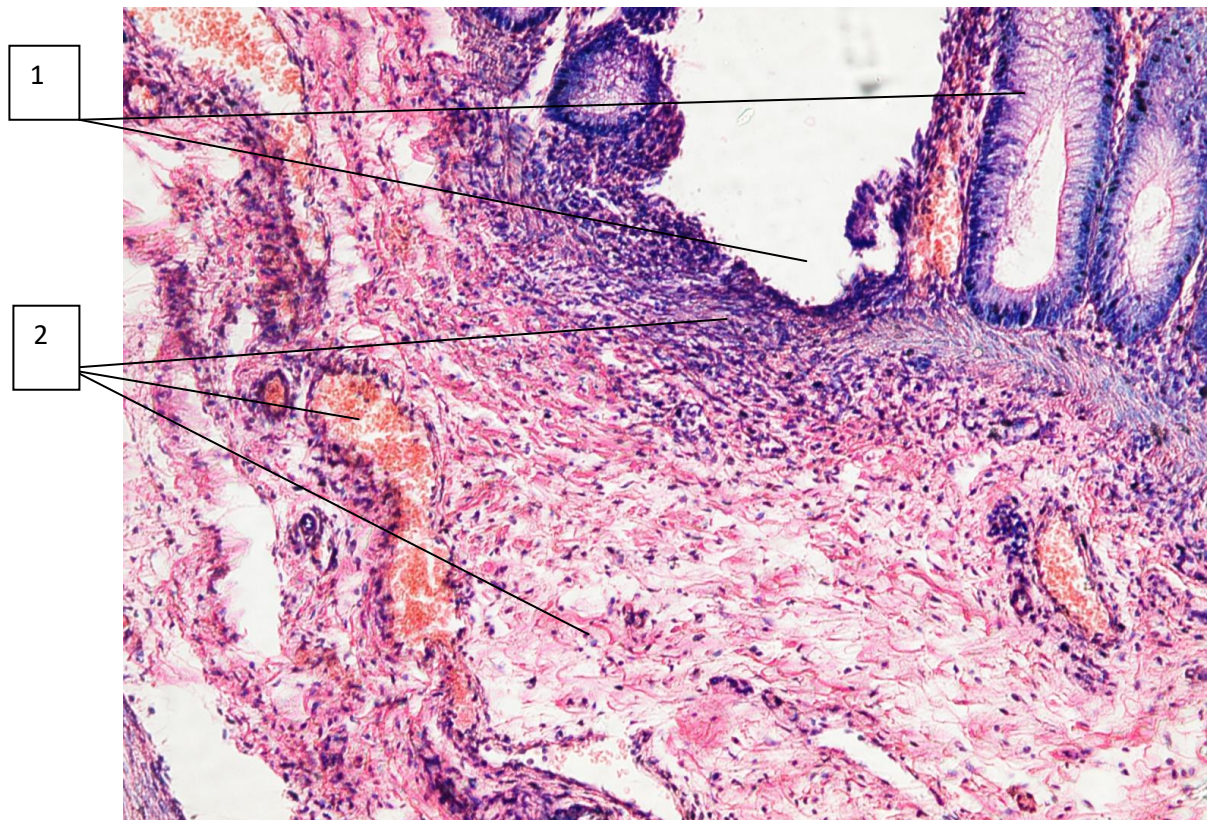


Рис. 5.5 – Стінка тонкої кишки при НЕК III А стадії у недоношеної дитини з генералізованою ВУІ, народженої в стані тяжкої асфіксії. Забарвлення гематоксилін – еозин. X 200.

На рисунку 5.5 зображено виражені дегенеративні зміни епітелію залоз з утворенням глибокої виразки (1). Дилатація, застійне повнокрів'я судин, дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація, набряк, розшарування підслизової оболонки (2).

Стінка тонкої кишки при НЕК III Б стадії у недоношеної дитини з генералізованою ВУІ, народженої в стані тяжкої асфіксії (дані зображено на рис. 5.6).

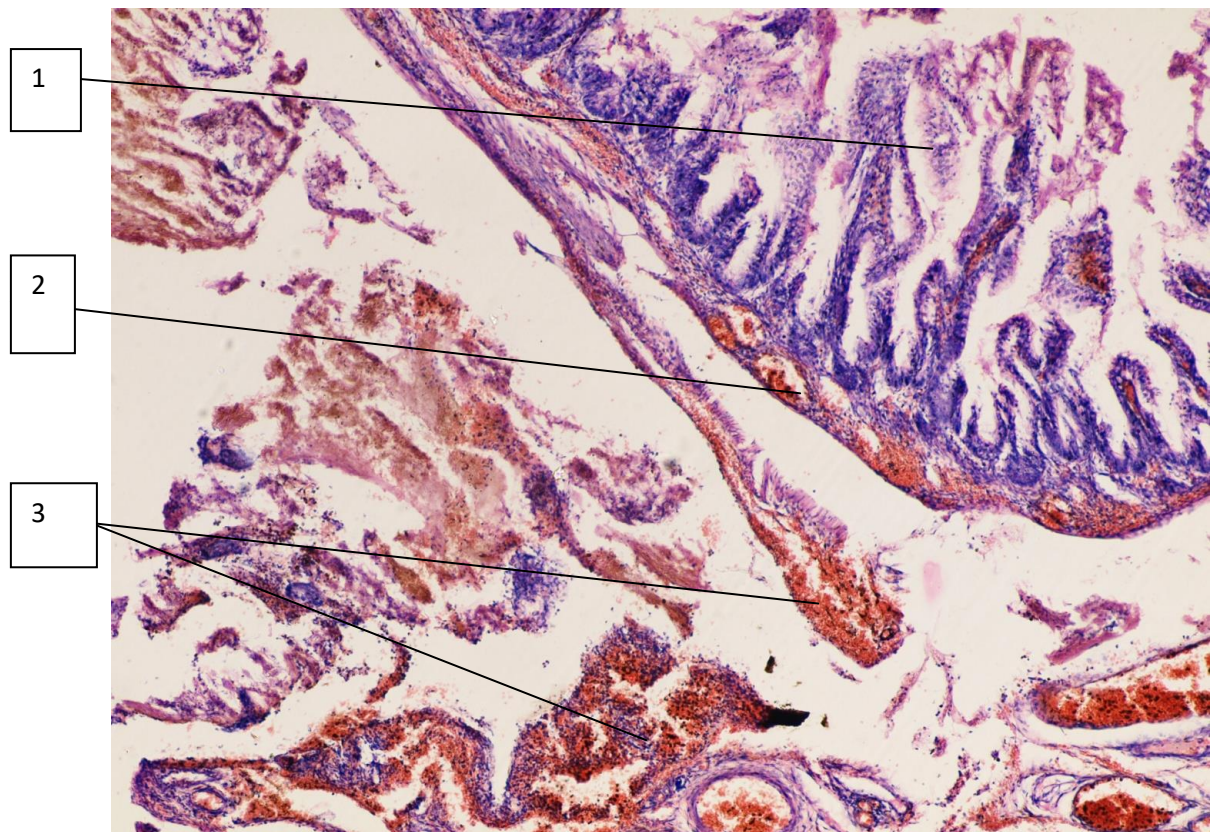


Рис. 5.6 – Стінка тонкої кишки при НЕК III Б стадії у недоношеної дитини, народженої з генералізованою ВУІ в тяжкій асфіксії. Забарвлення гематоксилін – еозин. X 100.

На рисунку 5.6 показано виражені дегенеративні зміни епітелію залоз, некроз, десквамація кишкових ворсин в просвіт кишки (1). Дилатація, повнокрів'я судин підслизової оболонки, поширені крововиливи, набряк її, розшарування, розсіяна поліморфноклітинна запальна інфільтрація (2). Десерозація стінки тонкої кишки з розвитком перитоніту (3).

Стінка товстої кишки при НЕК III Б стадії у недоношеної дитини з генералізованою ВУІ, дифузним гнійно-фібринозним перитонітом, народженої в стані тяжкої асфіксії (дані зображено на рис. 5.7).

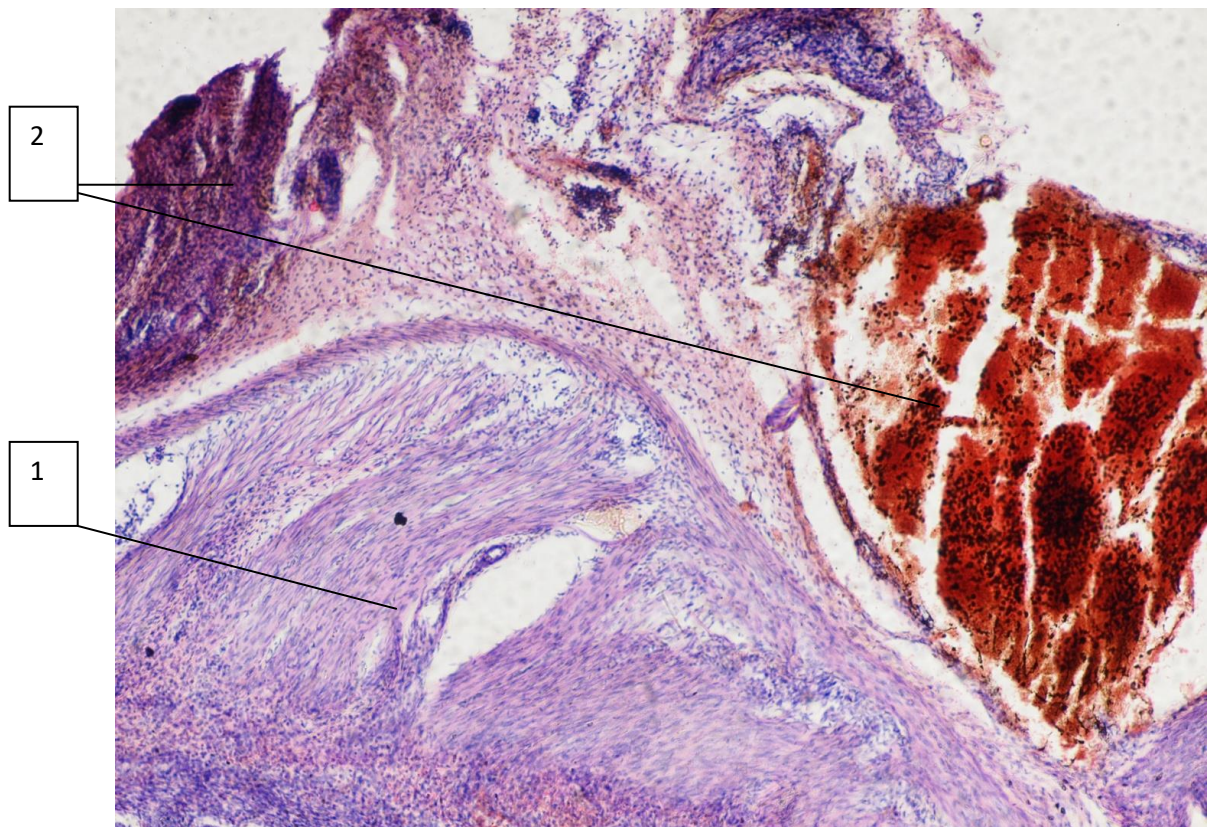


Рис. 5.7 – Стінка товстої кишки при НЕК III Б стадії у недоношеної дитини з генералізованою ВУІ, дифузним гнійно–фібринозним перитонітом, народженої в стані тяжкої асфіксії. Забарвлення гематоксилін – еозин. X 100.

На рисунку 5.7 зображено дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація м'язової оболонки, набряк, розшарування її (1). Некрози, дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація, поширений крововилив в серозній оболонці (2).

Стінка товстої кишки при НЕК III А стадії у недоношеної дитини з діагностованою нервово–м'язовою дисплазією кишкової стінки, народженої в стані тяжкої асфіксії. Це говорить про те, що в деяких випадках причиною розвитку НЕК є не лише асфіксія та інфекція, а й вади розвитку (дані зображено на рис. 5.8).

