

Українська медична стоматологічна академія,
Міністерство охорони здоров'я України

Українська медична стоматологічна академія,
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Холод Дмитро Анатолійович

УДК: 616.33-002-085-053.1

ДИСЕРТАЦІЯ

Оптимізація інтенсивної терапії новонароджених
із синдромом гастроінтестинальної недостатності

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

 Д. А. Холод

Науковий керівник: Шкурупій Дмитро Анатолійович, доктор медичних наук,
професор

Полтава – 2020

АНОТАЦІЯ

Холод Д.А. Оптимізація інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (14.01.30 - Анестезіологія та інтенсивна терапія). - Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2020.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності інтенсивної терапії (ІТ) новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності (СГІН) шляхом удосконалення лікувальної тактики на основі визначення клінічних, функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв.

Наукова новизна роботи полягає у обґрунтуванні шляхів оптимізації ІТ СГІН на основі клініко-патогенетичних особливостей його розвитку у новонароджених, які доведені вперше. Практична значимість визначається запропонованими методами діагностики та оптимізації ІТ СГІН у новонароджених, які розроблені вперше.

В роботі проаналізовані 153 випадки організації ІТ у новонароджених. Дизайн дослідження - клінічне комбіноване обсерваційне двоетапне дослідження: аналітичне дослідження «випадок-контроль» та констатуюче дослідження (І етап); двоспрямоване контрольоване когортне дослідження (ІІ етап).

На І етапі дослідження встановлені частота і діагностична значимість клінічних проявів СГІН у обстежених новонароджених відносно контрольних значень. Залишкова шлункова ємність реєструвалась у 23% (18/80) випадків ($p < 0,001$), та жодного разу не перевищувала 50% від об'єму попереднього введення. Підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) встановлено у 97% випадків (35/36), а його середня величина була вища за контрольні показники в 2,1 рази ($p < 0,001$). Рівень ВЧТ залежав від клінічної значимості СГІН ($p = 0,03$). Частота розвитку інтраабдомінальної гіпертензії (ІАГ) сягала 92% випадків

(33/36). Ці зміни були більш виразними у пацієнтів із клінічно значимим СГІН і хірургічною патологією.

Аналіз показників фоноентерографії (ФЕГ) продемонстрував гіпомоторний тип порушення кишкової моторики у 100% (36/36) випадків за змінами базової та стимульованої амплітуди і частоти, які були більш виразними у пацієнтів хірургічною патологією. Ці показники різнились між собою залежно від класу СГІН, що дало можливість виділити чіткі діагностичні критерії ФЕГ для кожного класу СГІН.

Встановлені кількісні зміни еубіотичної флори кишкової мікробіоти у обстежених новонароджених. При дослідженні вмісту лакто- (ЛБ) та біфідобактерій (ББ) їх рівень становив $5 (5; 5)$ lg колоніє-утворюючих одиниць (КУО) для кожної з них, а їх співвідношення - $0,72 (1; 1)$ ум.од., що було в 1,4 та 1,6 разів меншим за контрольні значення відповідно. Зниження кількості ББ спостерігалось у 90% випадків (18/20), ЛБ – у 80% випадків (16/20), а зміна їх співвідношення – в 90% випадків (18/20).

У померлих новонароджених із СГІН встановлено зниження регенеративної здатності кишечника, ефективності мукозального захисту, наявність дистрофічно-некротичних змін покривного епітелію. Концентрація маркера ураження слизової оболонки кишечника - інтестинального білку, що зв'язує жири кислоти (I-FABP) в плазмі крові в 95% (19/20) випадків була вищою за мінімальну межу фізіологічних значень, в 16,3 рази до 4412 (2917-5707) пг/мл ($p < 0,001$). Зміни рівня I-FABP були більш виразними у пацієнтів із клінічно значимим СГІН і хірургічною патологією.

У новонароджених із СГІН було наявне порушення клітинного енергообміну. Показник молочної кислоти (МК) був в 1,4 рази вищим за контрольний показник і складав $0,69 (0,61-0,81)$ ммоль/л ($p < 0,001$). Показник піровиноградної кислоти (ПВК) також був вищим в 1,1 рази і становив $0,08 (0,07-0,1)$ ммоль/л ($p < 0,001$). Співвідношення цих показників продемонструвало збільшення в 1,2 рази і склало $8,62 (7,2-10,4)$ ум. од. ($p = 0,007$). Активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) у новонароджених із СГІН навпаки, була в 1,3 рази

нижчою за контрольний показник і склала 0,015 (0,013; 0,023) ммоль/л-год ($p=0,024$).

У новонароджених із СГІН переважали прозапальні зміни цитокінів: ІЛ-1 збільшився в 102 рази до 226 (113,5; 330) пг/мл; ІЛ-6 - в 5,5 разів до 33,6 (24,3-156) пкг/мл; ІЛ-10 - в 3,3 рази до 10,4 (6,1-44,9) пкг/мл ($p<0,001$), що відповідно відобразилось на співвідношенні цих цитокінів. Такі зміни були більш виразними у пацієнтів із клінічно значимим СГІН і хірургічною патологією.

Аналіз змін експресії кластерів диференціації лімфоцитів (CD) у новонароджених із СГІН продемонстрував зменшення модулюючої фракції CD4 в 2,8 рази до 21(18-35)% ($p<0,001$). Вміст CD95, що маркує апоптичні лімфоцити, у новонароджених із КЗ СГІН був нижчим в 2,6 рази до 4 (2; 8)% ($p=0,017$) за показник у новонароджених із РР СГІН і за контрольний показник ($p=0,022$).

Кореляційні зв'язки підтверджували вище наведені тенденції і демонстрували численні статистично значимі зв'язки між клінічними патернами СГІН, імунологічними змінами, змінами ФЕГ, кишкового мікробіоценозу, концентрацією I-FABP, клінічною значимістю СГІН, ХП.

Результати отримані на I етапі дослідження дозволили припустити, що вплив на патогенетичні ланки формування СГІН, такі як цитоенергетичний статус та склад кишкової мікробіоти, дозволить підвищити ефективність ІТ СГІН у новонароджених. Тому на II етапі дослідження було проведено порівняння оптимізованої тактики ІТ СГІН, де додатково була застосована пробіотична корекція мікробної флори і донатія енергетичного забезпечення меглюміну натрію сукцинатом (основна група) проти традиційної лікувальної тактики (група порівняння).

Оптимізована тактика ІТ дозволила знизити ВЧТ в 1,34 рази до 11,4 (3; 16,4) мм.рт.ст. як за абсолютним показником ($p=0,002$), так і відносно початку лікування ($p<0,001$). Це знизило виразність ІАГ: в основній групі з частотою 44% переважала ІАГ I ст. ($p=0,001$), в той час як в групі порівняння значимо частіше (в 35% випадків) зустрічалась ІАГ III ст. ($p=0,011$). Оптимізація тактики ІТ мала зв'язки із численними клінічними патернами СГІН.

В основній групі збільшилися середні величини базової та стимульованої амплітуди і частоти ФЕГ ($p < 0,001$).

Оптимізована ІТ дозволила відкоригувати знижений вміст ББ і ЛБ, який збільшився в 1,8 до 9 (9; 9) ІgКУО ($p = 0,004$) та в 1,4 (7; 8) ІgКУО рази ($p = 0,008$) відповідно. Зросло і співвідношення ББ/ЛБ ($p = 0,077$), що в 1,25 разів було вищим відносно групи порівняння ($p = 0,007$). Частка осіб, у яких не були констатовані порушення співвідношення мікробної флори, збільшилась до 60% (6/10) ($p = 0,011$).

На тлі оптимізації ІТ концентрації І-FABP в плазмі крові була в 9,08 рази менша відносно групи порівняння і склала 347 (232; 396) пг/мл ($p = 0,002$).

Концентрація МК в основній групі була в 1,56 разів меншою відносно групи порівняння і знизилась до рівня 0,59 (0,56; 0,71) ммоль/л ($p < 0,001$). Зміни рівня МК призвели до зменшення в 1,17 разів співвідношення МК/ПВК в основній групі до рівня 9,8 (8,88; 10,6) ум.од. ($p = 0,011$). Активність СДГ плазми крові під впливом оптимізованої ІТ була в двічі вища і склала 0,02 (0,01; 0,02) ммоль/л-год ($p < 0,001$).

Оптимізована ІТ вплинула на динаміку зменшення прозапального ІЛ-1 на -133 (-28; 129) пг/мл ($p = 0,002$), зменшення концентрації про- і протизапальних ІЛ-6 в 1,34 рази до 22,5 (21,4; 23,1) пг/мл ($p < 0,001$), ІЛ-10 в 1,8 рази до 4,5 (4,3; 5,3) пг/мл ($p < 0,001$), зміну співвідношень ІЛ-1/ІЛ-6 в 4,26 разів до 0,89 (0,98; 1,17) ум. од. ($p < 0,001$), ІЛ-1/ІЛ-10 в 3,41 рази до 4,08 (2,89; 5,47) ум. од. ($p = 0,003$), ІЛ-6/ІЛ10 в 1,26 рази до 4,81 (3,51; 5,06) ум. од. ($p = 0,016$).

На тлі оптимізованої ІТ відмічений вищий в 3,25 рази показник CD95 на рівні 13 (6; 19)% ($p = 0,038$).

Застосування оптимізованої тактики ІТ сформувало значимі шанси зниження потреби в прокінетиках (OR=0,37 (95%CI [0,14; 0,98])); ризику прогнозованої летальності не більше 5% (OR=2,14 (95%CI [1,09; 4,23])); формування КЗ СГІН (OR=3,55 (95%CI [1,18; 10,69])); підвищення виживаємості (OR=9,98 (95%CI [1,19; 83,1])).

Таким чином, в результаті проведеного дослідження встановлено, що у новонароджених із СГІН наявні зміни функції шлунково-кишкового тракту за гіпомоторним типом, порушення складу кишкової мікробіоти, пошкодження слизової оболонки травного каналу, зниження цитоенергетичного забезпечення із активацією анаеробного гліколізу, зсув цитокинової відповіді на користь прозапальних механізмів, депресія фракцій CD4, CD95. Це дозволило розробити фоноентерографічні критерії діагностики СГІН і тактику оптимізації ІТ цього синдрому у новонароджених з додатковим введенням препаратів меглюміну натрію сукцинату та пробіотику з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій, що призвело до позитивного клінічного впливу на змінені показники, що досліджувались, виразність СГІН, тяжкість стану пацієнтів, потребу в прокінетиках, виживаємість.

Ключові слова: новонароджені, синдром гастроінтестинальної недостатності, внутрішньочеревний тиск, кишкова мікрофлора, фоноентерографія, слизова оболонка кишечника, метаболіти гліколізу, інтерлейкіни, кластери диференціації лімфоцитів, інтенсивна терапія, натрію сукцинат, пробіотики.

SUMMARY

Kholod D.A. Optimization of intensive care of newborns with gastrointestinal insufficiency syndrome. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Candidate's Degree (PhD) in the specialty 14.01.30 "Anesthesiology and intensive care". Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2020.

The thesis is devoted to increase of efficiency of the intensive care (IC) of newborns with gastrointestinal insufficiency syndrome (GIS) by improvement of therapeutic tactics on the basis of defining clinical, functional, microbiological, pathomorphological, metabolic and immunological criteria.

The scientific novelty of the work lies in the substantiation of ways to optimize IC GIS on the basis of clinical and pathogenetic features of its development in newborns, which are proven for the first time. The practical significance is determined by the proposed methods of diagnosis and optimization of IC GIS in newborns, which were developed for the first time.

153 cases of IC organization in newborns were analyzed. Study design: clinical combined two-stage observational study: analytical case-control study and descriptive study (stage I); bidirectional controlled cohort study (stage II).

At the first stage of the study, the frequency and diagnostic significance of clinical manifestations of GIS in the examined newborns were established. The residual gastric capacity was recorded in 23% (18/80) cases ($p < 0.001$ in comparison to control values) and never exceeded 50% of the volume of previous administration. The increase of intra-abdominal pressure (IAP) was determined in 97% of cases (35/36), and its average value occurred to be higher than the control indicators by 2.1 times ($p < 0,001$). The level of IAP depended on the degree of GIS severity ($p = 0,03$). The incidence of intra-abdominal hypertension (IAH) development reached 92% of cases (33/36). These changes were more pronounced in patients with clinically significant GIS and surgical pathology.

Analysis of phonoenterography (FEG) showed hypomotor type of intestinal motility disorders in 100% (36/36) of cases by changes in baseline and stimulated amplitude, frequency. These indicators differentiated against each other depending on the GIS class, which made it possible to identify clear PHEG diagnostic criteria for each GIS class. These changes were more pronounced in patients with surgical pathology.

The quantitative changes of the eubiotic flora of the intestinal microbiota in the examined newborns were established. While studying the content of lacto- (LB) and bifidobacteria (BB), their level was 5 (5; 5) lg colony-forming units (CFU) for each of them, and their ratio was 0.72 (1; 1) relative units, which was 1.4, 1.6 and 1.6 times less than the control values, respectively. A decrease in the BB quantity was observed in 90% of cases (18/20), LB - in 80% of cases (16/20), and a change in their ratio - in 90% of cases (18/20).

In the dead of newborns with GIS, a decrease in the regenerative ability of the intestine, the effectiveness of the protection of the mucous membrane, and the presence of dystrophic-necrotic changes in the integumentary epithelium were detected. The severity of organic damage to the gastrointestinal mucosa was confirmed by the concentration of intestinal protein that binds fatty acids (I-FABP) in the blood plasma, which in 95% (19/20) of cases was higher than the minimum level of physiological values by 16,3 times up to 4412 (2917;5707) pcg/ml ($p < 0,001$).

Analysis of cyto-energetic provision indicators in newborns with GIS revealed the presence of disorders of cellular energy exchange. The indicator of lactic acid (LA) was 1.4 times higher than the control indicator and was 0.69 (0,61;0,81) mmol/l ($p < 0,001$). The rate of pyruvic acid (PA) was also higher by 1.1 times and was 0.08 (0,07-0,1) mmol/l ($p < 0,001$). The ratio of these indicators showed an increase by 1.2 times and amounted to 8.62 (7,2;10,4) relative units ($p = 0,007$). On the contrary, the activity of succinate dehydrogenase (SDG) in newborns with GIS was 1.3 times lower than the control indicator and amounted to 0.015 (0,013;0,023) mmol/l-h ($p = 0,024$). Infants with GIS have been dominated by inflammatory cytokine changes: IL-1 increased by 102 times up to 226 (113,5;330) pcg/ml; IL-6 by 5.5 times up to 33.6 (24.3;156) pcg/ml; IL-10 by 3.3 times up to 10.4 (6.1;44,9) pcg/ml ($p < 0,001$), which, accordingly, affected the ratio of these cytokines. These changes were more pronounced in patients with clinically significant GIS and surgical pathology.