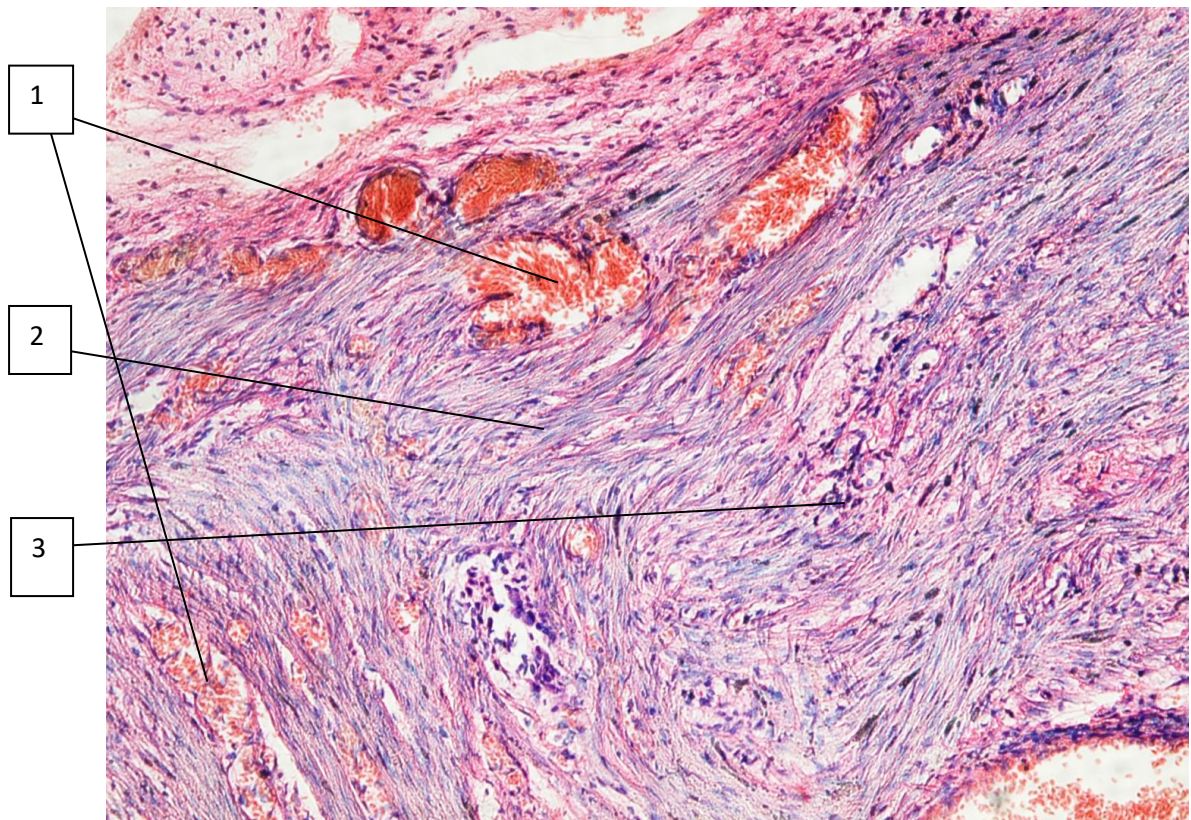


Рис. 5.8 – Стінка товстої кишки при НЕК III А стадії у недоношеній дитині з діагностованою нерво - м'язовою дисплазією кишкової стінки, народженої в стані тяжкої асфіксії. Забарвлення гематоксилін – еозин. X 200.

На рисунку 5.8, зображено дилатація, застійне повнокрів'я чисельних порочно розвинутих судин м'язової та серозної оболонок, дрібновогнищеві крововиливи, набряк та розшарування м'язової оболонки, незначна лімфоїдна інфільтрація її (1), повна відсутність пошарової будови м'язової оболонки, неправильний хвилеподібний хід м'язових волокон (2). Неправильно (патологічно) сформовані міжм'язові ганглії з відсутніми грушоподібними нейронами, представлені лише опорними стромальними клітинами (3).

Таким чином, встановленні певні відмінності при гістологічному обстеженні стінки кишки у передчасно народжених дітей з різними стадіями НЕК в залежності від причини виникнення захворювання – інфекції чи гіпоксії. Коли причиною розвитку НЕК є важка асфіксія при гістологічному обстеженні відмічається лімфогістіоцитарна інфільтрація ураженої оболонки

стілки кишки, а при інфекції – виявляється поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна інфільтрація. Також, до розвитку НЕК III стадії призводить частіше інфекція, інколи в поєднанні з важкою асфіксією, там де лише асфіксія є причиною розвитку НЕК, частіше це НЕК II стадії.

Наявність вроджених вад (в даному випадку нервово-м'язової дисплазії кишкової стінки) у поєднанні з недоношеністю сприяють розвитку і погіршують перебіг НЕК, аж до розвитку III стадії і негативного прогнозу перебігу захворювання, що вимагає підвищення ефективності антенатального обстеження, а також дообстеження новонароджених в постнатальному періоді. Дана група пацієнтів вимагає спостереження дитячого хірурга з метою раннього хірургічного лікування при НЕК.

Основні результати розділу опубліковані у наступних розділах:

1. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных: тактика ведения, результаты лечения, проблемы и способы их решения / П. С. Русак, И. В. Смирнова, В. П. Васьковская, Н. П. Русак. *Хирургия. Восточная Европа*. 2016. Т. V. № 3. С.318-326.

2. Визначення маркерів розвитку некротизуючого ентероколіту в умовах перинатального центру / П. С. Русак, С. П. Лапоног, Ю. Р. Вайсберг та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI. № 3 (21). С. 19-24.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Некротичний ентероколіт новонароджених є поширеним захворюванням травного тракту у недоношених новонароджених, яке характеризується важким запаленням і некрозами кишки та становить загрозу для життя насамперед передчасно народженим дітям з терміном гестації при народженні ≤ 32 тижнів [9].

Етіологію і патогенез НЕК на сьогодні вважають багатофакторними, хоча до кінця це питання не є вивченим [34, 66, 106]. Gephart SM та співавтори (2017) запропонували модель прогнозування НЕК, яка включає наступні клінічні фактори ризику: гестаційний вік, пізній неонатальний сепсис, трансфузія еритроцитів в анамнезі, множинні інфекції, гіпотонія, лікування інотропними препаратами та метаболічний ацидоз, і два редуктора ризику (грудне вигодовування на 7 і 14 добу життя і пробіотики) [76].

Дискусійними на сьогодні залишаються підходи до стратегії харчування глибоко недоношених дітей. Одні автори стверджують, що споживання виключно грудного молока недоношеними дітьми з ДММТ сприяє зменшенню ризику розвитку у них НЕК, в тому числі важких форм [5, 56, 151]. У разі відсутності грудного молока для ентерального харчування можуть використовуватися високогідролізовані суміші для недоношених дітей. Проте опубліковані наукові дані, що застосування таких сумішей сприяє підвищенню ризику виникнення у цих дітей НЕК [4, 5, 6].

Клінічна симптоматика НЕК може проявлятися від непереносимості харчування та парезу кишечника до важкого перитоніту та поліорганної недостатності, а більшість методів діагностики мають високу специфічність, але недостатню чутливість, або навпаки [1, 24, 114, 119]. Виявлення ранніх симптомів та симптомів прогресування НЕК дозволяє обрати оптимальну тактику лікування та покращити результати. Тому диференційна діагностика на основі клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень грає велику роль при постановці діагнозу та визначенні стадій НЕК [3]. Успіх

лікування НЕК залежить не тільки від своєчасної діагностики та встановленні показань до оперативного лікування, а й від глибини та розповсюдженні пошкодження стінки кишки [22, 49]. Отже, існує нагальна потреба в ідентифікації нових біомаркерів, придатних для ранньої діагностики НЕК, що надасть можливість раннього втручання.

Одним із найбільш перспективних біомаркерів для діагностики є білок, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), що є невеликим (приблизно 15 кДа) цитоплазматичним білком [169], який володіє високою тканинною специфічністю. Недавній мета-аналіз показав, що I-FABP в сироватці крові є перспективним маркером для ранньої діагностики НЕК, який може суттєво знизити високі хибні негативні показники поточних діагностичних процедур [139, 140, 141, 154, 168].

Враховуючи вище наведені дані, метою дослідження було підвищити ефективність діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей шляхом визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), та виявити фактори ризику виникнення та летального наслідку НЕК.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державний реєстраційний № 0115U007075).

Дизайн дослідження був розроблений, виходячи з поставленої мети та завдань з використанням системного підходу та комплексу клінічних, імунологічних, біохімічних, бактеріологічного, інструментальних та гістологічного досліджень.

Згідно мети та завдань, у дослідження залучено 70 передчасно народжених дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у ВАІТН та ВНН Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні. В залежності від важкості НЕК дітей було поділено на три групи. Для діагностики НЕК та визначення стадії

захворювання ми використовували модифіковані критерії Bell's стадій НЕК за M.C.Walsh і R.M. Kliegman (1986) (додаток А). У I групу увійшло 27 дітей з НЕК I стадії., у II групу – 35 дітей з НЕК II стадії, у III групу – 8 дітей з НЕК III стадії. Група контролю склали 25 передчасно народжених дітей без НЕК.

Основними критеріями залучення дітей у дослідження були: передчасно народжені діти з терміном гестації до 34 тижнів, маса тіла при народженні < 2000г, діагностований некротичний ентероколіт та згода батьків на участь у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були: вродженні вади розвитку травного тракту, вроджені порушення обміну речовин, генетична патологія.

На четвертому етапі ми вивчили клініко–параклінічні особливості перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що померли та провели гістологічне дослідження ураженої кишки для виявлення морфологічних змін, які розвиваються в стінці кишки дитини з некротичним ентероколітом, та встановлення клініко-морфологічних паралелей в залежності від важкості процесу.

Діти з НЕК, що померли, склали групи А, в яку увійшло 21 дитина, серед яких 12 дітей з НЕК III стадії, де НЕК був причиною смерті та 9 дітей з НЕК II стадії, де НЕК не був безпосередньою причиною смерті, але був складовою діагнозу. Для виявлення факторів ризику розвитку летальних наслідків НЕК ми порівнювали між собою дітей з НЕК, що померли (група А, n=21) з дітьми з НЕК, що вижили з аналогічними стадіями НЕК (група Б, n=43).

Діти з НЕК III стадії мали достовірно менший термін гестації при народженні, ніж діти контрольної групи ($p < 0,05$) та достовірно меншу масу тіла ($(908,6 \pm 73,7)$ г), ніж діти з I та II груп ($(1277,8 \pm 77,1)$ г та $(1180,6 \pm 66,0)$ г відповідно) ($p < 0,05$). Чим менша маса тіла та термін гестації були у дітей, тим важча стадія НЕК у них розвинулась ($p < 0,05$). Наші дані співпали з даними досліджень Parravicini E, Fromm F. (2012). В своєму дослідженні вони

показали, що захворюваність на НЕК знаходиться у зворотній залежності від гестаційного віку та маси тіла при народженні [123].

Обтяжений акушерський анамнез матері (гіпертонічна хвороба під час вагітності, відшарування плаценти, лікування гіпотензії, інфекційні захворювання матері під час вагітності) є провідним чинником ризику в реалізації внутрішньоутробного інфікування та подальшого розвитку НЕК [23, 87], що підтвердилося і в нашому дослідженні.

Аналіз стану здоров'я, перебігу вагітності і пологів у матерів дітей, залучених у дослідження показав, що виникнення НЕК асоціюється з екстрагенітальними захворюваннями матері, інфекційними захворюваннями матері під час вагітності, ускладненою вагітністю, катетеризацією пупкової вени у дітей, оцінкою за шкалою Апгар на 1 хв життя дітей ≤ 6 балів, пізнішим початком годування дитини (≥ 12 год. від народження) та відсутністю грудного молока в харчуванні дитини з 1 доби життя.

Ще одним фактором ризику розвитку НЕК є катетеризація пупкової вени під час надання реанімаційних заходів дітям [44]. Отримані нами дані співпадають з даними літератури. Під час надання реанімаційної допомоги передчасно народженим дітям катетеризацію пупкової вени потребували частіше діти II та III груп, ніж діти контрольної групи – 26 (74,3 %), 7 (87,5 %) та 12 (48,0 %) дітей відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз стану передчасно народжених дітей з НЕК після народження показав, що важкість стану цих дітей була зумовлена ураженням ЦНС та перинатальною інфекцією.

Найчастіше НЕК III стадії виникав у пацієнтів з внутрішньоутробною інфекцією (ВУІ) – у 87,5 %, що достовірно частіше призводило до виникнення НЕК III стадії, ніж НЕК I стадії ($\chi^2=3,902$; $p < 0,05$). Гіпоксично-ішемічне пошкодження центральної нервової системи (ЦНС) зустрічалось однаково часто у дітей усіх груп.

У більшості дітей НЕК виникав наприкінці першого тижня життя, в середньому у дітей I групи на $(7,6 \pm 0,9)$ добу життя, у дітей II групи на $(7,2 \pm 1,0)$ добу, у дітей III групи на $(7,9 \pm 2,7)$ добу.

Клінічний перебіг НЕК у новонароджених залежить від стадії захворювання – від неспецифічних ознак на початкових стадіях до маніфестної клінічної картини на пізніх стадіях [24]. В рамках засідань «Симпозіум некротизуючого ентероколіту: трансдисциплінарний підхід до поліпшення результатів» (5-7 квітня 2017 року, Університет Каліфорнії) був проведений семінар, присвячений питанням діагностики НЕК на якому учасники семінару висловили відносно сильне упередження щодо використання Bell's stages I як надійного критерію діагностики. Діагностика Bells Stage I базується на використанні неспецифічні для НЕК критерії, які не дозволяють диференціювати НЕК від інших станів та захворювань, пов'язаних з передчасним народженням [80]. В ході проведеного нами дослідження це підтвердилося. В клінічній картині НЕК I стадії на перший план виходять неспецифічні симптоми такі як: м'язева гіпотонія, брадикардія та порушення мікроциркуляції. Серед неспецифічних симптомів, які були виявлені при огляді у дітей з НЕК III стадії, достовірно частіше спостерігалися у порівнянні з дітьми з НЕК I стадії - позитивний симптом "білої плями" у 7 дітей (87,5 %) ($\chi^2=3,902$; $p<0,05$) та тромбоцитопенія у 6 дітей (75,0 %) ($\chi^2=13,187$; $p<0,001$).

Серед абдомінальних проявів, які були виявлені при огляді у дітей з НЕК III стадії, достовірно частіше спостерігалися у порівнянні з дітьми з НЕК I стадії – збільшення живота в об'ємі ($\chi^2=9,794$; $p=0,002$), стаз по шлунковому зонду ($\chi^2=6,128$; $p=0,014$), відсутня перистальтика ($\chi^2=15,991$; $p<0,001$), контурування петель кишки на передній черевній стінці ($\chi^2=13,034$; $p<0,001$), помірний набряк черевної стінки ($\chi^2=15,242$; $p<0,001$) та кров у випорожненнях ($\chi^2=13,187$; $p<0,001$). У дітей з III стадією НЕК достовірно частіше, ніж у дітей з II стадією, зустрічалися такі симптоми, як збільшення живота ($\chi^2=5,265$; $p=0,022$), відсутня перистальтика ($\chi^2=6,008$; $p=0,015$) та

кров у випорожненнях ($\chi^2=4,435$; $p=0,036$). У дітей з II стадією НЕК достовірно частіше, ніж у дітей з I стадією, зустрічалися такі симптоми, як відсутність перистальтики ($\chi^2=4,374$; $p=0,037$), контурування петель кишки на передній черевній стінці ($\chi^2=7,074$; $p=0,008$) та помірний набряк черевної стінки ($\chi^2=5,124$; $p=0,024$).

У зв'язку з важкістю стану діти з НЕК III стадії перебували у відділенні АІТН в 7 разів довше, ніж діти контрольної групи, майже в 3 рази довше, ніж діти I групи та в 2 довше ніж діти II групи ($p<0,01$).

Серед усіх передчасно народжених дітей 50 % мають прояви харчової інтолерантності, але менше ніж у 25 % з них розвивається НЕК. Важливим є більш обережний і пильний підхід до ентерального харчування новонароджених з груп ризику [5]. Виникнення НЕК пов'язують з неправильним підходом до годування дітей з ДММТ та НММТ, а саме його пізнім початком, перериванням, швидким розширенням ентерального годування тощо [20].

У недоношених дітей з ДММТ вигодовування виключно грудним молоком знижує частоту НЕК, а також необхідність хірургічної тактики при НЕК [59]. Існують суперечливі дані, щодо початку призначення грудного молока та мінімальних доз з яких слід починати вигодовування, одні дослідники говорять про те, що призначення грудного молока з перших годин життя профілаксує НЕК, інші стверджують навпаки [6, 20]. З підвищеним ризиком розвитку НЕК пов'язують застосування сумішей [5, 31].

Вищезазначені дані спонукали нас до аналізу ролі вигодовування у виникненні НЕК та дослідженні його протективних можливостей.

Аналіз особливостей вигодовування показав, що діти з НЕК III стадії пізніше починали ентеральне харчування – на $(3,6 \pm 0,6)$ життя, ніж діти з НЕК I стадії ($p<0,01$). Наші дані співпадають з дослідниками які стверджують, що призначення грудного молока з перших годин життя профілаксує НЕК [5, 148] та суперечать даним, що затримка в ініціації

ентерального годування у недоношених дітей (більше 4-х днів після народження) може сприяти профілактиці НЕК [11].

На грудному вигодовуванні перебувало в 5 разів менше дітей з III групи, ніж з контрольної групи ($\chi^2=5,402$; $p=0,021$) та з I групи ($\chi^2=8,784$; $p=0,004$). Отримані нами данні підтверджують, що з підвищеним ризиком розвитку НЕК пов'язують застосування сумішей [5, 31].

Одним із важливих критеріїв профілактики НЕК за даними літератури [11, 76] є наявність грудного вигодовування на 7 та на 14 добу життя дітей. Наші дані співпали з даними літератури і було виявлено, що грудне молоко було присутнє у вигодовування дитини на 7 та 14 добу достовірно рідше у дітей II та III груп в 2 та 3 рази відповідно, ніж у дітей контрольної групи та дітей I групи ($p<0,05$).

НЕК III стадії також асоціюється з тривалішим перебуванням дітей на ентєральному харчуванні через орогастральний зонд ($61,8 \pm 4,7$) доби, тривалішим перебуванням на повному парентеральному харчуванні – ($9,9 \pm 1,6$) доби, подовженням терміну їх перебування на частковому парентеральному харчуванні – ($55,6 \pm 4,4$) доби та повторним переведення їх на повне парентеральне харчування ($p<0,01$).

Значним поштовхом у розвитку неонатальної нутриціології стали активна розробка та широке впровадження спеціальних адаптованих сумішей для недоношених дітей, а також можливість забезпечення раннього парентерального харчування. Отримані нами дані показали, що у разі відсутності грудного молока, перевага має надаватися рідким молочним сумішам з вмістом білку $2,9\text{--}3,1$ г/100 мл та сумішам з глибоким гідролізом білку з вмістом білка $1,8$ г/100 мл при розвитку НЕК.

Отримані нами данні співпадають з даними літератури [4, 12, 20, 76] і вказують на те, що ранній початок ентєрального харчування та застосування грудного молока у вигодовуванні дитини на 7 та 14 добу життя є редукторами ризику НЕК.

Останніми роками активно йде пошук нових маркерів діагностики НЕК. Стверджують, що пошук нових біомаркерів, можуть забезпечити більшу точність у визначенні відповідних ознак клінічного захворювання на НЕК [20]. Найбільш вивченими на сьогоднішній день вважають: кількість тромбоцитів, С-реактивний білок, кількість моноцитів крові, інтерлейкін-6, 8, transforming growth factor-beta (TGF- β), кальпротектин, serum Amyloid A (SAA). Проте і ці біомаркери мають свої недоліки і не завжди виявляються на ранніх стадіях захворювання та є неспецифічними для діагностики НЕК [20, 37, 71, 120, 170].

Аналіз параклінічних (загально-клінічних, біохімічних, мікробіологічних) результатів дослідження не продемонструвало суттєвих відмінностей у дітей з різними стадіями НЕК, за виключенням: рівень гемоглобіну був достовірно нижчим у дітей III групи – $(87,4 \pm 7,0)$ Г/л, ніж у дітей з НЕК I стадії – $(125,8 \pm 5,9)$ Г/л ($p < 0,01$); кількість тромбоцитів була достовірно менше у 1,8 разів у дітей з III стадією НЕК, ніж з I стадією ($p < 0,05$); вміст моноцитів у лейкоцитарній формулі був достовірно нижчим у дітей III групи – $(5,3 \pm 1,1)$ %, ніж у дітей контрольної групи – $(8,0 \pm 0,7)$ % ($p < 0,05$); рівень СРБ був достовірно частіше підвищений у дітей з III стадією НЕК, ніж у дітей I та II груп ($p < 0,05$). Недоліком вищевказаних маркерів є те, що вони не є специфічними для НЕК і можуть зустрічатися при інших захворюваннях. Наші дані співпадають з даними літератури, а саме з тим, що при проведенні лабораторного обстеження зміни в загального аналізу крові нарастають у дітей з III стадією НЕК: поглиблюється анемія, тромбоцитопенія, рідше присутній лейкоцитоз [136, 153].

Всім дітям в стаціонарі проводили загальноприйнятий бактеріологічний моніторинг, який включав посів калу. Патогенну флору в калі частіше було виявлено у дітей III групи – у 7 дітей (20,0%), ніж у дітей контрольної групи – у 1 дитини (4,0%) ($\chi^2 = 9,975$; $p = 0,002$) та у дітей I групи – у 3 дітей (11,1 %) ($\chi^2 = 5,833$; $p = 0,016$). Аналіз мікробіологічного спектру засвідчив, що найчастіше при посівах калу у дітей з НЕК виявлялися представники

сімейства Enterobacteriaceae (Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia та Citrobacter intermedius), що було виявлено у 11 дітей (57,9%) з 19 дітей, у яких були позитивні результати висівів. Наші дані співпали з літературними даними, в яких було показано, що у дітей в яких розвинувся НЕК найчастіше виділялися представники сімейства Enterobacteriaceae, а саме Enterobacter, Escherichia, Salmonella, Klebsiella, в меншій мірі виділяються Staphylococcus sp. та Clostridia sp., а також вірусна й грибкова флора [89, 142].

Протокольні інструментальні методи обстеження для діагностики НЕК передбачають рентгенологічне та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

З появою перших симптомів НЕК у передчасно народжених дітей, їм проводилося рентгенологічне обстеження. Результати рентгенологічного обстеження дітей з НЕК чітко відповідали важкості захворювання. Найменші зміни виявляли на початкових стадіях захворювання, а найбільш виразні рентгенологічні ознаки були виявлені при важчому перебігу НЕК, що відповідає даним літератури [144].

При рентгенологічному дослідженні органів черевної порожнини достовірно частіше було виявлено у дітей з НЕК III стадії набряк стінки кишки (100,0 %) ($\chi^2=7,778$; $p=0,006$), пневматоз кишки (87,5 %) ($\chi^2=20,725$; $p<0,001$), газ у ворітній вені (25,0 %) ($\chi^2=7,159$; $p=0,008$) та наявність горизонтальних рівнів (25,0 %) ($\chi^2=7,159$; $p=0,008$), ніж у дітей з НЕК I стадії, а такі симптоми як набряк стінки кишки ($\chi^2=4,745$; $p=0,03$) та газ у ворітній вені ($\chi^2=9,177$; $p=0,003$) достовірно частіше були виявлені у дітей з НЕК III стадії, ніж з II стадії.

При проведенні УЗД органів черевної порожнини достовірно частіше було виявлено у дітей з НЕК III стадії, ніж з НЕК I стадії пневматоз кишки (62,5 %) ($\chi^2=11,707$; $p<0,001$), роздуті петлі кишок (75,0 %) ($\chi^2=5,293$; $p=0,022$) та пухирці газу у ворітній вені чи її гілках (25,0 %) ($\chi^2=7,159$; $p=0,008$), а у дітей з НЕК II стадії достовірно частіше зустрічався такий

симптом, як пневматоз кишки (28,6 %) ($\chi^2=4,374$; $p=0,037$), ніж у дітей з НЕК І стадії. Наявність випоту була виявлена у половини дітей ІІІ групи, що діагностувалося достовірно частіше, ніж у дітей І та ІІ груп ($p<0,01$).