Analysis of changes in the expression of lymphocyte differentiation clusters (CD) in newborns with GIS showed a decrease in the CD4 modulating fraction by 2.8 times up to 21 (18;35)% ($p < 0,001$). The content of CD95 which labels apoptotic lymphocytes in newborns with CS GIS was by 2.6 times lower up to 4 (2;8)% ($p < 0,017$) of that in newborns with RR GIS ($p = 0,022$).

The results obtained at the first stage of the study allowed suggesting that the influence on the pathogenetic units of GIS formation, such as cytoenergy status and composition of the intestinal microbiota, would allow increasing the efficiency of ICGIS in newborns. Therefore, at the second stage of the study, a comparison of optimized IC GIS tactics was performed, where the probiotic correction of the microbial

flora and the donation of the energy supply of meglumine sodium by succinate (main group) against traditional therapeutic tactics (comparison group) were additionally applied.

Optimized IC tactics allowed to reduce IAP by 1.34 times up to 11.4 (3; 16.4) mm Hg, both by absolute indicators ($p=0,002$) and in relation to the start of treatment $p<0,001$). This reduced the IAH expressiveness: in the main group with a frequency of 44%, the IAH of the 1st degree prevailed ($p=0,001$), while in the comparison group the IAH of the 3rd degree occurred significantly more frequent (in 35% of cases) ($p=0,011$). The optimization of IT tactics had links to multiple clinical GIS patterns.

In main group, the average values of baseline and stimulated amplitude, frequency of PHEG increased ($p<0,001$).

Optimized IC allowed to correct the reduced content of BB and LB, which increased by 1.8 up to 9 (9; 9) lgCFU ($p=0,004$) and by 1.4 (7; 8) lgCFU times respectively ($p=0,008$). The BB / LB ratio also increased ($p=0,077$) and occurred to be by 1.25 times higher than in comparison group ($p=0,007$). The part of individuals, who were not diagnosed with disorders of microbial flora ratio, increased up to 60% (6/10) ($p=0,011$).

Against the background of IC optimization, the I-FABP concentration in blood plasma was by 9.08 times less than in the comparison group and amounted to 347 (232; 396) pg/ml ($p=0,002$).

The concentration of LA in main group was by 1.56 times lower in relation to comparison group and decreased up to 0.59 (0,56; 0,71) mmol/l ($p<0,001$). Changes in the LA level led to the LA/PA ratio decrease by 1.17 times in the main group p to the level of 9.8 (8,88; 10,6) relative units ($p=0,011$). The activity of blood serum SDG under the influence of optimized IC was twice higher and amounted up to 0.02 (0,01; 0,02) mmol/l-h ($p<0,001$).

Optimized IC influenced the dynamics of reducing pro-inflammatory IL-1 by -133 (-28; 129) pg/ml ($p=0,002$), reducing the concentration of pro- and anti-inflammatory IL-6 by 1.34 times up to 22.5 (21,4; 23,1) pg/ml ($p<0,001$), IL-10 by 1.8 times up to 4.5 (4,3; 5,3) pg/ml ($p<0,001$), changing the ratio of IL-1 / IL-6 by 4.26

times up to 0.89 (0,98; 1,17) relative units ($p < 0,001$), IL-1 / IL-10 by 3.41 times up to 4.08 (2,89; 5,47) relative units ($p = 0,003$), IL-6 / IL-10 by 1.26 times up to 4.81 (3,51; 5,06) relative units ($p = 0,016$). The links were found between optimized IC tactics and the dynamics of IL-1, IL-6, IL-10 and their ratios.

Against the background of optimized IC by the 3.25 times higher level of CD95 at level 13 (6; 19)% ($p = 0,038$).

The use of optimized IC tactics has created a significant chance to reduce the need for prokinetics (OR = 0.37 (95% CI [0.14; 0.98]), the risk of predicted mortality is not more than 5% (OR = 2.14 (95% CI [1.09; 4.23])); formation of CG SGIN (OR = 3.55 (95% CI [1.18; 10.69])); increase in survival (OR = 9.98 (95% CI [1.19; 83.1])).

Thus, as a result of the conducted study, it was established that newborns with GIS had changes in the function of the gastrointestinal tract by hypomotor type, impaired composition of the intestinal microbiota, damage of the mucous membrane of the digestive canal, decrease in cyto-energy supply with activation of anaerobic glycolysis, shift of the cytokine response in favor of pro-inflammatory mechanisms, depression of CD4 and CD95 fractions. It allowed developing phonoenterographic criteria for diagnostics of GIS and tactics for IC optimization of this syndrome in newborns with additional administration of metglumine sodium succinate and probiotics with the content of antibiotic-resistant lactic acid bacteria, which led to a positive clinical impact on the changed indicators being studied, the severity of GIS, the frequency of registration of clinical signs of the systemic inflammatory response syndrome, the severity of patients' state, the need for prokinetics and the survival.

Key words: newborns, gastrointestinal failure syndrome, intra-abdominal pressure, gut microbiota, phonoenterography, intestinal mucosa, interleukins, cluster of differentiation leukocytes, intensive care, sodium succinate probiotics.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kholod D, Shkurupii D, Sonnik E. Immune changes in newborn infants with gastrointestinal failure requiring intensive care. *Georgian Med News*. 2016 Jul;(256-257): 62-6. PubMed PMID: 27661278. *(Автором проведений аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлений текст статті).*

2. Холод ДА, Шкурупій ДА. Стан та корекція цитоенергетичного забезпечення в комплексі інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*. 2018; 18(4): 84–7. *(Автором розроблена концепція дослідження, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).*

3. Холод ДА, Шкурупій ДА. Синдром гастроінтестинальної недостатності в структурі поліорганних уражень у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії: патоморфологічні паралелі. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018; 3: 191–4. *(Автором організований забір матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).*

4. Холод ДА. Інформативність рутинної діагностики гастроінтестинальної недостатності в неонатальній інтенсивній терапії. *Медицина неотложных состояний*. 2018; 7: 55–9.

5. Холод ДА. Білок, що зв'язує жирні кислоти – сучасний маркер діагностики і ефективності інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*. 2019; 19(2): 95–9.

6. Холод ДА, Шкурупій ДА. Цитоенергетична і пробіотична оптимізація інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених: оцінка клінічної ефективності. *Медицина невідкладних станів*. 2019; 6: 56–61. *(Автором розроблена концепція дослідження, організований забір матеріалу, проведена статистична обробка результатів дослідження).*

7. Холод ДА, Шкурупій ДА. Фоноентерографія як компонент діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених в умовах інтенсивної терапії. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. Київ. 2019; 1: 88–94. (Автором розроблена концепція дослідження, організований забір матеріалу, проведена статистична обробка результатів дослідження).

8. Kholod D, Shkurupii D. Gastrointestinal insufficiency syndrome in intensive care of newborn: literature review. *Wiad Lek*. 2019; 72(11 cz 1): 2182–6. Review. PubMed PMID: 31860868. (Автором проведений пошук і узагальнення матеріалу).

9. Kholod DA, Shkurupii DA. Changes in the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in neonates with gastrointestinal failure syndrome. *East european scientific journal* (Серія: Медичні науки). 2020; 52(2): 53–8. (Автором організований забір матеріалу, проведений статистичний аналіз отриманих результатів, підготовлений текст статті).

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Шкурупій ДА, Холод ДА. Інфекційний процес у новонароджених у критичних станах: імуногенетичні механізми та їх корекція. *Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря* (матеріали дев'ятого Британсько-Українського симпозиуму з анестезіології та інтенсивної терапії, 19-22 квітня 2017 року). 2017; 1/1: 112–3. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

11. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність у новонароджених: дискусійні питання класифікації та верифікації. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (Полтава, 17 лис 2017 року) / МОЗ України, УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2017; с. 56. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

12. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність як складова сучасного перебігу критичних станів у новонароджених. *Біль,*

знеболювання, і інтенсивна терапія. 2017; 3(80): с. 125. (Автором розроблена концепція роботи, проведений збір матеріалу, , підготовлений текст публікації).

13. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність в неонатальній інтенсивній терапії: механізми і наслідки. *Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих* : матеріали 1-ї Подільської міжрегіональної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Вінниця, 5-6 жов 2017 року. Вінниця, 2017; с. 106. (Автором проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).

14. Холод ДА, Шкурупій ДА. Оцінка клінічної ефективності оптимізованої тактики інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Полтавські дні громадського здоров'я* : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Полтава, 31 тра 2018 року) / МОЗ України, УМСА. Полтава. 2017; с. 82–4. (Автором проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).

15. Шкурупій ДА, Холод ДА. Клінічна діагностика гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Біль, знеболювання, і інтенсивна терапія*. 2018; 1(82): с. 103. (Автором проведено узагальнення матеріалу).

16. Шкурупій ДА, Холод ДА. Гастроінтестинальна недостатність в структурі гіпоксично-ішемічних уражень новонароджених: механізми формування та корекція. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. Київ. 2018; 3: с.103–4. (Автором проведено узагальнення матеріалу).

17. Холод ДА, Шкурупій ДА. Слизова оболонка шлунково-кишкового тракту: діагностика стану й оцінка протекції в новонароджених в інтенсивній терапії. *Медицина невідкладних станів*. 2019; 2: 249-250. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

18. Шкурупій ДА, Холод ДА. Об'єктивізація діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених в умовах інтенсивної терапії: можливості фоноентерографії. *Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих* : Журнал Подільських

конференцій, ТЗ III Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Вінниця, 3-4 жов 2019 р). Вінниця. 2019; с. 82–3. *(Автором проведений збір і узагальнення матеріалу)*.

19. Шкурупій ДА, Холод ДА. Можливості оптимізації інтенсивної терапії гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку* : Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції. Київ. 2019; с. 15–16. *(Автор запропонував концепцію роботи, провів збір і узагальнення матеріалу)*.

Наукові праці які додатково відображають наукові результати дисертації:

20. Шкурупій ДА, Шунько ЄЄ, Холод ДА. Діагностика і прогнозування розвитку синдрому множинного ураження органів у новонароджених: Методичні рекомендації / Міністерство охорони здоров'я України: Укрмедпатентінформ. Київ. 2016; 28 с. *(Автором на основі власних досліджень підготовлена частина тексту публікації)*.

21. Холод ДА, Шкурупій ДА. Передумови і механізми формування синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії. *Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія / за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука*. Харків: Вид. Рожко С. Г. 2017; с. 171–7. *(Автором проведений аналіз і узагальнення матеріалу, написана частина глави публікації)*.

22. Холод ДА, винахідник; Українська медична стоматологічна академія, власник; Пристрій для транскутанної діагностики порушень моторно-евакуаторної функції кишечника у новонароджених. Україна, пат. на корисну модель UA № 127157. 2018 Лип 25.

23. Холод ДА та ін. Спосіб діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я (вип. №20 з проблеми “Педіатрія”). МОЗ України : Укрмедпатентінформ. 2019; 4 с. *(Автору належить ідея, концепція роботи, організація і забір матеріалу дослідження, викладеного в публікації)*.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ, ДІАГНОСТИКИ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ В КРИТИЧНИХ СТАНАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1 Роль і місце синдрому гастроінтестинальної недостатності у патогенезі критичних станів.	31
1.2 Патогенетичні механізми і анатомо-функціональні особливості формування синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії.	34
1.3 Характеристика сучасних лікувально-діагностичних підходів в інтенсивній терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених.	45
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1. Структура і дизайн і дослідження.	54
2.2. Методи клінічних і медико-соціальних досліджень.	62
2.3. Методи лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень.	64
2.4 Методи статистичних досліджень.	66
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ГРУПИ ДОСЛІДЖЕННЯ	69
3.1. Аналіз відповідності групи дослідження його критеріям.	69

3.2.	Клініко-епідеміологічна характеристика групи дослідження.	72
3.3	Характеристика організації інтенсивної терапії в групі дослідження	76
РОЗДІЛ 4	ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ ПАТЕРНІВ, ФОНОЕНТЕРОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МОТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА ПРИ СИНДРОМІ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ	81
4.1.	Характеристика клінічних патернів синдрому гастроїнтестинальної недостатності у новонароджених.	81
4.1.1.	Загальна характеристика клінічних патернів синдрому гастроїнтестинальної недостатності у новонароджених в групі дослідження.	81
4.1.2.	Характеристика клінічних патернів синдрому гастроїнтестинальної недостатності у новонароджених залежно від його клінічної значимості.	83
4.1.3.	Характеристика клінічних патернів синдрому гастроїнтестинальної недостатності у новонароджених залежно від характеру провідної патології.	85
4.2.	Характеристика фоноентерографічних показників моторної функції шлунково-кишкового тракту при синдромі гастроїнтестинальної недостатності у новонароджених.	88
4.2.1.	Загальна характеристика результатів фоноентерографії у новонароджених із синдромом гастроїнтестинальної недостатності.	88
4.2.2.	Характеристика результатів фоноентерографії у	93

	новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості.	
	4.2.3. Характеристика результатів фоноентерографії у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від провідної патології.	94
	4.3. Характеристика мікробіоценозу кишечника при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених.	97
	4.3.1. Загальна характеристика мікробіоценозу кишечника у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності.	97
	4.3.2. Характеристика мікробіоценозу кишечника у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості.	98
	4.3.3. Характеристика мікробіоценозу кишечника у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від провідної патології.	99
РОЗДІЛ 5	СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА КЛІТИННОГО ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ СИНДРОМІ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ	102
	5.1. Морфологічна характеристика стану слизової оболонки шлунково-кишкового тракту у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності.	102

- 5.2. Органоспецифічна діагностика ураження слизової оболонки кишечника за вмістом інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності. 109
- 5.2.1. Загальна характеристика змін вмісту інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених групи дослідження. 109
- 5.2.2. Характеристика змін вмісту інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості. 110
- 5.2.3. Характеристика змін вмісту інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від провідної патології. 110
- 5.3. Стан клітинного енергозабезпечення у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності. 111
- 5.3.1. Загальна характеристика стану клітинного енергозабезпечення при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених групи дослідження. 111
- 5.3.2. Характеристика стану клітинного енергозабезпечення у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості. 114
- 5.3.3. Характеристика стану клітинного енергозабезпечення у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від провідної патології. 116

РОЗДІЛ 6	СТАН ІМУНОЛОГІЧНИХ РЕАКЦІЙ У	120
	НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СИНДРОМОМ	
	ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ	
6.1.	Зміни вмісту про- і протизапальних цитокінів у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності.	120
6.1.1.	Загальна характеристика змін вмісту про- і протизапальних цитокінів при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених групи дослідження.	120
6.1.2.	Характеристика змін вмісту про- і протизапальних цитокінів у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості.	122
6.1.3.	Характеристика змін вмісту про- і протизапальних цитокінів у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від залежно від провідної патології.	122
6.2.	Зміни експресії кластерів диференціації лімфоцитів у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності.	123
6.2.1.	Загальна характеристика змін експресії кластерів диференціації лімфоцитів при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених групи дослідження.	123
6.2.2.	Характеристика змін експресії кластерів диференціації лімфоцитів у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості.	126

	6.2.3. Характеристика змін експресії кластерів диференціації лімфоцитів у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від залежно від провідної патології.	126
РОЗДІЛ 7	ОБГРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ОПТИМІЗАЦІЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ	128
	7.1. Характеристика клінічних патернів синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених залежно від тактики інтенсивної терапії.	128
	7.2. Характеристика фоноентерографічних показників моторної функції шлунково-кишкового тракту при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених залежно від тактики інтенсивної терапії.	134
	7.3. Характеристика мікробіоценозу кишечника при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених залежно від тактики інтенсивної терапії.	138
	7.4. Характеристика стану слизової оболонки кишечника за вмістом інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від тактики інтенсивної терапії.	141
	7.5. Характеристика клітинного енергозабезпечення у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від тактики інтенсивної терапії.	143
	7.6. Характеристика імунологічних реакцій у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від тактики інтенсивної терапії.	147
РОЗДІЛ 8	ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	155

ОПТИМІЗОВАНОЇ ТАКТИКИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ	
РОЗДІЛ 9	КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ, РОЗРОБКА І ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ОПТИМІЗОВАНОЇ ТАКТИКИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ (АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ) 160
ВИСНОВКИ	176
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	179
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	181
ДОДАТОК А	211
ДОДАТОК Б	215
ДОДАТОК В	217
ДОДАТОК Г	220

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

Ab	- амплітуда базова;
Ac	- амплітуда контрольна;
As	- амплітуда стимульована;
CD	- кластер диференціації;
ESICM	- Європейське товариство інтенсивної терапії (European Society of Intensive Care Medicine);
ESPEN	- Європейська асоціація клінічного харчування і метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism);
Fb	- частота базова;
Fc	- частота контрольна;
Fs	- частота стимульована;
G	- критерій знаків;
I-FABP	- інтестинальний білок, що зв'язує жирні кислоти (intestinal fatty-acid-binding protein);
n	- кількість випадків
N	- об'єм вибірки
NTISS	- неонатальна система оцінки терапевтичного втручання (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System);
Me	- медіана
OR	- відношення шансів
R	- коефіцієнт рангової кореляції Спірмена
U	- критерій Манна-Уїтні;
WGAP	- робоча група з абдомінальних проблем (Working Group on Abdominal Problems);
χ^2	- критерій відповідності Пірсона;
95% CI	- 95% довірчий інтервал;
50L; 50U	- кватильний розмах;

АПТ	- абдомінальний перфузійний тиск;
АФО	- анатомо-функціональні особливості;
ББ	- біфідобактерії;
ВІТ	- відділення інтенсивної терапії;
ВЧТ	- внутрішньочеревний тиск;
ЗШЄ	- залишкова шлункова ємність;
ІАГ	- інтраабдомінальна гіпертензія;
ІЛ	- інтерлейкін(и);
ІРІ	- імунорегуляторний індекс;
ІТ	- інтенсивна терапія;
КЗ	- клінічно значимий;
ЛБ	- лактобактерії;
МК	- молочна кислота;
МКХ-Х	- Міжнародна класифікація хвороб Х перегляду;
ПВК	- піровиноградна кислота;
РР	- ризик реалізації;
СГІН	- синдром гастроінтестинальної недостатності;
СДГ	- сукцинатдегідрогеназа;
СП	- соматична патологія;
СПОН	- синдром поліорганної недостатності;
ССЗВ	- синдром системної запальної відповіді;
УМСА	- Українська медична стоматологічна академія;
ФЕГ	- фоноентерографія;
ХП	- хірургічна патологія;
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт;
%	- відсоток(и);

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Медико-соціальні дослідження демонструють, що ріст захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у немовлят збільшує навантаження і економічні витрати в системі охорони здоров'я, веде до соціальної дезадаптації молодих родин, а порушення нутритивного забезпечення у дітей до 5 років, які пов'язані із цими захворюваннями, становлять 45% всіх причин смерті, в структурі якої 54% - неонатальна смертність [172, 257].

Станом на 2019 р. неонатальна смертність в Україні становила 5 на 1000 народжених і, хоча і була нижчою, ніж середній показник в світі, але не досягала показнику північної Америки і західної Європи, де він дорівнював 3 на 1000 народжених відповідно. Дані Міністерства охорони здоров'я України свідчать, що на тлі зниження приросту населення кожен шостий новонароджений має відхилення у стані здоров'я. Захворювання ШКТ займають у цій структурі четверту позицію. Зважаючи на це, перспективи покращення стану здоров'я новонароджених є державним пріоритетом, оскільки вони є основою формування громадського здоров'я, трудового потенціалу країни, фактором національної безпеки.

Практичним виконанням цього завдання є удосконалення технологій неонатальної інтенсивної терапії (ІТ), що є одним із пріоритетів Національного плану дій з припинення попереджуваних смертей новонароджених [16, 66, 172].

Стратегічним завданням ІТ є корекція змін, викликаних універсальними механізмами формування критичного стану. Такими є синдром гіперметаболізму - гіперкатаболізму, гіпоксія і ішемія, які за принципом хибного кола посилюють явища клітинного гіпоергозу на тлі порушення нутритивного забезпечення. Останнє порушується через ушкодження самого ШКТ патогенетичними ланками критичного стану, що і формує синдром гастроінтестинальної недостатності (СГІН).

Наявність СГІН, у свою чергу, не лише перешкоджає адекватному надходженню нутрієнтів, а й запускає низку системних реакцій на організаційному рівні, зокрема – спотворення імунної відповіді і бактеріальну транслокацію з розвитком сепсису і синдрому поліорганної недостатності (СПОН) [50, 64, 75, 97, 144, 238].

У відділеннях ІТ (ВІТ) загального профілю частота розвитку СГІН і пов'язана з нею нутритивна недостатність становить не менш ніж 50%, а у новонароджених - не менше 70%. Наслідками цього є нейрокогнітивні, імунні, печінкові порушення, збільшення термінів госпіталізації та летальності [92, 197, 204, 250, 252].

Висока ймовірність формування СГІН у новонароджених обумовлена їх анатомо-функціональними особливостями (АФО) і особливостями патогенезу неонатальних нозологічних форм, що створює умови для реалізації як даного стану, так і його наслідків [62, 69, 125, 151, 192, 253].

При цьому різноспрямованість лікувально-діагностичних підходів свідчить про відсутність загальноприйнятого погляду на розвиток і лікування СГІН у новонароджених [6, 55, 56, 162, 213, 241].

Медико-соціальне значення стану здоров'я новонароджених, необхідність удосконалення медичних технологій в неонатології, висока частота СГІН в ІТ новонароджених і відсутність цілісного уявлення про лікувально-діагностичні стратегії корекції цього стану обґрунтовують потребу детальнішого та глибшого дослідження цієї нозології.

Зв'язок роботи з науковими, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та ІТ Української медичної стоматологічної академії (УМСА) «Оптимізація якості анестезіологічного забезпечення і ІТ хворих з урахуванням вікового та гендерного диморфізму клініко-функціональних, імунних і метаболічних змін», № держреєстрації: 0114U006326.

Мета дослідження: підвищення ефективності ІТ новонароджених із СГІН шляхом удосконалення лікувальної тактики на основі визначення клінічних,

функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати клінічні патерни, фоноентерографічні показники моторної функції ШКТ, мікробіоценоз кишечника при СГІН у новонароджених;
2. Оцінити стан слизової оболонки ШКТ та клітинного енергозабезпечення при СГІН у новонароджених;
3. Проаналізувати імунологічні зміни у новонароджених із СГІН;
4. Розробити тактику оптимізації ІТ СГІН у новонароджених;
5. Оцінити клінічну ефективність оптимізованої тактики ІТ СГІН у новонароджених.

Об'єкт дослідження: синдром гастроінтестинальної недостатності у новонароджених.

Предмет дослідження: клінічні патерни, зміни фоноентерографічних показників моторної функції, слизової оболонки ШКТ, мікробіоценозу кишечника, клітинного енергозабезпечення, імунологічних реакцій, оптимізація ІТ та її ефективність при СГІН у новонароджених.

Методи дослідження: методи ретроспективного аналізу медичної документації та архівної бази даних результатів клініко-лабораторних і морфологічних досліджень; клінічні (оцінка залишкової шлункової ємності (ЗШЄ), частоти і характеру випорожнень, динаміки обводу живота, внутрішньочеревного тиску (ВЧТ); абдомінального перфузійного тиску (АПТ), визначення ступенів інтраабдомінальної гіпертензії (ІАГ), СГІН, тяжкості стану за неонатальною системою оцінки терапевтичного втручання (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS); біохімічні (вміст в крові молочної (МК), піровиноградної (ПВК) кислот, інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), активність сукцинатдегідрогенази (СДГ); імунологічні (вмісту в крові інтерлейкінів (ІЛ)-1, 6, 10, експресія кластерів диференціації (СД) лімфоцитів: CD4, CD8, CD95, визначення імуnoreгуляторного індексу (ІРІ); гістологічні

(світлова мікроскопія тканин стінки тонкої кишки); інструментальні (фоноентерографія (ФЕГ)); мікробіологічні (визначення складу кишкової мікрофлори); медико-соціальні (обсяг потреби в медикаментозній терапії, тривалість перебування на ліжку ІТ, виживаємість).

Наукова новизна отриманих результатів. Розширене уявлення про механізми розвитку СГІН у новонароджених, його зв'язки із імунологічними змінами і компонентами енергетичного забезпечення.

Удосконалена тактика діагностики і ІТ СГІН у новонароджених на основі комплексного дослідження патогенетичних ланок даного синдрому.

Отримані додаткові дані про частоту і діагностичну значимість клінічних симптомів СГІН у новонароджених (ЗШЄ, частоти і характеру випорожнень, динаміки обводу живота, ВЧТ, АПТ, ІАГ).

Дістала подальший розвиток концепція універсальності органних уражень загальними механізмами розвитку критичного стану, зокрема – порушенням цитоенергетичного статусу, що підтверджується як органічними змінами кишкової стінки, так і змінами метаболітів та регуляторів гліколізу.

Поглиблене розуміння імунологічних реакцій у новонароджених із СГІН шляхом оцінки змін рівнів та співвідношень ІЛ-1, 6, 10, що дало можливість встановити переважання прозапальних реакцій не лише системного, а й локального характеру в кишкової стінці.

Продемонстровані особливості змін мікробіоти кишечника при СГІН у новонароджених, які потребують ІТ.

Вперше доведені:

- особливості клінічних проявів, біохімічних, імунологічних, фоноентерографічних реакцій та змін складу кишкової мікрофлори залежно від клінічної значимості СГІН у новонароджених;
- наявність значимих зв'язків між виразністю СГІН, її клінічними проявами, ушкодженням слизової оболонки ШКТ, імунологічними, цитоенергетичними, дисбіотичними порушеннями, що дозволяє

- розглядати їх як окремі ланки єдиного патогенетичного розвитку і прогресування СГІН у новонароджених;
- діагностичні можливості ФЕГ для верифікації ступенів виразності СГІН у новонароджених;
 - значення змін рівня I-FABP для оцінки ступеня ушкодження слизової оболонки кишечника як компонента формування СГІН в умовах ІТ у новонароджених;
 - можливості терапевтичного впливу на досліджені патогенетичні ланки формування СГІН у новонароджених шляхом оптимізації ІТ додатковим призначенням препаратів меглюміну натрію сукцинату і пробіотику з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій;
 - підвищення ефективності ІТ новонароджених із СГІН при використанні розробленої оптимізованої лікувальної тактики, що підтверджується позитивним впливом на клінічні та медико-соціальні показники.

Практичне значення отриманих результатів. Продемонстрований ступінь інформативності і обґрунтована доцільність використання окремих клінічних ознак СГІН в його рутинній діагностиці.

Обґрунтована доцільність врахування показників ВЧТ із визначенням рівня ІАГ при клінічній діагностиці СГІН у новонароджених.

Розроблений і запатентований пристрій для транскутанної діагностики порушень моторної функції кишечника у новонароджених, що підвищує якість інструментальної діагностики СГІН методом ФЕГ.

Запропоновано використовувати ФЕГ як метод об'єктивізації діагностики СГІН у новонароджених та розроблені діагностичні критерії цього методу для верифікації СГІН I-IV ст.

Досягнуто підвищення ефективності ІТ СГІН у новонароджених шляхом додаткового використання препаратів меглюміну натрію сукцинату і пробіотику з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій.

Результати роботи впроваджені в роботи лікувально-профілактичних закладів Полтави, Харкова, Львова, Вінниці, Івано-Франківська та в навчальний

процес УМСА, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором запропонована тема наукового дослідження, проведений літературний, патентний пошук, обґрунтована актуальність, наукова новизна і практична значимість дослідження.

Разом із науковим керівником розроблений дизайн та структура дослідження, обрані його методи, підготовлені і оприлюднені друковані праці, що відображають результати дослідження.

Автор особисто розробив критерії включення і виключення з дослідження, самостійно провів ретроспективний аналіз медичної документації та архівної бази даних, скринінг пацієнтів, формування груп дослідження.

Автором самостійно розроблений авторський прототип пристрою для транскутанної діагностики порушень моторної функції кишечника у новонароджених, розроблений пакет документів і організована робота по патентуванню винаходу, особисто організоване обстеження пацієнтів групи дослідження із використанням даного пристрою.

Автор брав безпосередню участь у лікувально-діагностичному процесі пацієнтів, які були включені в дослідження, в проведенні лабораторних і морфологічних досліджень.