При проведенні порівняння результатів рентгенологічного обстеження з УЗД органів черевної порожнини було виявлено, що за такими параметрами як пневматоз кишок, роздуті петлі кишок та набряк стінки переважає рентгенологічне обстеження, а щодо виявлення газу у ворітній вені, оцінці перистальтики та наявності випоту перевагу має УЗД органів черевної порожнини.

Недавній мета-аналіз показав, що I-FABP в сироватці крові є перспективним маркером для ранньої діагностики НЕК, який може суттєво знизити високі хибні негативні показники поточних діагностичних процедур [139, 140], що співпало з даними у нашому дослідженні.

Передчасно народженим дітям з НЕК визначався вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), на 7-10 добу життя. У всіх дітей, залучених у дослідження, відмічалось підвищення вмісту I-FABP в сироватці крові. Так, вміст I-FABP у сироватці крові дітей у І групі склав 831,0 [582-974] пг/мл, в ІІ групі - 1037,0 [862-1846] пг/мл, в ІІІ групі – 1856,5 [1627-2756] пг/мл, що достовірно перевищувало значення вмісту I-FABP у сироватці крові дітей контрольної групи в 3, 4 та 7 разів - 269,0 [226-346] пг/мл ($p<0,01$). Також відмічалась достовірно вищий вміст I-FABP у сироватці крові передчасно народжених дітей з НЕК в залежності від важкості захворювання, чим важча стадія, тим вищий був вміст I-FABP. Вміст I-FABP у сироватці крові дітей ІІІ груп був достовірно вищим в 1,8 разів за вміст даного білка у крові дітей ІІ групи ($p<0,05$) та в 2,2 рази вищим, ніж у дітей І групи ($p<0,01$), а вмісту I-FABP у дітей ІІ групи достовірно переважав над вмістом даного показника у дітей з І групи ($p<0,01$).

Проведений кореляційний аналіз встановив сильний негативний зв'язок між рівнем I-FABP та вмістом тромбоцитів у сироватці крові ($r=-0,51$, $p<0,01$), а також масою тіла ($r=-0,51$, $p<0,01$). Негативний кореляційний

зв'язок помірної сили був виявлений між рівнем I-FABP у сироватці крові та терміном гестації ($r=-0,48$, $p<0,01$), а також кількістю моноцитів у лейкоцитарній формулі ($r=-0,4$, $p<0,01$). Позитивний кореляційний зв'язок помірної сили був виявлений між рівнем I-FABP у сироватці крові та підвищеним рівнем СРБ ($r=0,34$, $p<0,01$), а також початком ентерального харчування у цих дітей ($r=0,42$, $p<0,01$).

Діагностична цінність I-FABP в сироватці крові передчасно народжених дітей з НЕК визначена за допомогою ROC-аналізу, який показав, що вміст I-FABP $\geq 727,5$ пг/мл в сироватці крові, дозволяє діагностувати некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей з чутливістю 73,6 % та специфічністю 72,2 %. Площа (AUC) під ROC-кривою становить 0,883 [95 % ДІ 0,806-0,961], що говорить про високу діагностичну цінність моделі.

Також був проведений ROC-аналіз для визначення діагностичної цінності I-FABP в сироватці крові передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом в залежності від стадії захворювання. Найбільшу діагностичну цінність I-FABP має для діагностики НЕК III стадії. Показник I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл в сироватці крові дозволяє ідентифікувати НЕК III стадії у передчасно народжених дітей з чутливістю 85,7 % та специфічністю 82,0 %. Площа (AUC) під ROC-кривою становить 0,880 [95 % ДІ 0,784-0,976], що говорить про високу діагностичну цінність моделі.

За результатами проведеного аналізу було встановлено закономірність, що чим важча стадія НЕК, тим вищі показники вмісту I-FABP. Наші дані співпадають з даними літератури (Aydemir C., Dilli D., Oguz S. S., et al. (2011)) [139], в роботі яких було показано, що I-FABP крові дозволяє виділити немовлят на ранніх стадіях НЕК та корелює із важкістю захворювання.

Незважаючи на досягнення сучасної інтенсивної терапії, загальна летальність при НЕК коливається від 10% до 50%, сягаючи майже 100% при найтяжчих формах захворювання [20], і не має тенденції до зниження. Це

спонукало нас до проведення аналізу особливостей перебігу НЕК у 21 передчасно народженої дитини, що померли за період 2015-2017 років. З них, 12 дітей з НЕК III стадії, де НЕК був причиною смерті та 9 дітей з НЕК II стадії, де НЕК не був безпосередньою причиною смерті, але був складовою діагнозу. Для виявлення факторів ризику розвитку летальних наслідків НЕК ми порівнювали між собою дітей з НЕК, що померли (група А, n=21) з дітьми з що вижили з аналогічними стадіями НЕК (група Б, n=43).

Аналіз даних показав, що діти групи А мали достовірно вищу масу тіла – $(1371,2 \pm 70,5)$ г, ніж діти групи Б – $(1163,9 \pm 51,6)$ г ($p < 0,05$). Серед гендерних особливостей в групі А достовірно переважали хлопчики – у 66,7 % дітей, ніж у групі Б ($\chi^2 = 7,679$; $p = 0,006$).

При дослідженні плаценти патологічні зміни були виявлені достовірно частіше у групі А, де їх мали 13 (61,9 %) жінок, ніж у групі Б – 9 (20,9 %) жінок ($\chi^2 = 10,501$; $p = 0,002$). Аналіз стану здоров'я матерів дітей з груп А та Б засвідчив однакову частоту екстрагенітальної патології.

Переливання еритроцитів крові було здійснено достовірно частіше дітям з групи А – 19 (90,8 %) дітям, ніж з групи Б – 23 (53,5 %) дітям ($\chi^2 = 8,557$; $p = 0,004$).

Серед неспецифічних симптомів НЕК у дітей групи А достовірно частіше спостерігалися брадикардія, тромбоцитопенія, падіння середнього АТ ($p < 0,05$), позитивний симптом “білої плями”, ДВЗ-синдром, блідий колір шкіри з сірим відтінком та падіння сатурації ($Sa O_2 < 92 \%$) ($p < 0,01$). Достовірно частіше у дітей групи А була наявні такі абдомінальні симптоми, як: відсутня перистальтика, гіперемія та розширення судинної сітки на передній черевній стінці ($p < 0,05$), набряк черевної стінки та симптоми перитоніту ($p < 0,01$).

У всіх дітей з НЕК спостерігалася анемія, гемоглобін склав – $(100,8 \pm 5,9)$ та $(102,2 \pm 3,4)$ г/л відповідно. В лейкоцитарній формулі у групі А був достовірно нижчий вміст моноцитів, ніж у групі Б ($p < 0,05$) та достовірно

вищий вміст паличкоядерних нейтрофілів ($p < 0,01$). Вміст тромбоцитів в обох групах був зниженим, проте достовірно нижчим він був у групі А ($p < 0,01$).

У дітей з НЕК, які померли, достовірно частіше спостерігалось підвищення рівня сечовини та креатиніну ($p < 0,01$). Підвищений рівень СРБ > 6 мг/л спостерігався достовірно частіше у дітей групи А, ніж у дітей групи Б ($p < 0,05$).

При статистичному розрахунку відношення шансів (OR) та χ^2 Пірсона у передчасно народжених дітей з НЕК виникнення летального наслідку асоціювалося з чоловічою статтю ($\chi^2=7,679$; $p=0,006$; OR=4,615; 95 % CI: 1,511–14,097), запальними змінами в плаценті ($\chi^2=10,501$; $p=0,002$; OR=6,139; 95 % CI: 1,950–19,329), інфекційними захворюваннями матері під час вагітності ($\chi^2=7,182$; $p=0,008$; OR=4,675; 95 % CI: 1,439–15,193), переливанням еритроцитів ($\chi^2=8,557$; $p=0,004$; OR=8,262; 95 % CI: 1,709–39,925), набряком передньої черевної стінки ($\chi^2=19,258$; $p < 0,001$; OR=14,025; 95 % CI: 3,827–51,401), розширенням судин на передній черевній стінці ($\chi^2=5,444$; $p=0,02$; OR=5,333; 95 % CI: 1,181–24,085), ДВЗ – синдромом ($\chi^2=14,592$; $p < 0,001$; OR=10,725; 95 % CI: 2,812–40,909), розвитком поліорганної недостатності ($\chi^2=17,578$; $p < 0,001$; OR=12,364; 95 % CI: 3,415–44,768), тромбоцитопенією ($\chi^2=4,866$; $p=0,028$; OR=4,320; 95 % CI: 1,104–16,902), при Ro-графії ОЧП – пневматозом кишки ($\chi^2=6,867$; $p=0,009$; OR=6,840; 95 % CI: 1,412–33,142), при УЗД ОЧН наявним випотом у черевну порожнину ($\chi^2=14,448$; $p < 0,001$; OR=8,750; 95 % CI: 2,665–28,726). Рівень достовірності даного взаємозв'язку відповідає $p < 0,05$, так як 95% CI не включають в себе 1, значення його нижнього і верхнього кордонів більше 1.

Встановленні певні відмінності при гістологічному дослідженні стінки кишки у передчасно народжених дітей з різними стадіями НЕК в залежності від причини виникнення захворювання – інфекції чи гіпоксії. Наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації підслизової оболонки свідчить про перенесену перинатальну гіпоксію і її провідну роль в танатогенезі захворювання, тоді як поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна

інфільтрація асоціюється з перинатальною інфекцією. Наявність вроджених вад (в даному випадку нервово-м'язової дисплазії кишкової стінки) у поєднанні з недоношеністю сприяють розвитку і погіршують перебіг НЕК, аж до розвитку III стадії і негативного прогнозу перебігу захворювання.

Таким чином, отримані нами дані вказують на те, що діагностика НЕК у передчасно народжених дітей є складною. Традиційні критерії клінічної та параклінічної діагностики не дозволяють завчасно запідозрити НЕК та застосувати превентивні технології. Визначення у якості діагностичного критерію вмісту I-FABP у сироватці крові дозволить диференціювати дітей, перебіг НЕК у яких матиме несприятливий перебіг, на ранніх стадіях з високою чутливістю та специфічністю та дозволить попередити летальність. А виявлення факторів ризику розвитку НЕК та його летального наслідку надасть можливість лікарям-неонатологам з підвищеною увагою підійти до лікування дітей у яких наявні дані фактори ризику, вчасно застосувати превентивні заходи та в разі необхідності раніше розпочати лікування дітей з НЕК, що дозволить запобігти прогресуванню захворювання та знизити летальність в даній категорії пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей є захворюванням, яке характеризується важким запаленням (некрозом) стінки кишки і становить загрозу для життя, насамперед, дітей з гестаційним віком при народженні ≤ 32 тижнів. Незважаючи на значні зусилля, спрямовані на краще розуміння цього захворювання, воно і зараз є однією із провідних причин смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених дітей. Серед пацієнтів з масою тіла при народженні < 1500 г частота НЕК складає 4-11%.

2. Серед чинників ризику виникнення НЕК провідна роль належить екстрагенітальним захворюванням матері ($\chi^2=5,665$; $p=0,018$; $OR=3,235$; 95 % CI : 1,199–8,726), ускладненій вагітності ($\chi^2=7,261$; $p=0,008$; $OR=5,056$; 95 % CI : 1,433–17,837), інфекційним захворюванням матері під час вагітності ($\chi^2=5,870$; $p=0,016$; $OR=5,628$; 95 % CI : 1,220–25,953), оцінці за шкалою Апгар на 1 хв життя у дітей ≤ 6 балів ($\chi^2=10,999$; $p<0,001$; $OR=8,685$; 95 % CI : 2,039–36,995), катетеризації пупкової вени у дітей ($\chi^2=6,548$; $p=0,011$; $OR=3,378$; 95 % CI : 1,298–8,786), пізньому початку годування дитини (≥ 12 год. від народження) ($\chi^2=18,262$; $p<0,001$; $OR=10,063$; 95 % CI : 3,099–32,671) та відсутності грудного молока з 1 доби життя ($\chi^2=5,208$; $p=0,023$; $OR=3,004$; 95 % CI : 1,1439–7,890). Найчастіше НЕК III стадії у передчасно народжених дітей виникав на тлі внутрішньоутробної інфекції (87,5 %) ($p<0,05$), сепсису (12,5 %), гіпоксично-ішемічного ушкодження (100,0 %).

3. В клінічній картині НЕК III стадії серед загальних проявів достовірно частіше зустрічалися такі симптоми, як позитивний симптом «білої плями» ($\chi^2=3,902$; $p<0,05$), тромбоцитопенія ($\chi^2=13,187$; $p<0,001$), нижчий рівень гемоглобіну ($\chi^2=4,610$; $p=0,032$), нижчий вміст моноцитів ($\chi^2=5,833$; $p=0,016$); серед абдомінальних проявів – стаз по шлунковому зонду ($\chi^2=6,128$; $p=0,014$), кров у випорожненнях ($\chi^2=13,187$; $p<0,001$), помірний набряк передньої черевної стінки ($\chi^2=15,242$; $p<0,001$) та відсутня перистальтика ($\chi^2=15,991$; $p<0,001$), ніж у дітей з НЕК I стадії.

4. У всіх групах дітей з НЕК відмічалось підвищення вмісту I-FABP в сироватці крові, що достовірно перевищувало значення дітей контрольної групи ($p < 0,01$). Проведений ROC-аналіз встановив, що показник I-FABP $\geq 727,5$ пг/мл в сироватці крові дозволяє діагностувати некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей з чутливістю 73,6 % та специфічністю 72,2 %. Площа (AUC) під ROC-кривою становить 0,883 [95 % ДІ 0,806-0,961], що свідчить про високу діагностичну цінність моделі. Показник I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл дозволяє ідентифікувати передчасно народжених дітей в яких розвинувся НЕК III стадії з чутливістю 85,7 % та специфічністю 82,0 %. Площа (AUC) під ROC-кривою становить 0,880 [95 % ДІ 0,784-0,976].

5. НЕК III стадії асоціюється з пізнім початком ентерального харчування – на $(3,6 \pm 0,6)$ добу життя ($p < 0,01$), відсутністю грудного молока ($\chi^2 = 5,402$; $p = 0,021$), з тривалішим харчуванням через назогастральний зонд – $(59,1 \pm 4,9)$ діб, довшим перебуванням на повному парентеральному харчуванні – $(9,9 \pm 1,9)$ діб, та на частковому парентеральному харчуванні – $(52,9 \pm 4,3)$ діб ($p < 0,01$). Протективна дія грудного молока підтверджена фактом наявності грудного вигодовування на 7 та 14 добу життя у дітей без НЕК утрічі, та у дітей з НЕК I стадії удвічі частіше, ніж з НЕК II та III стадії ($p < 0,05$).

6. Доведено, що ризик смерті дітей з НЕК асоціюється з чоловічою статтю ($\chi^2 = 7,679$; $p = 0,006$; OR=4,615; 95 % CI: 1,511–14,097), запальними змінами в плаценті ($\chi^2 = 10,501$; $p = 0,002$; OR=6,139; 95 % CI: 1,950–19,329), переливанням еритроцитів ($\chi^2 = 8,557$; $p = 0,004$; OR=8,262; 95 % CI: 1,709–39,925), інфекційними захворюваннями матері під час вагітності ($\chi^2 = 7,182$; $p = 0,008$; OR=4,675; 95 % CI: 1,439–15,193), тромбоцитопенією ($\chi^2 = 4,866$; $p = 0,028$; OR=4,320; 95 % CI: 1,104–16,902) та розвитком поліорганної недостатності ($\chi^2 = 17,578$; $p < 0,001$; OR=12,364; 95 % CI: 3,415–44,768).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В практиці лікарів неонатологів, анестезіологів та дитячих хірургів доцільно визначати у якості діагностичного маркера вміст I-FABP у сироватці крові передчасно народжених дітей, що дозволить діагностувати некротичний ентероколіт. У випадку, коли вміст I-FABP $\geq 727,5$ пг/мл ймовірність того, що передчасно народжена дитина має НЕК, складає 73,6 %. Вміст I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл дозволить диференціювати дітей, перебіг некротичного ентероколіту у яких матиме несприятливий перебіг захворювання (III стадія НЕК) з високою чутливістю та специфічною, що дозволить своєчасно застосувати превентивні заходи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аверин В. И., Свирский А. А., Говорухина О. А., Анисимова Е. В. Некротический энтероколит новорожденных. *Хирургия. Восточная Европа*. 2013, Приложение. С.327-330.
2. Березенко В. С., Ткалик О. М., Диба М. Б. Характеристика функціонального стану печінки у дітей з виразковим колітом. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 6. С. 54-60.
3. Визначення маркерів розвитку некротизуючого ентероколіту в умовах перинатального центру / П. С. Русак, С. П. Лапоног, Ю. Р. Вайсберг та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI. № 3 (21). С. 19-24.
4. Даньшин Т. И., Дмитриева М. Б., Максакова И. С., Янчук Д. А. Некротический энтероколит: современный взгляд на проблему. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013. №4. С.46-53.
5. Добрянський Д. О. Використання білкової добавки для забезпечення харчових потреб значно недоношених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017. Т.VII, №1 (23). С.89-97.
6. Добрянський Д. О. Ентеральне харчування недоношених дітей із дуже малою масою тіла при народженні: сучасні пріоритети. *Здоровье ребенка*. 2011. № 7 (34). С. 121- 128.
7. Застосування пребіотиків, пробіотиків та лактоферину для профілактики та лікування некротичного ентероколіту новонароджених (огляд літератури) / О. Е. Шеремета, С. К. Ткаченко, Н. М. Ференц та ін. *Хірургія дитячого віку*. 2015. №1-2. С.105-111.
8. Знаменська Т. К., Воробйова О. В., Дубініна Т. Ю. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017;7(4). С. 5-12.

9. Знаменська Т. К., Воробйова О. В., Клименко Т. М. Патоморфологічні особливості ураження кишечника у новонароджених при ентероколитах різної етіології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т.VIII, №3 (29). С.25-33.
10. Знаменська Т. К., Воробйова О. В., Клименко Т. М. Стан мікробіоти кишечника у передчасно народжених дітей з некротизуючим ентероколітом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т.VIII, №2 (28). С.19-26.
11. Знаменська Т. К., Годованець О. С., Шеманська Н. П. Особливості клінічної симптоматики та діагностики порушень функціонального стану кишечника у передчасно народжених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. Т.IV, №1 (11). С.34-38.
12. Знаменська Т. К., Лошак О. О., Писарєв А. О., Новик І. І. Ефективність застосування пробіотиків у недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями для профілактики некротичного ентероколіту. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2015. Т.V, №1 (5). С.128-130.
13. Знаменська Т. К., Нікуліна Л. І., Руденко Н. Г., Воробйова О. В. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходжуванні передчасно народжених дітей в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017;7(2). С. 5-11.
14. Інструментальна діагностика некротичного ентероколіту у новонароджених / О. М. Горбатюк, Г. В. Недавній, Т. В. Мартинюк та ін. *Хірургія дитячого віку*. 2012. №3. С.38-42.
15. Карпова И. Ю. Некротический энтероколит у новорожденных: клиника, диагностика и лечение. *СТМ*. 2012. №1. С.138-142.
16. Карпова И. Ю., Паршиков В. В. Некротический энтероколит у новорожденных. *Детская хирургия*. 2011. №6. С.47-49.

17. Карпова И. Ю., Паршиков В. В. Особенности ультразвукового обследования новорожденных с язвенно-некротическим энтероколитом. *Медицинский альманах*. 2011. №4. С.250-253.
18. Карпова И. Ю., Паршиков В. В., Егорская Л. Е. Роль инструментальных методов исследования в диагностике некротического энтероколита у новорожденных. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012. №2. С.412-415.
19. Клименко Т. М., Воробйова О. В. Патогенетические подходы к ранней диагностике некротизирующего энтероколита недоношенных новорожденных. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2011. №1. С.24-40.
20. Мавропуло Т. К., Македонський І. О. Некротичний ентероколіт новонароджених (із засад доказової медицини). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. Т. IV, № 3(13). С. 116-126.
21. Мавропуло. Т. К. Некротизуючий ентероколіт новонароджених – проблеми діагностики. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т. VIII, № 3(29). С.- 62-68.
22. Макарова М. О., Лятуринська О. В., Спахі О. В. Некротичний ентероколіт: рентгенологічні, ультразвукові та лабораторні методи дослідження, лапароцентез і лапароскопія. *Запорозький медичинський журнал*. 2015. №1(88). С. 111-116.
23. Македонський І. О., Мавропуло Т. К. Кишкова недостатність у немовлят з некротизуючим ентероколітом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т. VIII, № 2(28). С. 111-118.
24. Македонський І. О., Яременко С. О. Визначення діагностичної цінності ранніх симптомів у прогнозуванні перебігу некротизуючого ентероколіту новонароджених різного гестаційного віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т. VIII, № 4(30). С. 23-30.

25. Минаев С. В., Товкань Е. А., Качанов А. В., Исаева А. В. Оптимизация лечебного подхода у новорожденных с некротизирующим энтероколитом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013. №3 С. 30-34.
26. Морфологическая трансформация кишечной стенки при некротизирующим энтероколите у новорожденных / И. Ю. Карпова, В. В. Паршиков, Н. Ю. Широкова и др. *Российский вестник*. 2018. Т. VIII, № 3. С. 18-25.
27. Особливості перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, О. А. Моравська та ін. *Biomedical and Biosocial Antropology*. 2017. № 2 (29). С. 136-140.
28. Оцінка стану гемодинаміки в басейні верхньої брижової артерії у новонароджених з некротичним ентероколітом / Є. О. Артеменко, Т. В. Мартинюк, О. М. Горбатюк та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. №1. С.53-56.
29. Русак Н. П. Вплив вигодовування на важкість перебігу некротичного ентероколіту у недоношених новонароджених. *Современная педиатрия*. 2018. №3(91). С.33-37.
30. Сучасні підходи до ідентифікації несприятливих подій у перинатальній медицині / О.М. Ковальова, А.І. Белорус, В.І. Похилько та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т.VIII, № 2(28). С. 28-39.
31. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят», 2017.
32. Шаповалова В. В. Променева діагностика некротичного ентероколіту у недоношених новонароджених. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. №2(67). С. 71-76
33. Яблонь О. С., Русак Н. П. Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т. VIII. № 2 (28). С. 52-57.

34. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных: тактика ведения, результаты лечения, проблемы и способы их решения / П. С. Русак, И. В. Смирнова, В. П. Васьковская, Н. П. Русак. *Хирургия. Восточная Европа*. 2016. Т. V. № 3. С.318-326.
35. A randomised trial of re-feeding gastric residuals in preterm infants / Salas A. A., Cuna A., Bhat R. et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]*. 2015 [cited 2018 May 14]. Vol. 100(3). P. 224-F8. Available from: <https://fn.bmj.com/content/100/3/F224>. doi: 10.1136/archdischild-2014-307067
36. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing Enterocolitis A.S.P.E.N / Fallon E. M., Nehra D., Potemkin A. K. et al. *Clinical Guidelines: Nutrition Support of Ne JPEN J Parenter Enteral Nutr* published online 29 June 2012.
37. Acute drop in blood monocyte count differentiates NEC from other causes of feeding intolerance / J. Remon, R. Kampanatkosol, R. R. Kaul et al. *J Perinatol*. 2014. Vol. 34(7). P. 549-554.
38. Amin S. C., Pappas C., Iyengar H., Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol*. 2013. Vol. 40(1). P. 53-68.
39. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants / Patel R. M., Knezevic A., Shenvi N. et al. *JAMA*. 2016 Mar 1. Vol. 315(9). P. 889- 97. doi: 10.1001/jama.2016.1204.
40. Bălănescu R. N., Topor L., Drăgan G. C. Clinical and surgical aspects in necrotizing enterocolitis. *Chirurgia*. 2013. Vol. 108. P. 184-188.
41. Battersby C., Longford N., Costeloe K., Modi N. Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):256-63. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3633.
42. Bell M. J. Neonatal necrotizing enterocolitis. *N. Engl. J. Med*. 1978. Vol. 298. P. 281-82.
43. Bhatia A. M., Stoll B. J., Cismowski M. J., Hamrick S. E. Cytokine levels in the preterm infant with neonatal intestinal injury. *Am. J. Perinatol*. 2014. Vol. 31. P. 489-496.