Автором самостійно підготовлені всі матеріали розділів наукової роботи, за рецензування наукового керівника написаний її текст.

Апробація результатів роботи проведена на таких наукових форумах: Конгрес анестезіологів України-2017 (Київ, 14-16 вересня 2017 року), всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 17 листопада 2017 року), Дев'ятий Британсько-Український симпозіум (19-22 квітня 2017 року), IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та ІТ» (Тернопіль 15-16 лютого 2018 року), Конгрес анестезіологів України-2018 (Київ 13–15 вересня 2018 р.), 1-ша

Подільська міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, ІТ та анестезіологічного забезпечення важких хворих» (Вінниця, 5-6 жовтня 2017 року, всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Полтавські дні громадського здоров'я» (Полтава, 31 травня 2018 року), III Подільська всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Невідкладна допомога, ІТ та анестезіологічне забезпечення важкохворих» (Вінниця, 3-4 жовтня 2019 р), Одинадцятий Британсько-Український симпозіум (17-20 квітня 2019 року), науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і ІТ дитячого віку» (Київ, 18-19 жовтня 2019 року) (Додаток Б).

Публікації. Матеріали дисертації оприлюднені в 23 наукових працях, в т.ч., 6 - в фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України; 1 - в періодичному виданні іншої держави Організації економічного співробітництва та розвитку Європейського Союзу, 2 - у наукових періодичних виданнях, включених до наукометричної бази Scopus, 10 – тез в матеріалах наукових форумів, 1 – глава колективної монографії, 1 – методичні рекомендації Міністерства охорони здоров'я України, 1 – патент України на корисну модель, 1 – інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. (Додаток А).

Структура і обсяг дисертації. Рукопис дисертації викладений на 228 сторінках комп'ютерного тексту і складається із анотації українською і англійськими мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступу, 9 розділів, які включають огляд літератури, матеріали і методи дослідження, клінічна характеристика груп дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, перелік літератури, додатків. Роботу ілюстровано 19 таблицями, 76 рисунками, з яких 4 - фотографії. Список літератури викладений на 30 сторінках і складається з 274 літературних джерел, з яких 68 – кирилицею, 206 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ, ДІАГНОСТИКИ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ В КРИТИЧНИХ СТАНАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Роль і місце синдрому гастроінтестинальної недостатності у патогенезі критичних станів.

Під критичним станом розуміють такий стан хворого, при якому спостерігаються розлади фізіологічних функцій та порушення діяльності окремих систем, які не здатні до саморегуляції та потребують часткового або повного заміщення, що і є стратегічним завданням організації ІТ [46]. У наукових працях констатується високий відсоток летальності пацієнтів в критичних станах, особливо - при СПОН, але її цифри в різних вікових групах доволі варіабельні. Крім того, лікування пацієнтів у ВІТ є високо витратним [96, 133, 199].

Особливим контингентом пацієнтів ВІТ, який має високу медико-соціальну значущість, є новонароджені. Не дивлячись на світовий досвід, який демонструє позитивні результати в виходжуванні новонароджених, зокрема і з малим терміном гестації, екстремально низькою вагою тіла, залишається актуальною необхідність вдосконалення методик ІТ у цього контингенту пацієнтів [16, 212].

Стратегічне завдання ІТ - протезування вітальних функцій критично хворих пацієнтів загострюються сучасними особливостями перебігу критичних станів із розвитком його хронізації і формуванням СПОН із паралельним ушкодженням численних органів і систем [79, 176, 195].

СГІН є і проявом і механізмом такого ушкодження. За даними літературних джерел, він виникає у 30-50% пацієнтів, які потребують ІТ. Так, при черепно-мозковій травмі його частота становить 31%, при панкреатиті - 48%, в педіатричній практиці – 50% [70, 123, 239]. Частота СГІН в неонатальній практиці ще вища і може сягати значень за 70% як при соматичній, так і при хірургічній

патології (ХП), а в структурі неонатального СПОН за частотою розвитку СГН посідає 4 місце [64, 105, 147, 150, 260]. Наявність СГН у пацієнтів ВІТ збільшує ризик летального завершення в 71 раз, є безпосередньою причиною смерті у 33% пацієнтів, а в разі наявності СПОН збільшує летальність на 20% [97, 273]. Такі дані свідчать про високу клінічну значимість СГН у ВІТ критичних хворих в цілому, і у новонароджених – зокрема.

На даний час найбільш вживаним є визначення цього синдрому за Європейською асоціацією клінічного харчування і метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) (2016), яка трактує його як пригнічення функції кишечника нижче мінімуму, необхідного для поглинання макроелементів та/або води і електролітів, що вимагає внутрішньовенного введення нутритивних саплементів для підтримки здоров'я і/або зростання [162].

Таке визначення демонструє причинно-наслідковий зв'язок між наявністю СГН і нутритивною недостатністю. Еволюція поглядів на метаболізм стресових реакцій дозволила сформувати нові уявлення про комплексні зміни в обміні енергії, ліпідів, білків, вуглеводів, що виникають в критичних станах, в т.ч. – при таких, які супроводжуються розвитком ССЗВ. Метаболічні характеристики цього синдрому виділяють у окремий синдром гіперметаболізму-гіперкатаболізму, який є неспецифічною реакцією організму на пошкодження з дисрегуляторними змінами в системі «анаболізм-катаболізм», різким підвищенням потреби в донаторах енергії і пластичному матеріалі, зростанням енергопотреб основного обміну, розвитком патологічної толерантності тканин організму до звичних нутрієнтів. Результатом є резистентність до стандартної нутритивної терапії, розвиток важкої білково-енергетичної недостатності в наслідок постійного переважання катаболізму, що веде до збільшення швидкості обміну речовин порівняно з основним обміном більш ніж в два рази [50, 75, 129].

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації ентерального і парентерального харчування (2016) та ESPEN (2019) нутритивна підтримка методами клінічного харчування є невід'ємним компонентом лікування різних категорій хворих. Водночас неповна корекція нутритивної недостатності

підвищує ризик ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень, септичних процесів і вторинних імунодефіцитів, нозокоміальних інфекцій, СПОН, подовжує терміни перебування у ВІТ, проведення штучної вентиляції легень, збільшує витрати на лікування пацієнта, підвищує показники реанімаційної летальності [5, 181, 241].

За статистичними даними більше 50% хворих, що надійшли до стаціонару, мають нутритивну недостатність. Частота її розвитку становить: в хірургії - 27-48%, терапії - 46-59%, педіатрії - 27-57%, ортопедії - 39-45%, онкології - 46-88%, інфектології - 59%, пульмонології - 33-63%, гастроентерології - 46-60%, у хворих, що знаходяться на гемодіалізі, - 31-59%. Оскільки пацієнти ВІТ мають вищі показники метаболічного забезпечення, можна говорити про очікувано більший відсоток нутритивної недостатності саме у хворих цієї групи [211, 222, 248].

Новонароджені і діти раннього віку мають вищі показники норм енергопластичного забезпечення в зв'язку із високими витратами на ріст і фізичний розвиток. При цьому, чим менша дитина, тим більшими є її потреби в харчових надходженнях. Це підтверджують дані щорічних звітів Дитячого фонду Організації об'єднаних націй, які стверджують, що нутритивне забезпечення процесів зростання і розвитку разом із адекватним покриттям поточних метаболічних потреб є критеріями адекватного харчування [251]. Зважаючи на вище викладене, організація ефективного енергопластичного забезпечення в критичних станах і наслідки її неадекватності є найбільш проблемними саме в дитячому віці, особливо – у новонароджених. Статистичні дані свідчать, що серед дітей, госпіталізованих за екстремними показаннями, в 70% випадків порушення харчування залишаються нерозпізнаними, що є обтяжливим чинником в ефективності лікування та призводить до погіршення клінічного прогнозу й результату одужання. При зниженні маси тіла пацієнтів на 5% за час знаходження в стаціонарі тривалість їх госпіталізації зростає в 3,3 рази. Доведено, що порушення процесів травлення у новонароджених в постнатальному періоді є потенційно небезпечними для головного мозку, що розвивається [92, 180, 250].

Проблема формування СГПН і забезпечення адекватності нутритивних потреб у пацієнтів ВІТ не обмежується лише зниженням надходження

енергопластичних матеріалів і неадекватним метаболізмом. Провідні механізми формування критичних станів стають індукторами і каталізаторами прогресування СГІН, а той, в свою чергу - причиною екстрагастроінтестинальних уражень. Основні ланки цих порушень полягають в розвитку гіпоксії та ішемії, які формують альтерацію тканин за рахунок переходу клітинного забезпечення на енергетично неефективний шлях анаеробного гліколізу. На фоні гіпоксичного пошкодження стінки кишечника і клітинного гіпоергозу порушується пристінкове та внутрішньопорожнинне травлення, що призводить до розвитку диспепсичних процесів, порушення моторної функції, бактеріальної транслокації та локальних запальних процесів що в подальшому формують ССЗВ та СПОН [97, 101, 238].

Таким чином, СГІН займає одне з провідних місць в патогенезі критичних станів та безпосередньо впливає на тяжкість загального стану пацієнтів, рівень їх інвалідизації, летальність, тривалість перебування на ліжку ІТ, якість життя. СГІН у пацієнтів ВІТ, може виникати як під впливом патогенетичних механізмів критичних станів, так і бути їх пусковим механізмом. Ефект хибного кола, що формується при цьому, веде не лише до прогресування СГІН, а й до формування системних і органних екстрагастроінтестинальних уражень. Найбільш негативні наслідки формування даного синдрому виникають у новонароджених через їх високі потреби в енергопластичних матеріалах на тлі вікового зниження функціональних можливостей до їх засвоєння.

1.2 Патогенетичні механізми і анатомо-функціональні особливості формування синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії.

Перспектива покращення результатів лікування хворих з СГІН насамперед пов'язується з розумінням патогенезу метаболічних, функціональних і морфологічних змін, а також порушень процесів травлення в умовах недостатності функцій кишечника [73, 131, 231].

Незалежно від причини при несприятливому перебігу патологічного процесу діють загальні механізми, що приводять до розвитку СГІН. Серед усієї кількості патогенетичних ланок даного стану, найбільш значимими можна вважати ішемічне пошкодження, тканинну гіпоксію, парез, ІАГ, синдром надлишкової бактеріальної колонізації кишечника. Вони тісно переплітаються між собою і підсилюють дію один одного [243, 256, 258].

Ішемія ШКТ, разом із тканинною гіпоксією, є класичними ланками патогенезу критичних станів, прояви яких виявляються на всіх рівнях організації цілісного організму. Ішемія розвивається в наслідок характерного для критичного стану перерозподілу кровотоку між органами та системами: більша частина артеріальної крові розподіляється на користь основних систем життєзабезпечення (дихальної, серцево-судинної, нервової), в той час, як інтенсивність кровотоку в судинах ШКТ знижується. Спазм судин кишкової стінки призводить до зниження об'ємної швидкості кровотоку, відкриття артеріовенозних анастомозів і зниження перфузії тканин кишки, особливо її слизової оболонки. Вазоконстрикція в системі органів ШКТ значно вища ніж в інших, що веде до непропорційного зниження кровотоку в кишечнику по відношенню до серцевого викиду і, відповідно, посилення проявів гіпоксії на тканинному та клітинному рівнях [179, 207].

Слід зазначити, що різні шари стінок ШКТ по різному чутливі до проявів кисневого голодування. Так, в спокої ШКТ отримує від 15% до 20% серцевого викиду, а більша частина кровотоку надходить до слизового шару, як до найбільш метаболічно активної зони. Слизова оболонка кишечника отримує до 75% кровотоку, і лише 25% надходить до м'язового шару. Це обумовлює першочергове ураження слизової оболонки кишечника і зміни продукції факторів мукозального захисту (муцину, глікозаміногліканів тощо) [41].

Вважається, що кишечник є органом з надлишковою перфузією, по відношенню до його потреб. Однак, якщо гіперперфузія ШКТ продовжувалась достатньо довго, то реперфузія вже не здатна забезпечити відновлення рівня поглинання кисню навіть за достатнього об'єму кровотоку в ШКТ. Це

підтверджують експериментальні дані, як свідчать про наявність ефекту невідновлення кровотоку “no-reflow” при тривалій кишковій ішемії [132, 157].

У новонароджених відмічається обернено пропорційне постконцепційному віку переважання симпатикотонічних впливів, незавершене формування мукозального захисту, превалювання пристінкового травлення, відмінності у ферментативній активності кишечника, що створюють більше передумов для реалізації вище наведених процесів в умовах ІТ [62, 69, 125, 151, 192, 253].

Тканина гіпоксія визначається як невідповідність доставки і споживання кисню тканиною її потребам. Внаслідок цього виникають метаболічні зміни функціонування циклу трикарбонових кислот із накопиченням метаболітів гліколізу на рівні пірувату і лактату. Накопичення проміжних продуктів обміну викликає ацидоз, підвищення проникності плазматичної мембрани, активацію лізосомальних ферментів у цитоплазмі з подальшим аутолізом. Також активуються вазоактивні речовини, порушується проникність капілярів, формується набряк стінки кишки, який викликає подальше порушення мікроциркуляції, посилюючи ішемію [173, 234].

У зв'язку з низькою енергетичною ефективністю анаеробного гліколізу тканинну гіпоксію також можна визначити як невідповідність кисневого забезпечення клітин їх поточним енергетичним потребам. Вважається, що основною ланкою патогенезу цього стану є порушення окисного фосфорилування в мітохондріях, та перехід організму на енергетично не вигідний анаеробний шлях отримання аденозинтрифосфату. Як наслідок, відбувається порушення основних енергозалежних процесів клітини. Таким чином, наявність гіпоксії створює питання адекватності цитоенергетичного забезпечення. Той факт, що навіть при адекватній ІТ, спрямованій на поліпшення загального кровотоку, не завжди спостерігається позитивна динаміка в стані пацієнта, опосередковано свідчить про доцільність додаткової корекції енергетичного балансу клітини [94, 228, 262].

Організм немовляти більш схильний до прояву та поглиблення гіпоксичного стану. Так, дихальний центр новонароджених має меншу чутливість до зниження парціального тиску кисню, що затримує адаптацію

системи дихання при гіпоксії. Менші абсолютні показники альвеолярної вентиляції, порівняно з дорослими, що створює підстави для її зменшення при збільшенні об'єму мертвого простору. Горизонтальне розташування ребер і високе стояння діафрагми також сприяють швидкому розвитку дихальної недостатності. Низька буферна ємність артеріальної крові сприяє формуванню метаболічного ацидозу, а фізіологічно підвищена потреба в енергопластичних матеріалах, яка обумовлена високою інтенсивністю основного обміну і витрат на ріст і фізичний розвиток, призводить до прискореного розвитку клітинного енергодефіциту. Крім того, новонароджені, які потребують ІТ, як правило, мають ураження, пов'язані із порушеннями функції зовнішнього дихання, що робить питання адекватності тканинного споживання кисню ще актуальнішим [124, 196].