44. Bhatia J. Strategies to prevent necrotising enterocolitis. *Chin. Med. J.* 2010. Vol. 123. P. 2759-2765.
45. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* 2013. Vol. 98. P. 445-450.
46. Bombell S., McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3): CD000504, 2009.
47. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature/ Pergialiotis V., Konstantopoulos P., Karampetsou N. et al. *Inflamm Res.* 2016 Nov; Vol. 65(11). P. 847-52. doi: 10.1007/s00011-016-0963-9.
48. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC / Gephart S. M., Gordon P. V., Penn A. H. et al. *Seminars in Pediatric Surgery [Internet]*. 2017 Nov 6 [cited 2017 Nov 25]. Available from: [http://www.sempedsurg.org/article/S1055-8586\(17\)30135-X/fulltext](http://www.sempedsurg.org/article/S1055-8586(17)30135-X/fulltext).
49. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis / R. H. Clark, P. Gordon, W. M. Walker et al. *Journal of Perinatology*. 2012. Vol. 32. P. 199-204.
50. Chen A. C., Chung M. Y., Chang J. H., Lin H. C. Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis prevention in preterm very-low-birth-weight infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. Vol. 58. P. 7–11.
51. Christensen R. D., Lambert D. K., Baer V. L., Gordon P. V. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol.* 2013 Mar. Vol. 40(1). P. 69-78.
52. Clostridium butyricum strains and dysbiosis linked to necrotizing enterocolitis in preterm neonates / Cassir N., Benamar S., Khalil J. B. et al. *Clin. Infect. Dis.* 2015. Vol. 61. P. 1107-1115.
53. Coggins S. A, Wynn J. L, Weitkamp J. H. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2015. № 42 (1). P. 133-54.
54. Community analysis of bacteria colonizing intestinal tissue of neonates with necrotizing enterocolitis / Smith B., Bodé S., Petersen B. L. et al. *BMC Microbiol.* 2011. Vol. 11. P. 73-84.

55. Comprehensive evaluation of 11 cytokines in premature infants with surgical necrotizing enterocolitis / Benkoe T., Baumann S., Weninger M. et al. *PLoS ONE*. 2013. Vol.8, №3. e58720.
56. Conservative Enteral Feeding Policy and Necrotizing Enterocolitis (NEC) in VLBW Infants: A Single Center Experience / Butte M., Lindner U., Sauer H. et al. *J Pediatr Neonatal Care*. 2014. Vol. 1(1): 00002.
57. Cossey V., Vanhole C. Pasteurization of mother's own milk for preterm infants does not reduce the incidence of late-onset sepsis. *Neonatology*. 2013; 103(3): 170-6.
58. Could clinical scores guide the surgical treatment of necrotizing enterocolitis? / Ibáñez V., Couselo M., Marijuán V. et al. *Pediatr. Surg. Int*. 2012. Vol. 28. P. 271-276.
59. Cristofalo E. A., Schanler R. J., Blanco C. L. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J. Pediatr*. 2013. Vol. 163. P. 1592–1595. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.011.
60. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / Petrosyan M., Guner Y. S., Williams M. et al. *Pediatr. Surg. Int*. 2009. Vol. 25. P. 309-318.
61. Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis / MohanKumar K., Namachivayam K., Ho T. T. et al. *Semin Perinatol*. 2017 Feb. Vol. 41(1). P. 52-60.
62. Cytokines associated with necrotizing enterocolitis in extremely-low-birth-weight infants / Maheshwari A., Schelonka R. L., Dimmitt R. A. et al. *Pediatr. Res*. 2014. Vol. 76. P. 100-108.
63. Defining safe use of anesthesia in children / Rappaport B., Mellon D., Simone A. et al. *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. P. 1387-1390.
64. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates / Dilli D., Suna Oguz S., Erol R. et al. *Pediatr Surg Int*. 2011. Vol. 27(3). P. 321–327.

65. Doppler sonographic findings in an experimental rabbit model of necrotizing enterocolitis / Choi Y. H., Kim I. O., Cheon J. E. et al. *J. Ultrasound. Med.* 2010. Vol. 29. P. 379-386.
66. Eaton S. Necrotizing enterocolitis symposium: Epidemiology and early diagnosis. *J Pediatr Surg.* 2017. Vol. 52(2). P. 223-225.
67. Elevated fecal calprotectin levels during necrotizing enterocolitis are associated with activated neutrophils extruding neutrophil extracellular traps / MacQueen B. C., Christensen R. D., Yost C. C. et al. *J Perinatol.* 2016 Oct. Vol. 36(10). P. 862-9. doi:10.1038/jp.2016.105.
68. Elgin T. G., Kern S. L., McElroy S. J. Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis. *Clin Ther.* 2016. Vol. 38(4). P. 706-715. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.005.
69. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition / Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V. P. et al. *JPGN.* 2010. Vol. 50(1). P. 85-91.
70. Factors affecting mortality in stage 3b necrotizing enterocolitis / Atici A., Karaman A., Zenciroğlu A. et al. *Turk. J. Pediatr.* 2014. Vol. 56. P. 133-137.
71. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases / Wang S., Wang Z., Shi H. et al. *J. int. Med. res.* 2013. Vol. 41 (4). P. 1357–1361.
72. Fields G. B. Interstitial collagen catabolism. *J. Biol. chem.* 2013. Vol. 288(13). P. 8785–93.
73. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system / Lambert D. K., Christensen R. D., Baer V. L. et al. *J Perinatol.* 2012. Vol. 32(3). P. 194.
74. Gastrointestinal function development and microbiota / Di Mauro A., Neu J., Riezzo G. et al. *Ital J Pediatr.* 2013. №39. P. 15. doi: 10.1186/1824-7288- 39-15.
75. Gephart S. M., McGrath J. M., Effken J. A., Halpern M. D. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv. Neonatal. Care.* 2012. Vol. 12. P.77-89.
76. Gephart S. M., Fleiner M., Kijewski A. The ConNEction Between

Abdominal Signs and Necrotizing Enterocolitis in Infants 501 to 1500 g. *Adv Neonatal Care*. 2017 Feb. Vol. 17(1). P. 53-64.

77. Gfroerer S., Fiegel H., Schloesser R. L., Rolle U. Primary laparotomy is effective and safe in the treatment of necrotizing enterocolitis. *World J. Surg.* 2014. Vol. 38. P. 2730-2734.

78. Gilfillan M., Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev.* 2017. Vol. 105. P. 25-33. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.002.

79. Gordon P., Christensen R., Weitkamp J. H., Maheshwari A. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. *EJ Neonatol Res.* 2012. Vol. 2(4). P. 145-72.

80. Gordon P. V., Swanson J. R., MacQueen B. C., Christensen R. D. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol.* 2017 Feb. Vol. 41(1). P. 7-14.

81. Gordon P. V., Swanson J. R. Necrotizing enterocolitis is one disease with many origins and potential means of prevention. *Pathophysiology.* 2014 Feb. Vol. 21(1). P. 13-9. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.015.

82. Gregory K. E., Deforge C. E., Natale K. M., Phillips M. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Adv Neonatal Care.* 2011 Jun. Vol. 11(3). P. 155-64; quiz 165-6.

83. Gritz E. C., Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Front Pediatr [Internet]*. 2015 [cited 2018 Mar20]. Vol.3. P.17. Available from:<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2015.00017/full>doi: 10.3389/fped.2015.00017

84. Gupta A., Paria A. Etiology and medical management of NEC. *Early Hum. Dev.* 2016. Vol. 97. P. 17-23.

85. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis / J. C. Madan, R. C. Salari, D. Saxena et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012. №97(6). P. 456-462. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-301373.

86. Gut-associated biomarkers L-FABP, I-FABP and TFF3 and LIT score for diagnosis of surgical necrotizing enterocolitis in preterm infants / Ng E. W., Poon T. C., Lam H. S. et al. *Ann Surg* 2013. Vol. 258. P. 1111–8.
87. Hackam D., Caplan M. Necrotizing Enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg*. 2018. Vol. 27(1). P. 11-18.
88. Henry M. C. and Moss R. L. Necrotizing enterocolitis. *Annual Review of Medicine*. 2009. Vol. 60. P. 11-24.
89. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenko, F. E. Rey, M. J. Manary et al *Nature*. 2012. №486. P. 222-227.
90. Hunter C. J., De Plaen I. G. Inflammatory signaling in NEC: Role of NF- κ B, cytokines and other inflammatory mediators. *Pathophysiology*. 2014. Vol. 21. P. 55-65.
91. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in the Netherlands after implementation of the new Dutch guideline for active treatment in extremely preterm infants: Results from three academic referral centers / F. H. Heida, L. Stolwijk, M. H. Loos et al. *J Pediatr Surg*. 2017. Vol. 52(2). P. 273-276.
92. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis / Pammi M., Cope J., Tarr P.I. et al. *Microbiome*. 2017. Vol. 5(1). P. 31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8.
93. Intestinal fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for complicated and uncomplicated necrotizing enterocolitis: a prospective cohort study / Schurink M., Kooi E.M., Hulzebos C.V., et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. e0121336.
94. Intestinal microbiota: does it play a role in diseases of the neonate? / Sharma R., Young C., Mshvildadze M. et al. *Neoreviews*. 2009. Vol. 10. P. 166-179.
95. Intestinal-FABP and live-FABP: Novel markers for severe abdominal injury / Relja B., Szermutzky M., Henrich D. et al. *Acad Emerg Med* 2010 Nov. Vol. 17(7). P. 729–35.
96. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World

- Society of the Abdominal Compartment Syndrome / Kirkpatrick A. W., Roberts D. J., De Waele J. et al. *Intensive Care Med.* 2013. Vol. 39(7). P. 1190-206.
97. Kamali K., Hosseini S. R., Ardakani S. M., Farnoodi M. R. Complementary value of sonography in early evaluation of necrotizing enterocolitis. *Pol. J. Radiol.* 2015. Vol. 80. P. 317-323.
98. Kastenber Z. J., Sylvester K. G. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013. Vol. 40. P. 135-148.
99. Khodair S. A., Ghieda U. E., Abdelnaby S. A. Color Doppler blood flow indices of the superior mesenteric artery as an early predictor of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Intern. J. Med. Imag.* 2014. Vol. 2. P. 39-43.
100. Kim J. H. Necrotizing enterocolitis: The road to zero. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2014. Vol. 19. P. 39-44.
101. Late vs early ostomy closure for necrotizing enterocolitis: analysis of adhesion formation, resource consumption, and costs / Struijs M. C., Poley M. J., Meeussen C. J. H. M. et al. *J. Pediatr. Surg.* 2012. Vol. 47. P. 658-664.
102. Lim J.C., Golden J.M., Ford H.R. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int.* 2015. Vol. 31. P. 509-518.
103. Lodha A., Asztalos E., Moore A. M. Cytokine levels in neonatal necrotizing enterocolitis and long-term growth and neurodevelopment. *Acta Paediatr.* 2010. Vol. 99. P. 338-343.
104. Lu P., Sodhi C. P., Hackam D. J. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology.* 2014. Vol 21(1). P. 81-93.
105. Madan J. C., Farzan S. F., Hibberd P. L., Karagas M. R. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2012. Vol. 24(6). P. 753-759.
106. Maheshwari A. Immunologic and Hematological Abnormalities in Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2015 Sep. Vol. 42(3) P. 567-85. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.014.

107. Maheshwari A., Corbin L., Schelonka R L. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Research and Reports in Neonatology*. 2011. Vol. 1. P. 39–53.
108. McElroy S. J., Underwood M. A., Sherman M. P. Paneth cells and necrotizing enterocolitis: a novel hypothesis for disease pathogenesis. *Neonatology*. 2013. Vol. 103. P. 10-20.
109. Merhar S. L., Ramos Y., Meinzen-Derr J., Kline-Fath B. M. Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2014. Vol. 164(2). P. 410-412.
110. Moore J. E. Newer monitoring techniques to determine the risk of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013. Vol. 40(1). P. 125-34.
111. Müller M. J., Paul T., Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J. Neonatal Perinatal Med*. 2016. Vol. 9. P.233-242.
112. Nantais-Smith L., Kadrofske M. Noninvasive biomarkers of necrotizing enterocolitis. *Perinat. Neonat. Nurs*. 2015. Vol. 29. P. 69-80.
113. Necrotizing Enterocolitis (NEC) Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for Necrotizing Enterocolitis among very low birth weight infants. Pediatric Evidence-Based Care Guidelines, Cincinnati Children's Hospital Medical Center Guideline 28, October, 2010. P. 1-10.
114. Necrotizing enterocolitis in 20,822 infants: analysis of medical and surgical treatments / Abdullah F., Zhang Y., Camp M. et al. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010. Vol. 49(2). P. 166-71.
115. Neonates presenting with bloody stools and eosinophilia can progress to two different types of necrotizing enterocolitis / Christensen R. D., Lambert D. K., Gordon P. V et al. *J Perinatol*. 2012. Vol. 32(11). P. 874-879.
116. Neu J. *Neonatology*. 2014. №106(4). P. 289-295. doi: 10.1159/000365130.
117. Neu J., Walker W.A. Necrotizing enterocolitis. *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. P. 255–264. doi: 10.1056/NEJMra1005408

118. Newcombe J., Mathur M., Ejike J. C. Abdominal compartment syndrome in children. *Crit Care Nurse*. 2012. Vol. 32(6). P. 51-61.
119. Ng P. C. An update on biomarkers of necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;S1744-165X(18)30084-2.
120. Niño D. F., Sodhi C. P., Hackam D. J. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016. Vol. 13(10). P. 590-600.
121. Numanoglu A., Millar A. J. Necrotizing enterocolitis: early conventional and fluorescein laparoscopic assessment. *J. Pediatr. Surg*. 2011. Vol. 46. P. 348-351.
122. Parker L. A., Neu J., Torrazza R. M., Li Y. Scientifically Based Strategies for Enteral Feeding in Premature Infants. *July 1, 2013*. Vol. 14 (7). P. 350-359.
123. Parravicini E., Fromm F. Necrotizing enterocolitis. In: Buonocore G, editors. *Neonatology. A practical Approach to Neonatal Disease* [Internet]. Milano: Springer; 2012 [cited 2018 Apr 6]. p.724-30. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-88-470-1405-3_96.
124. Patel B. K., Shah J. S. Gastroenterology. Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Systemic Review. *ISRN Gastroenterol*. 2012; 2012: 562594.- Published online Sep 10, 2012.
125. Patel R. M., Denning P. W. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Res*. 2015. Vol. 78. P. 232-238.
126. Peritoneal drainage as primary management in necrotizing enterocolitis: a prospective study / Demestre X., Ginovart G., Figueras-Aloy J. et al. *J. Pediatr. Surg*. 2002. Vol. 37. P. 1534-1539.
127. Poor validity of the routine diagnosis of necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge / Juhl S. M., Hansen M. L., Fonnest G. et al. *Acta Paediatr*. 2017. Vol. 106(3). P. 394-8. doi: 10.1111/apa.13541.
128. Portal venous gas detected by ultrasound differentiates surgical NEC from other acquired neonatal intestinal diseases / Bohnhorst B., Kuebler J. F., Rau G. et al. *Eur. J. Pediatr. Surg*. 2011. Vol. 21. P. 12-17.

129. Prognostic value of abdominal sonography in necrotizing enterocolitis of premature infants born before 33 weeks gestational age / Garbi-Goutel A., Brévaut-Malaty V., Panuel M. et al. *J. Pediatr. Surg.* 2014. Vol. 49. P. 508-513.
130. Prolonged hospital stay for extremely premature infants: risk factors, center differences, and the impact of mortality on selecting a best-performing center / Cotten C. M., Oh W., McDonald S. et al. *J Perinatol.* 2005. Vol. 25(10). P. 650-5.
131. Radmacher P. G., Adamkin D. H. Radmacher P. G. Fortification of Human milk for preterm infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2017. Vol. 22(1). P. 30-5.
132. Ramani M., Ambalavanan N. Feeding Practices and NEC. *Clin Perinatol. Mar* 2013. Vol. 40(1). P. 1–10.
133. Raval M. V., Hall N. J., Pierro A., Moss R. L. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis – A review of randomized controlled trials. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013. Vol. 22. P. 117-12.
134. Reducing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants using quality-improvement methods / Patel A. L., Trivedi S., Bhandari N. P. et al. *J Perinatol.* 2014 Nov. Vol. 34(11). P. 850-857. doi: 10.1038/jp.2014.123.
135. Rees C. M., Eaton S., Khoo A. K., Kiely E. M. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg* 2010. Vol. 45. P. 324-328.
136. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies / N. Samuels, van de Graaf R. A., de Jonge R. C. J. et al. *BMC Pediatr.* 2017. Vol. 17(1). P. 105.
137. Role of peritoneal drainage in necrotizing enterocolitis in critical infants with extremely low birth weight / Zomoza M., Peláez D., Romero R. et al. *Cir. Pediatr.* 2011. Vol. 24. P. 146-150.
138. Roles of nitric oxide and intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis / Grishin A., Bowling J., Bell B. et al. *J. Pediatr. Surg.* 2016. Vol. 51. P. 13-17.

139. Serum intestinal fatty acid binding protein level for early diagnosis and prediction of severity of necrotizing enterocolitis/ C. Aydemir, D. Dilli, S. S. Oguz et al. *Early Human Development*. 2011. Vol. 87, no.10. P. 659–661.
140. Serum intestinal fatty acid-binding protein level for early diagnosis and prediction of severity of necrotizing enterocolitis / Aydemir C., Dilli D., Oguz S.S, et al. *Early Human Development*. 2012. Vol. 87(10). P. 659-61.
141. Serum levels of interleukin-8 and gut-associated biomarkers in diagnosing necrotizing enterocolitis in preterm infants / Benkoe T. M., Mechtler T. P., Weninger M. et al. *J. Pediatr. Surg*. 2014. Vol. 49. P. 1446-1451.
142. Sharma R., Tepas III. J. J. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int*. 2010. Vol. 26. P. 11-21.
143. Sharma R. A., Hudak M. L. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol*. 2013. Vol. 40. P. 27-51.
144. Short- and long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease / Pickard S. S., Feinstein J. A., Popat R. A. et al. *Pediatrics*. 2009. Vol. 123. P. 901-906.
145. Snyder C. L., Hall M., Sharma V., St. Peter S. D. Seasonal variation in the incidence of necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int*. 2010. № 26. P. 895-898.
146. Sola J. E., Tepas 3rd J. J., Koniaris L. G. Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a meta-analysis. *J. Surg. Res*. 2010. Vol. 161. P. 95-100.
147. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes / Muchantef K., Epelman M., Darke K. et al. *Pediatr. Radiol*. 2013. Vol. 43. P. 1444-1452.
148. Standardized Slow Enteral Feeding Protocol and the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birth Weight Infants / S. Viswanathan, K. McNelis, D. Super et al. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015. №39(6). P. 644-654.
149. Stewart C. J., Cummings S. P. Gut bacteria and necrotizing enterocolitis: cause or effect? *Trends Microbiol*. 2015. Vol. 23. P. 332-333.

150. Stomal complications in the newborn with necrotizing enterocolitis / Aguayo P., Fraser J. D., Sharp S. et al. *J. Surg. Res.* 2009. Vol. 157. P. 275-278.
151. Sullivan S. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *Journal of Pediatrics.* 2010. Vol. 156(4). P. 562-567.
152. Superior mesenteric artery Doppler is poor at predicting feed intolerance and NEC in preterm small for gestational age neonates / Louis D., Mukhopadhyay K., Sodhi K. S. et al. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2013. Vol. 26. P. 1855-1859.
153. Swanson J. R. Surgical necrotizing enterocolitis defined. *J Perinatol.* 2014. № 34(10). P. 731.
154. T. M. Bingold, K. Franck, K. Holzer et al., Intestinal fatty acid binding protein: a sensitive marker in abdominal surgery and abdominal infection *Surgical Infections*, 2015. Vol. 16, no.3. P. 247–253.
155. Taylor S. N., Ebeling M., Hulsey T. C., Wagner C. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in the winter in southeastern South Carolina. *e-J. Neonatol. Res.* 2012. Vol. 2. P. 66-69.
156. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12® / Jungersen M., Wind A., Johansen E. et al. *Microorganisms.* 2014. Vol. 2(2). P. 92-110. doi: 10.3390/microorganisms2020092.
157. The clip and drop back technique in the management of multifocal necrotizing enterocolitis: a single centre experience / Pang K. K., Chao N. S., Wong B. P. et al. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2012. Vol. 22. P. 85-90.
158. The efficacy of serial serum amyloid A measurements for diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants / Çetinkaya M., Özkan H., Köksal N. et al. *Pediatr. Surg. Int.* 2010. Vol. 26. P. 835-841.
159. The role of surgery in management of necrotizing enterocolitis / Eltayeb A. A., Mostafa M. M., Ibrahim N. H. et al. *Int. J. Surg.* 2010. Vol. 8. P. 458-461.
160. The timing of enterostomy reversal after necrotizing enterocolitis / Al-Hudhaif J., Phillips S., Gholum S. et al. *J. Pediatr. Surg.* 2009. Vol. 44. P. 924-7..

161. The timing of ostomy closure in infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review / Struijs M.-C., Sloots C. E. J., Hop W. C. J. et al. *Pediatr. Surg. Int.* 2012. Vol.28. P.667-672.
162. Torrazza R. M, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013. № 40(1). P. 93-108.
163. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review / Downard C. D., Renaud E., Peter S. D. et al. *Journal of Pediatric Surgery.* November 2012. Vol. 47 (11). P. 2111-2122.
164. Urinary intestinal fatty acid binding protein predicts necrotizing enterocolitis / Gregory K. E., Winston A. B., Yamamoto H. S., et al. *J Pediatr.* 2014. Vol. 164. P. 1486–8.
165. Veenstra M., Nagappala K., Danielson L., Klein M. Timing of ostomy reversal in neonates with necrotizing enterocolitis. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2015. Vol. 25. P. 231-235.
166. Walsh M. C., Kliegman R. M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr. Clin. North Am.* 1986. Vol. 33. P. 179-201.
167. Watkins D. J., Besner G. E. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013. Vol. 22. P. 83-87.
168. Yablon O., Rusak N. Peculiarities of the course and diagnostics of necrotizing entocolitis in premature born children. *Journal of Education, Health and Sport.* ISSN 2391-8306. 2018. Vol. 8, № 7. P. 580-588. eISSN 2391-8306. DOI <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/index>.
169. Yang G., Wang Y., Jiang X. Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Pediatr.* 2016 Nov. Vol. 83(12-13). P. 1410-19.
170. Yu M., Liu G., Feng Z., Huang L. Combination of plasma white blood cell count, platelet count and C-reactive protein level for identifying surgical necrotizing enterocolitis in preterm infants without pneumoperitoneum. *Pediatr Surg Int.* 2018. Vol. 34(9). P. 945-50.