Наступним механізмом формування СГІН є парез органів ШКТ. Перистальтика шлунку і кишечника бере участь в утворенні хімусу, забезпечує його просування з метою максимально ефективного всмоктування поживних речовин, сприяє збереженню сталості внутрішнього середовища, забезпечує захист від розвитку бактеріальної транслокації та ін. Моторно-евакуаторна функція шлунку, тонкої і товстої кишок є єдиним синхронним механізмом, що забезпечує процес травлення [144]. В умовах гіпоксії в стінці кишечника спостерігається зниження рухової активності ШКТ з накопиченням і затримкою відходження газів, що проявляється відсутністю або помітним пригніченням перистальтичних шумів і збільшенням обсягу черевної порожнини. В літературі такий симптомокомплекс описується як «Функціональна непрохідність кишечника», «Післяопераційний метеоризм», «Динамічна кишкова непрохідність», «Паралітична кишкова непрохідність», «Функціональний стаз» та ін. [3, 22, 261].

При парезі кишечника посилюються транссудація, секреція, знижується реабсорбція через стінки ШКТ, пригнічуються процеси порожнинного та пристінкового травлення. В просвіт тонкої кишки надходять великі об'єми рідини, що містять частину плазми крові, яка в нормі постійно фільтрується і реабсорбується в кишкових інтрамуральних судинах мікроциркуляції. Таким

чином відбувається втрата організмом значної частини води та електролітів шляхом замикання їх у патологічному так званому «третьому» просторі. В ньому швидко розмножуються мікроорганізми (в т.ч. - анаероби), з'являються продукти гниття, мікробні токсини, гази, різні біологічно активні речовини [91, 163].

Новонароджені схильні до розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ШКТ. Цьому сприяють особливості нейро-гуморальної регуляції моторики кишечника, які відображаються зниженням числа нейронів в циркулярних м'язах товстої кишки, які відповідають за продукцію вазоактивного інтерстинального пептиду. Цей нейромедіатор відповідає за зниження тону гладкої мускулатури. Слабка координація моторики різних відділів ШКТ (відсоток координованих скорочень шлунку і дванадцятипалої кишки становить всього 5% у недоношених і 31% у доношених дітей проти 60% у дорослих людей) призводить до нерівномірного пасажу харчової суміші та вимагає більших енергозатрат на виконання механічних функцій. Ці граничні стани мають варіабельні клінічні прояви, що часто класифікується група функціональних порушень ШКТ. Частота їх розвитку доволі висока, наприклад, синдром зригування розвивається у 18% - 50%, а кишкові кольки - у 20% - 70% [15].

При розвитку СГІН порушується пристінкове та порожнинне травлення. Порожнинне травлення в тонкій кишці здійснюється за рахунок травних секретів і їх ферментів, що надійшли в порожнину тонкої кишки (секрет підшлункової залози, жовч, кишковий сік). В результаті високомолекулярні речовини гідролізуються з утворенням, в основному, олігомерів [85].

Подальший їх гідроліз відбувається в зоні, прилеглої до слизової оболонки, і безпосередньо на ній. З порожнини тонкої кишки речовини надходять в шар кишкового слизу. Кишковий слиз перебуває в постійній динамічній рівновазі між продукцією та утилізацією, що забезпечує його постійне оновлення. Ферментативна активність слизу вища, у порівнянні з рідким вмістом порожнини тонкої кишки. В шарі кишкового слизу адсорбовані ферменти транспортовані з кровотоку, з порожнини кишки та із зруйнованих ентероцитів. Олігомери, проходячи через шари слизу частково гідролізуються цими ферментами і

надходять у шар глікокаліксу, де триває їх подальший гідроліз по мірі транспорту в глиб пристінкового шару. Продукти гідролізу надходять на апікальні мембрани ентероцитів, в які вбудовані кишкові ферменти, що здійснюють власне мембранне травлення, гідролізуючи димери до мономерів. Отже, пристінкове травлення послідовно здійснюється в трьох зонах: в шарі слизу, глікокаліксі і на апікальних мембранах ентероцитів. Мономери, які утворилися в результаті травлення всмоктуються в кров і лімфу. Порожнинне та мембранне травлення в кишці має виражений проксимально-дистальний градієнт: гідроліз інтенсивніше відбувається в проксимальній частині тонкої кишки [74, 223].

В умовах швидкого наростання мікроциркуляторних порушень змінюються зони активації ферментних систем, що призводить до розвитку аутолізу. Підвищується ферментативна проникність клітинних та лізосомальних мембран. Як наслідок активовані протеолітичні ферменти та лізосомальні гідролази руйнують слизову оболонку, а порушення ферментативної активності призводять до розвитку диспепсичних процесів (зокрема бродильних), які підвищують кількість вільних газів у просвіті кишки [87].

У новонароджених домінантним є мембранне травлення. Важливими ферментами мембрани мікроворсинок вважається лактаза-флоризингідролаза, яка забезпечує гідроліз лактози. Її активність у передчасно народжених знижена, а у доношених новонароджених навпаки, є максимальною. Але навіть у фізіологічних умовах ферментні системи новонароджених не в змозі перетравити ту кількість лактози, яка надходить в результаті харчування. Подальша її ферментація забезпечується біфідобактеріями (ББ) кишечника [18, 59, 198,].

Попри наявність шлункової та кишкової ліпази, особливістю новонароджених вважається низька активність ліполітичних власних ферментів. Тому основну роботу в розщепленні жирів виконує ліпаза материнського молока, у зв'язку з чим, при штучному вигодовуванні процеси травлення та засвоєння ліпідів проходять на надзвичайно низькому рівні [24].

Протеази новонароджених теж не в змозі адекватно ферментувати білковий компонент харчування. Так, в шлунку, у зв'язку з низькою кислотністю

шлункового соку, не має оптимальних умов для пепсину. В кишечнику ентеропептидаза, трипсиноген, панкреатична еластаза, дуоденаза характеризуються зниженою активністю. Низька ферментація білків у немовляти компенсуються їх активним поглинанням за рахунок піноцитозу [23, 110].

Ряд літературних джерел констатують, що у новонароджених при використанні штучного вигодовування процеси травлення перебігають в режимі напруження компенсації. Це пов'язано із нефізіологічністю складу штучних харчових сумішей відносно грудного молока. Зокрема, з молоком матері дитина отримує фактори росту (епідермальний, інсуліноподібний, трансформуючий); відносно молочних сумішей воно має певну прокінетичну дію; містить у своєму складі фактори гуморального імунного та неспецифічного захисту, а також ферменти, що підтримують процеси травлення на необхідному рівні, заміщаючи часткову недостатність власних травних систем організму. З огляду на це, у новонароджених, які потребують ІТ, частота порушень травлення очікувано буде більшою за умови використання штучних харчових сумішей [82, 178, 217].

При кишковому стазі, парезі порушеній ферментації незалежно від причини їх розвитку, характерним є обсіменіння проксимальних відділів тонкої кишки, за рахунок умовно-патогенної мікрофлори, внаслідок ретроградної міграції мікрофлори кишечника, кількість і патогенність якої зростає. Механізмами такої міграції є зниження здатності тонкої кишки до елімінації патогенних або умовно-патогенних мікроорганізмів, яке відбувається при зниженні активності захисних механізмів тонкої кишки (пригнічення рухової активності, зниження синтезу бактерицидних речовин і секреторного імуноглобуліну А, ослаблення фагоцитарної функції макрофагів слизової оболонки кишки і т. ін.) та недостатність ілеоцекального клапана при запаленні, або порушеннях моторики кишечника, яка сприяє надлишковій колонізації проксимальних відділів тонкої кишки [85].

Фактор мікробної колонізації має заздалегідь більше значення в формуванні СГІН у зв'язку із несформованістю кишкового мікробіоценозу. Кишечник новонародженого перші 10-20 годин життя вважається стерильним. Бактеріальне

заселення ШКТ починається з першої доби від народження. З 7-9-ї доби у здорових доношених дітей, які отримують грудне вигодовування, досягається нормальний рівень кишкової мікрофлори з переважанням *B. Bifidus*. При штучному вигодовуванні якісний та кількісний склад бактеріальної флори змінюється в сторону умовно патогенних мікроорганізмів - *B. Coli*, *B. Acidophilus*, *B. Bifidus* і ентерококів [119, 121].

У новонароджених нормальній мікрофлорі кишечника належить одна з головних ролей в протиінфекційному захисті. Найважливішим джерелом, що забезпечує формування мікробних локусів новонародженого, є материнський організм, в першу чергу - мікроорганізми її пологових шляхів. На відміну від фізіологічних умов, процеси контамінації у новонароджених ВІТ значно відрізняються. В цих умовах контакт з материнським організмом різко обмежений, або навіть виключений взагалі. У таких випадках домінуючим фактором контамінації кишечника є вплив госпітальних штамів конкретного відділення [142, 227].

Парез кишечника, порушення крово- і лімфоток у стінках ШКТ, зміни мікробної контамінації кишечника з розвитком бродильних процесів і метеоризму є чинниками розвитку ІАГ. Цьому синдрому в останній час в наукових працях приділяють важливе місце при розгляді СГІН. Під ІАГ розуміють стійке підвищення тиску в черевній порожнині вище 12 мм рт.ст. Такий тиск уповільнює кровотік у печінковій та брижовій артеріях, викликаючи спланхнічну гіперперфузію [89, 191, 226].

ІАГ вища за 20 мм.рт.ст. трактується як абдомінальний компартмент-синдром, який прямо, чи опосередковано чинить патологічний вплив на всі органи та системи організму. Так, через компресію нижньої порожнистої вени внаслідок цього синдрому виникає зменшення серцевого викиду, гіпертензії в малому колі кровообігу, порушується відтік по яремним венам, що веде до погіршення церебральної перфузії. В результаті стискання паренхіми і судин нирок погіршується їх кровотік і клубочкова фільтрація. Внаслідок зміщення

діафрагми в бік грудної порожнини відбувається швидкий розвиток гострої дихальної недостатності [112, 115, 224].

У новонароджених ІАГ констатується при ВЧТ 10 мм.рт.ст. При цьому, уже таке значення може призводити до екстрагастроінтестинальних органних порушень. Імовірно, це пов'язано із АФО новонароджених, наприклад малими абсолютними об'ємами черевної порожнини, високим стоянням діафрагми тощо [33, 63, 218].

Порушення мікроциркуляції кишечника, викликане абдомінальним компартмент-синдромом, посилює ішемію, набряк кишкової стінки, веде до розвитку мікротромбозів, що сприяє активній мікробній транслокації з кишечника, викликаючи клінічну картину ССЗВ та сепсису [137, 187, 209].

Така транслокація відбувається за рахунок порушення механізмів антибактеріального захисту ШКТ на всіх його рівнях. Першим порушенням антибактеріального захисту можна вважати втрату цитопротективних властивостей кишкового слизу, наведені вище. Порушення мукозальної цитопротекції разом із ішемічно-гіпоксичними ушкодженнями стінок ШКТ призводять до відмирання ентероцитів, які є головними абсорбуючими клітинами слизової оболонки. Злущуючись в просвіт кишки альтеровані ентероцити відкривають шлях агресивним компонентам кишкового вмісту до проникнення через кишковий бар'єр. Надлишкова колонізація бактеріями кишечника супроводжується їх адгезією до поверхні епітеліальних клітин з наступним проникненням через слизовий бар'єр, досягненням базальної мембрани та виходом за межі ШКТ, в т.ч. – за рахунок незавершеного макрофагального фагоцитозу в кишковій стінці. Подолавши місцеві імунні бар'єри, мікробні агенти спричиняють як бактеріємію, так і активацію прозапального цитокінового каскаду, джерелом якої є ШКТ. Крім того, відновлення кишкової перфузії під час ІТ може стати джерелом системних імунологічних змін. Ряд авторів описують розвиток феномену «двох ударів», під час якого за відносно короткий період пошкодження кишечника по типу «ішемія – реперфузія» активується каскад прозапальних цитокінів настільки, що навіть невеликі дози ендотоксину кишкової

мікробіоти призводять до його посилення, формуючи прогрес розвитку СГІН і, як наслідок – СПОН [134, 154, 193].

В цих умовах зі значною долею вірогідності можливо припустити, що у новонароджених рівень локальної та ССЗВ залежить від ступеню виразності бактеріальної транслокації та рівня функціонування імунної системи. Період новонародженості можна виділити як один із критичних періодів розвитку імунної системи, оскільки основними факторами захисту гуморальної ланки імунітету виступають майже виключно материнські антитіла, отримані трансплацентарним шляхом та з грудним молоком, а макрофагально-моноцитарна ланка з нейтрофільними гранулоцитами проходять етапи формування імунної відповіді та зміну кількісного та якісного складу імунокомпетентних клітин. Первинний імунологічний статус здорового новонародженого розцінюють як транзиторний імунодефіцитний стан, який є біологічно доцільним. Завдяки цьому більшість захисних механізмів спрямовані на стримування надмірної і поступове формування нормергічної імунної відповіді [170, 240, 271].

Серед імунологічних особливостей даного періоду - високий абсолютний вміст Т-лімфоцитів, зокрема - Т-супресорів при низькій активності НК-клітин (природних кілерів); невідповідність Т-лімфоцитів їх хелперній або супресорній функції, що підтверджується маркером незрілості CD45-RA; зниження хемотаксису та бактерицидності фагоцитів, обмеження обсягу резервного пулу поліморфноядерних лейкоцитів, знижені показники внутрішньоклітинного переварювання бактерій; відсутність клітин імунної пам'яті; зниження продукції ІЛ-2, фактору некрозу пухлини, макрофагального та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючих факторів; порушення рівноваги ІЛ в бік прозапальних представників; збереження здатності до реакцій гіперчутливості уповільненого типу; використання материнських трансплацентарних імуноглобулінів G і секреторного імуноглобуліну A материнського молока як основних систем захисту слизових оболонок; зниження власних імуноглобулінів A та M у 6-8 разів у порівнянні з дорослими; розвиток першого фізіологічного лейкоцитарного перехресту на 5-6 добу життя, який характеризується

підвищенням показника ІРІ, наростанням кількості лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів та зменшенням кількості нейтрофілів[100, 235, 229, 161, 247, 72, 139].

При фетоплацентарній недостатності гестаційні особливості імунної відповіді активують фетальну імунну систему до продукції прозапальних цитокінів, іще внутрішньоутробно формуючи специфічний імунозапальний процес, відомий в літературі як синдром фетальної запальної відповіді [119, 156, 165, 255].

Таким чином, онтогенетичні особливості імунної системи і специфіка захворювань неонатального періоду свідчать про вразливість новонародженого до змін імунної реактивності організму, зокрема в умовах порушеної бактеріальної колонізації.

Наведені патогенетичні процеси формування СГІН і його позасистемних наслідків реалізуються не одночасно, а мають стадійність. За даними літературних джерел в розвитку СГІН можна виділити три основні стадії [6]:

- I. Пригнічення моторики ШКТ без порушення всмоктування;
- II. Різке порушення всмоктування рідини, газів, розтягнення кишкових петель, венозний стаз, розмноження мікрофлори з колонізацією проксимальних ділянок ШКТ;
- III. Порушення мікроциркуляції стінки кишки, її набряк, транслокація токсинів і мікроорганізмів у кров, лімфу, черевну порожнину проявляються нарівні інших систем організму, формуючи СПОН.

Стадійність розвитку дає можливість за умови своєчасної діагностики вплинути на патогенетичні механізми СГІН на ранніх етапах його формування, запобігши прогресуванню.

Таким чином, розвиток СГІН є багатоконпонентним процесом, тісно пов'язаним із механізмами формування критичного стану. Анатомо-функціональні характеристики новонароджених створюють умови для активної реалізації цього процесу, як за рахунок особливостей з боку ШКТ, так і за рахунок особливостей пов'язаних із ним бактеріальної колонізації, загальних та місцевих механізмів імунного захисту, енергетичних потреб.

1.3 Характеристика сучасних лікувально-діагностичних підходів в інтенсивній терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених.

Застосування сучасних методів діагностики та ІТ дозволяє підвищити ефективність виходжування пацієнтів у ВІТ винятково комплексним підходом до питань лікувальної тактики. В останні роки доводиться необхідність вдосконалення поетапного лікування новонароджених, в т.ч. – із корекцією метаболічних процесів цілісного організму та системних розладів [16, 114, 149].

Для організації такого лікування принципово важливою є розробка методик верифікації СГІН. Не зважаючи на визнання стадійності розвитку СГІН, чітких критеріїв та специфіки його патогенетичного лікування не представлено. Існує ряд шкал для визначення стадій СГІН. Вони різняться переважно обраними критеріями та кількістю оцінюваних параметрів. Використання авторами різних патернів для класифікації СГІН вказує на несформованість загального уявлення про цей синдром [29, 37, 51, 77, 225, 264, 274].

У новонароджених проблема клінічної класифікації СГІН ускладнюється ще й необхідністю врахування їх АФО та гестаційного віку. Аналіз найбільш розповсюджених із них демонструє, що кожна з шкал дає клінічну оцінку виразності СГІН, але використання їх у ВІТ є обмеженим та неповним, оскільки наявність в їх складі специфічних критеріїв (хірургічних, морфологічних) унеможливорює проведення комплексної оцінки стану органів ШКТ, зокрема - у новонароджених без ХП. Так, наприклад, існує шкала визначення стадійності синдрому кишкової недостатності при перитоніті, яка дозволяє пояснити розвиток патоморфологічних змін в органах ШКТ, але її діагностичні критерії, визначені в умовах експерименту на основі гістологічних досліджень, можуть бути використані для діагностики стадій СГІН лише ретроспективно [52].

Порівняльний аналіз шкал клінічного профілю демонструє розбіжність підходів щодо аспектів, які вони враховують та характеризують. Так, за шкалою виразності ступенів кишкової недостатності, розробленою Завада Н.В. та співав.

[12] для хворих хірургічного профілю, виділяється 3 її ступені, які характеризують наростання тяжкості клінічних проявів та дисфункції органів ШКТ, а в оцінюванні використовуються дані об'єктивного дослідження, рентгенологічних, інтраопераційних змін, даних лабораторно-імунологічних досліджень. Загалом використовується 42 показники.

У свою чергу, робоча група з абдомінальних проблем (Working Group on Abdominal Problems, WGAP) Європейського товариства інтенсивної терапії (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) у своїх рекомендаціях виділяє 4 ступені гастроінтестинального пошкодження з такою градацією: ризик, дисфункція, недостатність, недостатність із СПОН. В оцінюванні здебільшого використовуються клінічні критерії, які можуть частково характеризувати функціональні порушення в роботі органів ШКТ [225].

Фактично, кожна з наведених шкал, які розроблені переважно для дорослих пацієнтів, характеризує СГІН лише з певного боку, маючи за мету співвіднести порушення органів ШКТ з основним патологічним станом. У зв'язку з цим актуальним було б створення моделі класифікації СГІН з характеристикою порушень ШКТ, як недостатності окремої системи, з можливістю її повноцінного використання у ВІТ, зокрема адаптовану до новонароджених. В неонатальній практиці, як і у пацієнтів більш старшого віку, використовують різноманітні способи оцінки загально-функціонального стану органів ШКТ. У більшості випадків у них застосовуються окремі елементи клінічного огляду, чи лабораторно-інструментальних досліджень (наприклад: обвід живота, інтенсивність перистальтики, ЗШЄ, ультразвукова чи рентгеновська діагностика, баланс азоту та ін.) на основі яких констатуються розвиток певного синдрому. Інші види шкал для оцінювання, з більш широким набором досліджуваних параметрів, носять специфічний характер і характеризують лише процеси всмоктування, ферментативної активності чи моторно-евакуаторну функцію [20, 32, 68, 83, 128, 160, 174, 184, 242].

Одним з найстаріших методів оцінки та реєстрації моторики органів ШКТ є рентгенологічний [214]. У зв'язку з обмеженістю використання, процес вивчення

рухової активності ШКТ потребує певного часу, а відтак - і значної дози рентгенівських променів, особливо у новонароджених через уповільнену евакуацію хімусу по травному каналу. Тому частіше функцію ШКТ оцінюють за іншими лабораторними та інструментальними методами.

Метод визначення кишкового кровотоку доплерографією верхньої брижової артерії за даними зарубіжних джерел [120, 274] виявляє сильний прямий зв'язок клінічних проявів підвищеної толерантності до ентерального харчування з порушенням кровопостачання кишечника, а високий судинний опір у верхній брижовій артерії в першу добу життя дозволяє прогнозувати толерантність до ентерального харчування в ранньому неонатальному віці. Позитивною стороною цього методу є його неінвазивність.

Альтернативним методом оцінки внутрішньочеревної мікроциркуляції є використання значення АПТ. Основними його перевагами є доступність у використанні та швидкий результат [71, 25, 215].

Ще одним з методів оцінки функціональної активності органів ШКТ є електрогастроентерографія. За допомогою цього виду досліджень реєструються електричні біопотенціали, що виникають підчас скорочень м'язів стінок кишечника. Вивчення біографічних показників також дає можливість адекватно оцінити моторно-евакуаторну функцію кишечника [201, 270].

Ряд авторів у своїх працях роблять акцент у оцінці моторної функції кишечника на ФЕГ [98, 116, 146]. Вона базується на реєстрації акустичної активності різних відділів ШКТ в умовно-графічному відтворенні. За допомогою ФЕГ визначено, що при гіпоксичній енцефалопатії у новонароджених будь-який тип вигодовування супроводжуються порушеннями моторної функції кишечника, які проявляються змінами сили скорочень кишкової стінки, частоти виникнення перистальтичних хвиль і середньої тривалості перистальтичної хвилі на ФЕГ. Певні труднощі при виконанні цього методу полягають у використанні для реєстрації акустичних явищ у черевній порожнині електромеханічних приладів, які утруднюють інтерпретацію отриманих результатів, обмежують можливості методики, а відтак, вимагають її удосконалення. В теперішній час завдяки

використанню комп'ютерних технологій з'явилися нові можливості методу. Безперечним плюсом, як і в минулому, залишається його неінвазивність. Мінімальні розміри сприймаючих мікрофонів дозволяють використовувати їх впродовж тривалого часу на різних ділянках живота пацієнта одночасно, що дає більш точні результати дослідження (з'являється можливість безпосередньо оцінювати активність окремих відділів ШКТ). Також, таким чином можливий запис акустичних шумів у пацієнтів різного гестаційного віку, майже без дискомфорту при проведенні, що особливо важливо у глибоко недоношених немовлят [47, 48, 56].

Для оцінки всмоктувальної функції кишечника використовуються методи основані на абсорбції компонентів продуктів обміну речовин, та подальшому виявленні їхньої концентрації в крові, або калових масах в незміненому вигляді чи у вигляді продуктів їх розпаду. Більшою точністю володіють методи, в яких використовуються речовини, що не беруть безпосередньої участі в обмінних процесах організму. При їх проведенні екскреція введених препаратів проводиться в незміненому вигляді. В цій ситуації найбільше нівелюється похибка при отриманні результатів, пов'язана з залученням метаболітів в процеси обміну. Найбільш розповсюдженими є тести на всмоктування вуглеводів (з D-ксилозою, моно-, дисахаридами), пептидів (з гліцином), ліпідів (вершковим маслом, проспаролом, ліпоїдом) [81, 158, 233, 249].

У ВІТ застосування деяких з вище запропонованих методик, пов'язаних із використанням засобів, що відносяться до фармакологічних речовин, є обмеженим, оскільки в неонатальній практиці спектр досліджень звужується за рахунок відсутності дозволу використання певних препаратів у пацієнтів молодше одного місяця [10].

Дещо окремо стоять дихальні тести на всмоктування метаболітів. При їх проведенні найчастіше визначаються концентрація водню, що видихається чи міченого вуглекислого газу. Як правило, ці тести використовують для багаторазової та швидкої оцінки функцій всмоктування. В аналізі результатів враховують різноманітні умови проведення, які можуть вплинути на точність.

Зокрема, при цукровому діабеті чи ожирінні, уповільнюється перетворення масляних кислот в вуглекислий газ, а уповільнена евакуація хімусу змінює швидкість елімінації останнього. У дітей раннього віку ці тести використовуються для діагностики порушення всмоктування вуглеводнів. У новонароджених використання цих тестів обмежене, зокрема через те, що вони потребують визначення базального рівня метаболітів, що передбачає голодну паузу. До того ж в перші 12 годин життя у видихуваному повітрі не реєструється водень, що звужує діагностичні можливості водневого тесту [30, 40, 106, 141, 210, 230, 245.]

Сучасною модифікацією тестів на засвоєння нутрієнтів є симуляція цих процесів *in vitro* в динамічній моделі, що імітує травний тракт дитини [208].

Дослідження ферментативної функції травлення проводиться шляхом визначення активності ферментних систем ШКТ у кишковому вмісті, калових масах та слизовій оболонці тонкої кишки. У клінічній практиці частіше за все проводиться визначення ферментів, які умовно можна поділити на ензими, що безпосередню беруть участь у травленні (амілаза, ліпаза, лактаза, трипсин) та ті, що впливають на ці процеси опосередковано (ентерокіназа та лужна фосфатаза). Наявність кишкового ізомеру лужної фосфатази дає можливість діагностувати ушкодження слизової оболонки кишечника і визначити функціональний стан ентероцита [122, 130, 140, 254, 244, 269].

Літературні дані вказують на різну активність ферментних систем у новонароджених, що пов'язано з наявністю деяких ферментів у грудному молоці матері. Ентерокіназа та лужна фосфатаза є найбільш активними в періоді новонародженості, що вказує на значення цих ферментів у процесах травлення немовляти. У доношених немовлят їх активність вища ніж у передчасно народжених, причому у останніх вона безпосередньо залежить від маси тіла та гестаційного віку [88, 107].

Ще одним із методів оцінки функцій ШКТ є мікроскопічне дослідження калових мас. При його проведенні можна отримати дані травної, всмоктувальної функції кишечника, встановити запалення в слизовій оболонці, наявність гельмінтів, найпростіших, констатувати десквамацію клітин кишечника [95, 126,

145, 185]. Використання цього методу у новонароджених є обмеженим, оскільки частина оцінюваних параметрів не може бути визначена у зв'язку зі специфічністю харчування в даний період життя дитини.

Не дивлячись на різноманітність оцінки різних кишкових функцій не припиняється пошук більш валідних і малоінвазивних методик діагностики ушкодження ШКТ. Так, в останнє десятиріччя була розроблена і впроваджена в клінічну практику методика визначення пошкодження клітин стінок та органів гастроінтестинальної системи, яка базується на методі імуноферментного аналізу та безпосередньо визначає підвищення титру аутоантитіл до антигенів організму. Результати дають можливість визначити та диференціювати запальні та дегенеративні процеси в стінці шлунку, тонкої кишки, товстої кишки, печінки, підшлункової залози. Основними недоліками цієї методики є протипоказання до проведення у вигляді гострих інфекційних чи запальних захворювань, проведення курсів імунотерапії (використання імуносупресорів або імуностимуляторів), системної антибіотикотерапії. Сучасними методиками діагностики функціональних і органічних ушкоджень ШКТ є визначення органоспецифічних метаболітів. До таких належать зонулін - маркер проникності кишечника, лактоферрін - маркер мікробіотиченої активності кишкової флори, β -дефензін-2 - маркер імунокомпетентності кишкового глікокаліксу, кальпротектін - маркер активності місцевого імунітету кишечника, I-FABP - маркер ішемічних уражень слизової оболонки кишечника. останній набирає своє діагностичне значення в неонатальній гастроентерології [99, 153, 236, 259, 263].

Заходи, спрямовані на лікування, зменшення виразності клінічних проявів чи попередження СГІН у новонароджених розроблені лише в загальному плані і носять посиндромний характер. Пошук нових напрямів ІТ є різностороннім і спрямований на корекцію патофізіологічних ланок розвитку даного процесу. Стратегічними напрямками проведення ІТ СГІН є виведення та/або нейтралізація токсинів, продуктів обміну в порожнині кишки, відновлення моторики органів ШКТ, корекція метаболічних порушень в стінці кишки та відновлення її бар'єрної функції, забезпечення адекватного мезентеріального кровотоку та підтримання

АПТ, нормалізація мікрофлори кишечника, і, в кінцевому підсумку - відновлення повноцінного ентерального харчування [84, 131, 177].