ДОДАТОК А

Модифіковані критерії Bell's стадій НЕК за М.С.Walsh і R.M.Kliegman (1986)

Стадії перебігу НЕК	Симптоми		
	Системні	Абдомінальні	Рентгенологічні
1	2	3	4
Підозра на НЕК ІА	Не стійка t° тіла, апное, брадикардія, летаргія	Незначне здуття живота, блювання, позитивна реакція на скриту кров у калі	Нормальні або незначно розширені петлі кишок, незначні ознаки непрохідності
ІБ	Такі ж як ІА	Такі ж як ІА + кров в калових масах	Такі ж як ІА
Явний НЕК. ІА (Легкий перебіг)	Такі ж як ІА	Такі ж як ІА + відсутність перистальтики, з/або без напруження м'язів живота	Розширення петель кишок, ознаки непрохідності, пневматоз кишкової стінки.
ІБ (Середня тяжкість)	Такі ж як ІА + помірно виражений метаболічний ацидоз, тромбоцитопенія	Такі ж як ІА + явне напруження м'язів і набряк черевної стінки	Такі ж як ІА + асцит
Тяжкий НЕК. ІІА (Без перфорації кишки)	Такі ж як ІБ + метаболічний та респіраторний ацидоз, брадикардія, нейтропенія, ДВЗ	Такі ж як ІБ + симптоми перитоніту, виражене напруження м'язів, різке здуття живота	Такі ж як ІБ
ІІБ (Наявна перфорація кишки)	Такі ж як ІІА	Такі ж як ІІА	Такі ж як ІІА + пневмоперитонеум

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача:

1. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных: тактика ведения, результаты лечения, проблемы и способы их решения / П. С. Русак, И. В. Смирнова, В. П. Васьковская, Н. П. Русак. *Хирургия. Восточная Европа*. 2016. Т. V. № 3. С.318-326. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, аналіз даних, підготовка до друку).

2. Визначення маркерів розвитку некротизуючого ентероколіту в умовах перинатального центру / П. С. Русак, С. П. Лапоног, Ю. Р. Вайсберг та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI. № 3 (21). С. 19-24. (Дисертантом особисто проведений аналіз даних, узагальнення висновків, статистичну обробку даних).

3. Особливості перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, О. А. Моравська та ін. *Biomedical and Biosocial Antropology*. 2017. № 2 (29). С. 136-140. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, проведений збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).

4. Русак Н. П. Вплив вигодовування на важкість перебігу некротичного ентероколіту у недоношених новонароджених. *Современная педиатрия*. 2018. №3(91). С.33-37. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, формулювання мети дослідженні, проведений збір матеріалу, аналіз даних, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків).

5. Яблонь О. С., Русак Н. П. Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т. VIII. № 2 (28). С. 52-57. (Дисертантом особисто проведений аналіз даних, статистичну обробку, узагальнення висновків та підготовка до друку).

6. Yablon O., Rusak N. Peculiarities of the course and diagnostics of necrotizing enterocolitis in premature born children. *Journal of Education, Health and Sport*. ISSN 2391-8306. 2018. Vol. 8, № 7. P. 580-588. eISSN 2391-8306. DOI <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/index>. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, проведений збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку).

7. Русак П. С., Русак Н. П. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных: тактика ведения, результаты лечения. *Сборник тезисов XVIII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»* (Россия, Москва, 17-19 февраля, 2017). Москва, 2017. С. 449. (Дисертантом особисто сформульована мета дослідження, проведений збір матеріалу, аналіз даних).

8. Особливості клінічного перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, С. О. Русак та ін. *Матеріали 1-ї Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих»* (Вінниця, 5-6 жовтня, 2017). Вінниця, 2017. С. 116-117. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, проведений збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).

9. Проблемні питання діагностики та лікування виразково-некротичного ентероколіту у дітей / П. С. Русак, Н. П. Русак, О. І. Хохлов. *Хірургія дитячого віку*. 2017. № 4(57). С. 142-143. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, аналіз даних, підготовка до друку).

10. Особливості діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, Д. П. Сергета та ін. *Матеріали 2-ї Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Актуальні питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важкохворих»* (Вінниця, 11-12 жовтня, 2018). Вінниця, 2018. С. 103-104. (Дисертантом

особисто проведений аналіз джерел літератури, аналіз даних, узагальнення висновків).

11. Yablon O., Rusak N. Course of necrotizing enterocolitis in children born prematurely and features of their feeding. *Standardy Medyczne – Problemy Chirurgii Dziecięcej. Materiały konferencji «II Polsko-Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej»* (Люблін, 12-13 жовтня. 2018). Польща, Люблін, 2018. С. 80. *(Дисертантом особисто проведений аналіз даних, статистичну обробку матеріалів, узагальнення висновків та підготовка до друку).*

12. Патент № 131451, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей / О. С. Яблонь, Н. П. Русак, С. О. Русак, А. П. Коноплицька; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова і автори. - № у 201808666; дата подання 13.08.2018; опубліковано 10.01.2019, бюл. № 1. *(Дисертантом особисто проведений підбір літературних джерел, аналіз прототипів та аналогів патенту, проведений збір та статистичну обробку даних).*

ДОДАТОК В

Апробація результатів дослідження:

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (м. Київ, Україна, 2016);
- XIII міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок у науку – 2016» (м. Вінниця, Україна, 2016);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання в педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей» (м. Київ, Україна, 2017);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (м. Вінниця, Україна, 2017);
- Українсько-польська конференція «Дні дитячої хірургії» (м. Львів, Україна, 2017);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Розвиток неонатології в Україні – історія, витоки, сучасність та перспективи» (м. Київ, Україна, 2018);
- науково-практична конференція з міжнародною участю «II Polsko-Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej» (м. Люблін, Польща, 2018);
- регіональна науково-практична конференція «Надання допомоги новонародженим з позиції доказової медицини» (м. Вінниця, Україна, 2018).

ДОДАТОК Г

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 1

1. Найменування пропозиції для впровадження: *«Метод дослідження ролі білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у формуванні некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей».*
2. Ким і коли запропоновано: *Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Русак Н. П. 2018 р.*
3. Джерело інформації: *Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом», №2(28) від 2018р.*
4. Де впроваджено: *Клинічне відділення неонатології та перинатальної медицини «Оксидент»*
5. Строки впровадження: *06.2018 - 10.2018*
6. Загальна кількість спостережень: *9*
7. Результати застосування методу:
 - позитивні: *8*
 - невизначені: *1*
 - негативні: *0*
8. Ефективність впровадження: *Запровадженню даного методу сприяло зменшення некротичної сироватки у передчасно народжених дітей у 98 відсотків*
9. Зауваження та пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження:

Відділення неонатології та перинатальної медицини «Оксидент»
Відповідальний: Н.П. Русак

" 4 " 10 2018 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 2

1. Найменування пропозиції для впровадження: *«Метод дослідження ролі білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у формуванні некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей».*
2. Ким і коли запропоновано: *Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Русак Н. П. 2018 р.*
3. Джерело інформації: *Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом», №2(28) від 2018р.*

4. Де впроваджено: *В НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС КАФЕДРИ ДІТЯЧОЇ ХВОРОБ З ДІТЯЧОЮ ХІРУРГІЄЮ ТАМУ, ХІРУРГІЧНЕ ВІДДІЛЕННЯ*
5. Строки впровадження: *ПРОТЯГОМ РОКУ ТОВАКИ*
6. Загальна кількість спостережень: *30 дітей*
7. Результати застосування методу:
 - позитивні: *96 %*
 - невизначені: *4 %*
 - негативні: *—*

8. Ефективність впровадження: *доведена ефективність запропонованого «Метод дослідження ролі білка, що зв'язує жирні кислоти у формуванні некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей».*
9. Зауваження та пропозиції:

Відповідальний за впровадження:



" 08 " 10 2018 р.

доц. Крижаній І.О.
Яворська О.А.
Грех Г.А.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар КУ «Одеська
обласна дитяча клінічна лікарня»

Гудзь В. А.

" 19 " _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 3

1. Найменування пропозиції для впровадження: *«Метод дослідження ролі білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у формуванні некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей».*
2. Ким і коли запропоновано: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Русак Н. П. 2018 р.
3. Джерело інформації: Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом», №2(28) від 2018р.
4. Де впроваджено: КУ «Одеська обласна клінічна лікарня».
5. Строки впровадження: 06.2018 – 11.2018
6. Загальна кількість спостережень: 10
7. Результати застосування методу:
 - позитивні: 9
 - невизначені: 1
 - негативні: 0
8. Ефективність впровадження: запровадження даної методики дозволило діагностувати некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей у 98 % відсотків.
9. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження: зам.гл. врача по хирургии Діланян І. Р.

" 19 " листопада 2018 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Головний лікар «Житомирський
 обласний перинатальний центр»
 Ваисберг Ю.Р.
 " 06 " грудня 2018 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 4

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** *«Метод дослідження ролі білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у формуванні некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей».*
 2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Русак Н. П. 2018 р.
 3. **Джерело інформації:** Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом», №2(28) від 2018р.
 4. **Де впроваджено:** «Житомирський обласний перинатальний центр» відділення інтенсивної терапії новонароджених та відділення постінтенсивного догляду та виходжування новонароджених.
 5. **Строки впровадження:** 06.2018- 12.2018
 6. **Загальна кількість спостережень:** 8
 7. **Результати застосування методу:**
 - позитивні: 7
 - невизначені: 1
 - негативні: 0
 8. **Ефективність впровадження:** запровадження даної методики дозволило діагностувати некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей у 87,5 % відсотків.
 9. **Зауваження та пропозиції:** немає.
- Відповідальний за впровадження: Завідувач відділення інтенсивної терапії новонароджених, к.мед.н. Лапоног С.П. _____


" 06 " грудня 2018 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар КУ «Житомирська
обласна дитяча клінічна лікарня»
Житомирської обласної ради


Довгополий Ю.Д.
" 12 " грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 5

1. Найменування пропозиції для впровадження: *«Дослідження білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), для діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей».*
 2. Ким і коли запропоновано: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Русак Н. П. 2018 р.
 3. Джерело інформації: Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом», №2(28), 2018 р.
 4. Де впроваджено: КУ «Житомирська обласна клінічна лікарня» Житомирської міської ради відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії новонароджених та відділення для новонароджених недоношених дітей.
 5. Строки впровадження: 06.2018- 12.2018
 6. Загальна кількість спостережень: 11
 7. Результати застосування методу:
 - позитивні: 10
 - невизначені: 1
 - негативні: 0
 8. Ефективність впровадження: запровадження даної методики дозволило діагностувати некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей у 90,0 % відсотків.
 9. Зауваження та пропозиції: немає.
- Відповідальний за впровадження: Завідувач відділення для новонароджених недоношених дітей Васьківська В.П. 

" 12 " грудня 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар Вінницької
обласної дитячої клінічної лікарні

Паненко В.В.

" 12 " серпня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 6

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Дослідження білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), для діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей».
2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Русак Н. П. 2018 р.
3. **Джерело інформації:** Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом», №2(28), 2018 р.
4. **Де впроваджено:** Вінницька обласна клінічна лікарня. Відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, відділення для недоношених новонароджених дітей.
5. **Строки впровадження:** 06.2018- 12.2018
6. **Загальна кількість спостережень:** 14
7. **Результати застосування методу:**
 - позитивні: 13
 - невизначені: 1
 - негативні: 0
8. **Ефективність впровадження:** запровадження даної методики дозволило діагностувати некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей у 92,9 % відсотків.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження: Зав. кафедри педіатрії № 1 ВНМУ імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор Яблонь О.С. _____

" 12 " серпня 2018 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Ректор Вінницького національного

медичного університету

імені М. І. Пирогова

академіку НАМН України

проф. Мороз В. М.

14 грудня 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № _____

1. Найменування пропозиції для впровадження: *«Дослідження білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), для діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей».*
2. Ким і коли запропоновано: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Русак Н. П. 2018 р.
3. Джерело інформації: Стаття в журналі: «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» «Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом», №2(28), 2018 р.
4. Де впроваджено: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова кафедра педіатрії № 1 у навчальному процесі з предмету «Неонатологія» для студентів 5 курсу.
5. Строки впровадження: 06.2018- 12.2018
6. Загальна кількість спостережень: 17
7. Результати застосування методу:
 - позитивні: 100 %
 - невизначені: немає
 - негативні: немає
8. Ефективність впровадження: Поліпшення знань студентів щодо діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей.
9. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження: Завідувач кафедри педіатрії № 1 ВНМУ імені М. І. Пирогова, д. мед. н., професор Яблонь О.С. _____

" 14 " грудня 2018 р.