В даний час методи усунення СГІН можливо поділити на хірургічні та нехірургічні. Хірургічні методи полягають у усуненні органічної причини СГІН. Інтраопераційно також використовують інтубацію кишечника, яка виконується з метою видалення патологічного кишкового вмісту, декомпресії, ліквідації джерела ендогенної інтоксикації [86, 108, 168].

Метод ентеросорбції належить до нехірургічних методик, що базується на зв'язуванні і виведенні з ШКТ метаболітів за допомогою сорбентів [58, 143].

Прокінетики мають вагоме патофізіологічне обґрунтування в терапії СГІН. Так, з метою стимуляції моторики кишечника застосовують антихолінестеразні препарати, дія яких спрямована на блокування патологічних нервових імпульсів і зниження симпатичного гіпертонусу. Доцільність їх рутинного використання останнім часом дискутується. Їх недоліком є короткочасність дії та порушення електролітної рівноваги. Широкого розповсюдження набули прокінетики (метоклопрамід, домперидон, еритроміцин), які чинять не тільки стимулюючу дію на перистальтику, а й регуляторний ефект на кишкову моторику [113, 127, 216].

Лікування порушення мезентеріального кровотоку залежить від етіологічних причин, які можна розділити на дві групи: оклюзійні та неоклюзійні. Для оклюзійних порушень (тромботичних, емболічних) характерний швидкий розвиток патологічного стану за схемою: ішемія – інфаркт – перитоніт, з переважно хірургічним та антитромботичним лікуванням. Неоклюзійні порушення, пов'язані з неадекватністю мезентеріального кровотоку, виникають за рахунок спазму кишкових судин, гіповолемії, низького серцевого викиду, що більше характерно для пацієнтів ВІТ. Лікувальна тактика представлена переважно усуненням патофізіологічної причини. В практиці ВІТ – це зазвичай призначення препаратів симпатоміметичної, кардіотонічної та вазопресорної дії, інфузії кристалоїдних та колоїдних розчинів. Підбір препаратів для використання здійснюється з урахуванням гемодинамічного профілю [80].

Корекцію взаємопов'язаних між собою процесів – порушення мікробіоценозу кишечника, ферментативної травної активності, і імунного захисту, які обов'язково мають місце за умови розвитку СГІН, проводять, використовуючи пре-, про- сінбіотики та лікарські форми травних ферментів, що забезпечують травлення. Використання цих препаратів у новонароджених є актуальним, враховуючи наявність у них схильності до формування СГІН. Разом з тим, численність таких препаратів свідчить про відсутність однозначного вибору на користь певного засобу [78, 138, 155, 221].

Важливим фактором терапії СГІН вважається адекватне енергопластичне забезпечення. Повне парентеральне харчування дозволяє забезпечити організм енергією, амінокислотами та іншими необхідними нутрієнтами. Але при його тривалому проведенні відмічається розвиток атрофії слизової оболонки кишечника з пригніченням антимікробного захисту й розвитком бактеріальної транслокації. Сучасні уявлення про ентеральне харчування констатують необхідність його проведення навіть при мінімальній функціональній активності органів ШКТ. Основною функцією раннього ентерального харчування є трофічне живлення слизової оболонки кишечника та стимуляція роботи ферментів мембранного травлення. Це перешкоджає розвитку атрофії слизової оболонки кишечника, знижуючи ризик бактеріальної транслокації та створює імуномодуючу дію. Ці ефекти відмічені у пацієнтів різних вікових груп, що особливо важливо для новонароджених у зв'язку з підвищеними їх потребами в нутрієнтах та початком колонізації кишечника мікрофлорою [90, 117, 118, 205].

Ще одним із напрямів відновлення цитоенергетики є безпосереднє введення енергомістких субстанцій - метаболітів циклу Кребса. Дія цих препаратів на енергетичне забезпечення клітин вивчалась як у дорослих так і у дітей (в т.ч. – новонароджених) при мітохондріальних захворюваннях, постгіпоксичних ураженнях і СПОН, однак в доступній літературі відсутні дані щодо їх застосування у новонароджених саме із СГІН. Тим не менш, позитивний ефект при лікуванні СПОН взагалі і при СГІН зокрема, можна очікувати від застосування препаратів, створених на основі, фосфатидилхоліну, карнітину,

глутаміну, бурштинової кислоти. Остання не лише є учасником шостої реакції циклу Кребса, а й транспортується до мітохондрій не вимагаючи на це енергозатрат і є чи не головним енергетичним субстратом при нестачі кисню, що є вигідним в умовах гіпоксії і вихідного гіпоергозу [102, 159, 164, 190, 203, 272].

Таким чином, загальноприйнятого погляду на діагностику СГІН у новонароджених, що перебувають у критичному стані, немає. Важливою є розробка об'єктивної системи верифікації наявності і виразності СГІН у новонароджених. Мультифакторність формування СГІН і відсутність таргетної терапії даного синдрому створюють умови для подальшого детальнішого та глибшого пошуку шляхів оптимізації ІТ у пацієнтів з даною патологією.

Висновки до розділу 1.

1. СГІН займає одне з провідних місць в патогенезі критичних станів, поглиблюючи тяжкість загального стану пацієнтів, підвищуючи відсоток інвалідизації та смертності;
2. На відміну від новонароджених, патогенетична основа СГІН досліджена переважно у дорослих пацієнтів;
3. АФО новонароджених створюють умови для частішої маніфестації та важчих проявів СГІН, потребуючи специфічних лікувальних підходів;
4. Актуальною є проблема розробки клінічної верифікації наявності і виразності СГІН у новонароджених з можливістю її застосування у пацієнтів ВІТ будь-якого рівня;
5. Підвищення ефективності ІТ СГІН можливе за рахунок удосконалення лікувальної тактики шляхом застосування патогенетично спрямованих засобів ІТ.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях: [Додаток А: 8, 19]

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Структура і дизайн дослідження.

Робота була організована як клінічне комбіноване обсерваційне двоетапне дослідження: аналітичне дослідження «випадок-контроль» та описове дослідження (I етап); двоспрямоване контрольоване когортне дослідження (II етап).

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

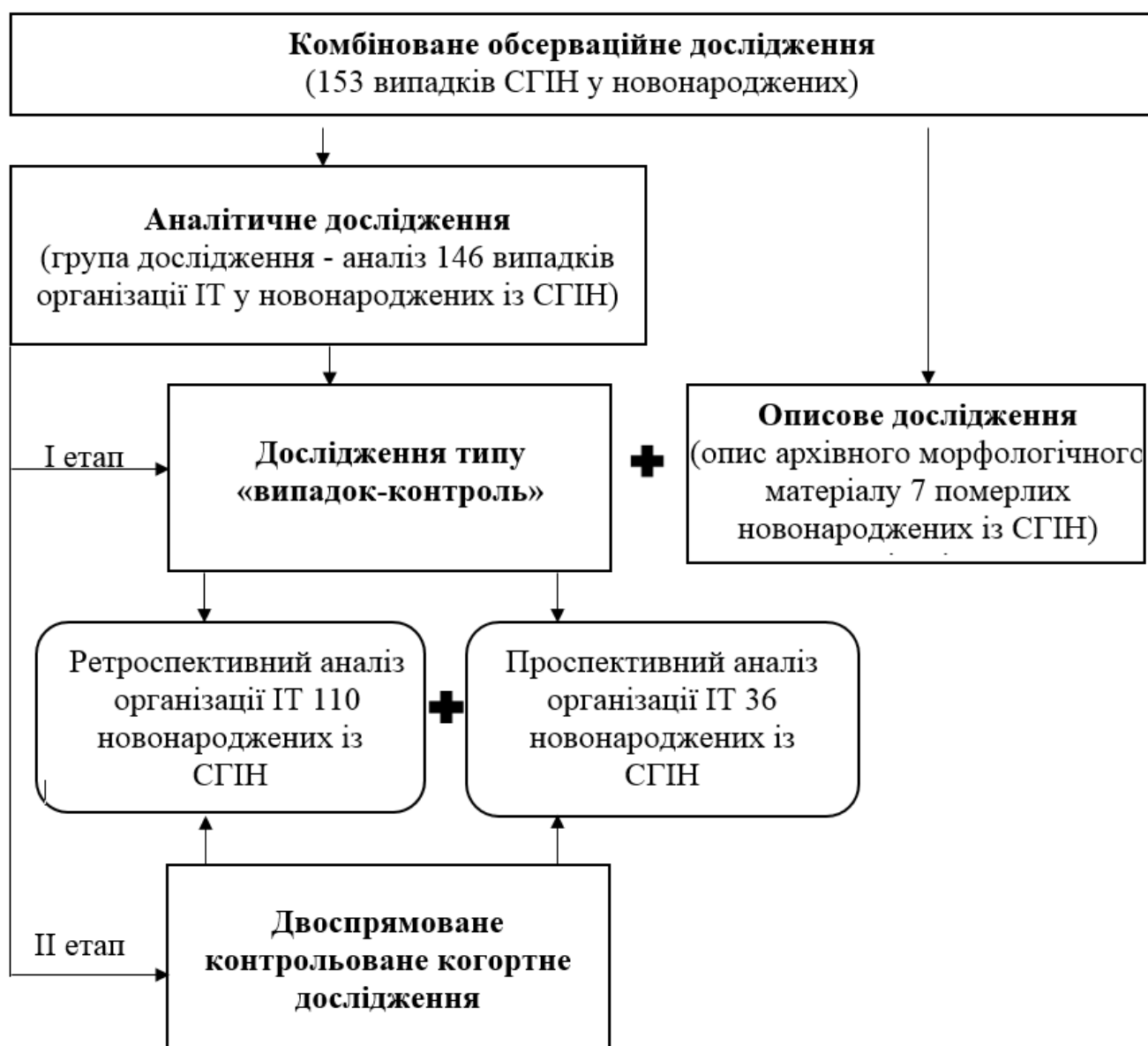


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Дослідження було структуровано на такі етапи і стадії:

- I етап: визначення клінічних проявів, патогенетичних ланок і системних наслідків формування СГІН у новонароджених, які потребують ІТ. Даний етап був організований у 146 пацієнтів групи дослідження методом «випадок-контроль», де за контрольні показники вважались дані, отримані з літературних джерел. Цей же метод був застосований при визначенні відмінностей формування СГІН у новонароджених із клінічно значимим (КЗ) СГІН; контроль при цьому проводився відносно новонароджених із ризику розвитку (РР) СГІН. Також було припущено, що характер основного захворювання міг впливати на формування СГІН у новонароджених групи дослідження. Це припущення перевірялось кореляційним аналізом клініко-параклінічних показників, що досліджувались із характером основного захворювання: ХП; соматичної патології (СП). На цій же стадії була надана описова характеристика морфологічним змінам кишечника в архівному матеріалі 7 померлих новонароджених із СГІН. проведений описовий с додатковою організацією обсерваційного констатуючого описового поперечного морфологічного дослідження у померлих новонароджених із СГІН. Даний етап включав такі стадії дослідження:

- стадія I.A: визначення клініко-функціональних проявів формування СГІН;
 - стадія I.B: визначення органічних змін слизової оболонки ШКТ та їх зв'язок із цитоенергетичним забезпеченням при СГІН;
 - стадія I.C.: визначення імунологічних реакцій, пов'язаних із формуванням СГІН;
- II етап: обґрунтування оптимізації тактики ІТ СГІН у новонароджених та оцінка її ефективності. Даний етап уявляв собою обсерваційне аналітичне двоспрямоване когортне дослідження за результатами аналізу випадків організації лікування у пацієнтів із СГІН з оптимізованою (основа група) чи традиційною (група порівняння) тактикою ІТ.

Розподіл пацієнтів по групами і етапах дослідження наведений на рис. 2.2.

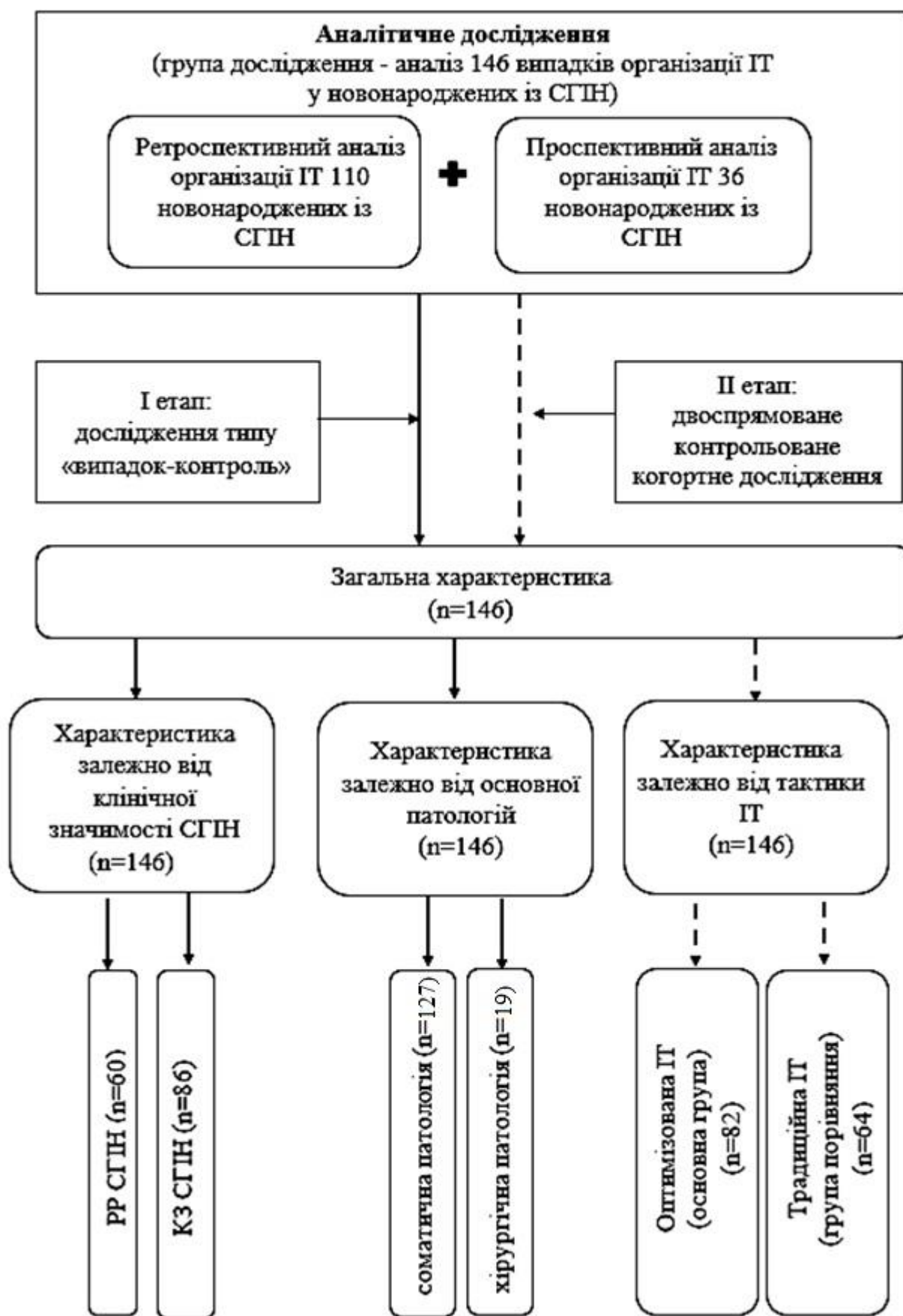


Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів по групами і етапам дослідження наведений

Для створення умов статистичної однорідності в групі дослідження були розроблені критерії включення пацієнтів до даного дослідження і критерії їх виключення.

Критерії включення:

- вік на момент включення в дослідження від 0 до 28 діб включно;
- наявність СГІН;
- наявність нозологічних форм, які відносяться до рубрики Міжнародної класифікації хвороб X перегляду (МКХ-X) «Окремі стани, що виникають в перинатальному періоді» (P00-P96), а саме:
 - новонароджені із наслідками перенесеної асфіксії при народженні: «Внутрішньоутробна гіпоксія» (P20), «Асфіксія при родах» (P21), «Минуща ішемія міокарду у новонародженого» (P29.4), «Некротизуючий ентероколіт у плода і новонародженого (P77);
 - новонароджені із наслідками перинатального інфікування: вроджені пневмонії «Вроджена пневмонія» (P23), сепсис новонародженого «Бактеріальний сепсис новонародженого» (P36), «Інфекційні хвороби, які специфічні для перинатального періоду» (P35-P39);
 - наявність нозологічних форм, які належать до ХП, яка потребує оперативної корекції і відносяться до рубрики МКХ-X «Вроджені аномалії (вади розвитку), деформації і хромосомні порушення» (Q00-Q99), а саме: «Вроджені аномалії (вади розвитку) стравоходу» (Q39), «Інші вроджені аномалії (вади розвитку) верхньої частини травного тракту» (Q40), «Вроджена відсутність, атрезія і стеноз тонкого кишечника» (Q41), «Вроджена відсутність, атрезія і стеноз товстого кишечника» (Q42);
- потреба в організації ІТ за тяжкістю стану і/чи необхідністю протезування вітальних функцій;
- отримання письмової інформованої згоди законних представників пацієнта на участь в дослідженні.

Критерії виключення:

- вік на момент включення в дослідження старше 28 діб;
- наявність гемодинамічно значимих вад серцево-судинної системи;
- наявність протипоказань, зазначених в офіційних інструкціях до препаратів, які застосовувались в дослідженні, а саме:
 - індивідуальна непереносимість;
 - черепно-мозкова травма;
 - виражені порушення функції нирок;
- будь-які умови або обставини, які, на думку дослідника, могли поставити під загрозу безпеку суб'єкта або якість даних дослідження;
- бажання законних представників пацієнта припинити його участь на будь-якому етапі дослідження.

Візит скринінгу співпадав з першим візитом дослідження; першим візитом дослідження вважали першу добу розвитку у новонародженого клінічних ознак СГІН; другий візит проводився через 5 діб; візитом кінця дослідження вважали день закінчення перебування пацієнта у ВІТ з будь-яких причин (перевід, виписка, смерть).

До початку дослідження його структура, дизайн, зміст і документальний супровід були схвалені локальною комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «УМСА» (протокол №145 від 16.11.2016 р.) як такі, що відповідають вимогам Гельсинської декларації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", прийнятою 18-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (м. Гельсінкі, Фінляндія, 1964 р.) з подальшими переглядами. Відповідно цим вимогам до включення в дослідження у всіх законних представників пацієнтів була отримана інформована згода на участь у дослідженні, яка була оформлена у вигляді письмового акту за їх підписом.

Як пілотна група були використані ретроспективні дані бази ініціативної науково-дослідної теми УМСА «Поліорганна недостатність у новонароджених: фактори ризику, механізми розвитку, принципи профілактики та ІТ» (№ держреєстрації: 0107U006285), оскільки, в цьому дослідженні частина

новонароджених отримувала оптимізовану інтенсивну терапію додатковим введенням полііонного розчину з вмістом меглюміну натрію сукцинату в зв'язку із наявністю СПОН. В поточному дослідженні цей препарат досліджувався стосовно формування СГІН. Таким чином, ці ретроспективні дані планувалось використати в поточному дослідженні. Із 182 новонароджених пілотної групи, яким проводилась ІТ, були відібрані 110 новонароджених із ознаками СГІН. З них 66 пацієнтів отримували оптимізовану ІТ, 44 – традиційну ІТ. Оскільки покращення виживаємості пацієнтів була обрана за одну з кінцевих точок дослідження, цей показник став вирішальним для визначення обсягу вибірки поточного дослідження на основі даних пілотної групи.

Серед новонароджених пілотної групи при оптимізованій тактиці ІТ виживаємість склала 99% (65/66), а при традиційній – 86% (38/44). Розрахунок необхідної вибірки поточного дослідження провели за формулою [53]:

$$N = (2p_{1-2}(1 - p_{1-2}) (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2) / (p_1 - p_2)^2, \quad (2.1)$$

де N – об'єм вибірки; p_1 – доля тих, що вижили, при оптимізованій ІТ; p_2 – доля тих, що вижили, при традиційній ІТ; p_{1-2} – середня арифметична долей тих, що вижили, при оптимізованій і традиційній ІТ; Z_{α} і Z_{β} – критичне значення нормального розподілу для рівня значимості і потужності критерію відповідно (табличні значення). Відповідно до рекомендацій [21] Z_{α} і Z_{β} - були встановлені на рівні 0,01 та 0,85 відповідно, а також була врахована поправка на вибування. Таким чином, вибірка пацієнтів для аналітичного дослідження склала 146 осіб.

Для досягнення зазначеної кількості випадків у групі дослідження додатково було обстежено 36 пацієнтів із СГІН, які досліджувались проспективно. Необхідність включення цих пацієнтів було обумовлено ще й тим, що при ретроспективному аналізі матеріалів пілотної групи були відсутні чи наявні в недостатній кількості дані щодо окремих клінічних патернів СГІН (обвід живота, ВЧТ, АПТ), результатів лабораторних (ІЛ-1, 6, 10, І-FABP),

інструментальних (ФЕГ) досліджень і мікробіологічних досліджень кишкової флори, визначення яких було необхідно для вирішення завдань поточного дослідження. Таким чином, дослідження набуло характеру обсерваційного аналітичного двоспрямованого когортного дослідження, а група дослідження була сформована із 146 новонароджених із СГІН, з яких 82 була призначена оптимізована тактику ІТ, а 64 – традиційна.

Під традиційною тактикою ІТ розуміли організацію підтримку і корекцію метаболічних, органних і системних функцій життєзабезпечення у новонароджених без терапії із імовірним впливом на перебіг СГІН; під оптимізованою тактикою ІТ розуміли додаткове призначення новонародженим із СГІН протягом 5 днів відповідно інструкцій виробників полііонного розчину, який містить меглюміну натрію сукцинату в концентрації 15 г/л в дозі 5 мл/кг/добу (РЕАМБЕРИН®; виробник: ТОВ "Науково-технологічна фармацевтична фірма "ПОЛІСАН", Російська Федерація; реєстраційне посвідчення: UA/0530/01/01; термін дії реєстраційного посвідчення: з 27.11.2013 р. по 27.11.2018 р.) та пробіотику з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій: не менше $4,5 \times 10^6$ колонієутворюючих одиниць (КУО) *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), не менше $3,0 \times 10^6$ КУО *Bifidobacterium infantis*, не менше $4,5 \times 10^6$ КУО *Enterococcus faecium* в дозі вміст 1 капсули тричі на добу (ЛІНЕКС®; виробник: Лек Фармацевтична компанія, Словенія; реєстраційне посвідчення: UA/14267/01/01; термін дії реєстраційного посвідчення: з 12.03.2015 р. по 12.03.2020 р.).

Крім того, для наглядності змін в стінці слизової оболонки кишечника у новонароджених із СГІН був проведений описовий аналіз архівних мікропрепаратів, що представляло собою обсерваційне описове дослідження. Використання описових і аналітичних методик класифікує дане дослідження як комбіноване.

Структура дослідження вимагала використання клінічних, лабораторних, інструментальних методів обстеження пацієнтів на різних рівнях біологічної організації, а саме:

1. На біохімічному рівні – аналіз клітинного енергозабезпечення за вмістом МК, ПВК, активністю СДГ; аналіз вмісту ІЛ-1, 6, 10, визначення тканинно-специфічного маркера ураження слизової оболонки ШКТ - I-FABP;
2. На клітинному рівні – аналіз експресії CD4, CD8CD95, IPI;
3. На тканинному рівні – аналіз морфологічних змін у тканинах ШКТ, методом світлової мікроскопії;
4. На органному і системному рівнях – клінічні ознаки СГІН (оцінка ЗШЄ, частоти випорожнень, динаміка обводу живота, ВЧТ, АПТ, ступінь ІАГ, ступінь СГІН); аналіз показників ФЕГ (базова (Ab), стимульована (As) амплітуди, базова (Fb), стимульована (Fs) частоти); характеристика мікробіоценозу кишечника та кількісні показники його складу (ББ, лактобактерії (ЛБ), їх співвідношення);
5. На організменному рівні – тяжкість стану за шкалою NTISS;
6. На популяційному рівні – визначення медико-соціальних показників оцінки ефективності оптимізованої тактики ІТ (потреби в прокінетиках, тривалість перебування на ліжку ІТ, виживаємість).

М'якими кінцевими точками дослідження були визначені:

- відсутність потреби в використанні прокінетиків;
- тривалість перебування на ліжку ІТ.

Жорсткими кінцевими точками дослідження були визначені:

- відсутність КЗ СГІН, що відповідає редукції клінічних проявів цього синдрому до рівня не вище ніж СГІН І ступеня за шкалою WGAP ESICM;
- оцінка 5% прогнозованої летальності, що відповідає тяжкості стану за шкалою NTISS не вище 19 балів [104];
- оцінка виживаємісті.

Ефективність оптимізованої тактики ІТ вважалась доведеною при досягненні принаймні однієї жорсткої кінцевої точки дослідження.

2.2 Методи клінічних і медико-соціальних досліджень.

В роботі були використана інформація медичних карт стаціонарного хворого (форми первинної облікової документації 003/о) та результати лабораторних досліджень новонароджених, які перебували на лікуванні у ВАІТ комунальних підприємств «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради», «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», перинатальний центр «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», дані отримані під час рутинного і спеціального клінічного, лабораторного, інструментального обстеження, морфологічного дослідження тканин померлих новонароджених, опис яких наведений нижче. Для реєстрації паспортних відомостей та отриманих даних клінічних і параклінічних досліджень використовували спеціально розроблену карту “Результати клінічних, лабораторних досліджень та дані з історії хвороби пацієнта ВІТ, що використані для проведення дослідження”.

При клінічному дослідженні визначали ЗШЄ, частоту випорожнень, динаміку обводу живота, ВЧТ, АПТ, ступені ІАГ та СГІН, тяжкість стану за шкалою NTISS.

ЗШЄ визначалась сумарно протягом доби як кількість шлункового вмісту (мл/добу), отриманого аспіраційно шприцем через шлунковий зонд перед початком кожного наступного введення шлункового об'єму, але не рідше, ніж 1 раз на 3 години, або шляхом стоку із шлунку через постійно встановлений шлунковий зонд.

Частота випорожнень визначалась сумарно протягом доби (разів/добу) за фактом реєстрації дефекації при проведенні поточних гігієнічних процедур. За фізіологічні значення частоти дефекації приймали 4 рази/добу [93].

Динаміку обводу живота (см) визначалась різницею обводу живота на початку і наприкінці спостереження. Вимірювання проводили на рівні пупочного кільця в спокої в положенні на спині в фазі видиху [184]. За замовчанням позитивною клінічною динамікою вважали зменшення його обсягу.

ВЧТ вимірювали за такою методикою [42, 109]: в положенні на спині проводили катетеризацію сечового міхура стерильним сечовим катетером і спорожнювали сечовий міхур; після цього через катетер вводили в порожнину сечового міхура стерильний 0,9% розчин хлориду натрію з розрахунку 1 мл/кг маси тіла пацієнта; величину ВЧТ реєстрували градуйованим скляним капіляром, який під'єднували до катетеру, беручи за нульову відмітку верхній край лобкового симфізу; реєстрацію проводили в спокої, на видиху; по закінченні процедури міхур повторно спорожнювали. Величини ВЧТ, отримані в см вод.ст. переводили у мм рт.ст. множенням на коефіцієнт 0,73.

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої асоціації з визначення компартмент-синдрому з поправками для дитячого віку [33, 218] за фізіологічні значення ВЧТ приймали 7 мм рт.ст. Ступінь ІАГ визначали за такими критеріями:

- I ст. – 10-12 мм рт.ст.;
- II ст. – 13-15 мм рт.ст.;
- III ст. – 16-18 мм рт.ст.;
- IV ст. – більше 18 мм рт.ст.

Середній артеріальний тиск визначали одночасно з ВЧТ неінвазивним методом за допомогою монітору з неонатальною манжетою Colin VP-10. За фізіологічні значення показника, який досліджувався приймали показники, які дорівнювали гестаційному віку конкретного пацієнта [55].

АПТ вираховували як різницю між середнім артеріальним тиском і ВЧТ [175].

Діагностику СГІН встановлювали екстраполяцією на контингент новонароджених діагностичних принципів для даного синдрому, розроблені (WGAP ESICM) [225]:

- СГІН I ст. (РР дисфункції та порушення роботи ШКТ) – характеризується частковим порушенням функцій ШКТ, які проявляються як минущі гастроінтестинальні симптоми, пов'язані з відомою причиною;
- СГІН II ст. (шлунково-кишкова дисфункція) – характеризується неналежною функцією травлення та всмоктування в ШКТ для задоволення

потреб організму в нутрієнтах без зміни загального стану пацієнта внаслідок таких порушень;

- СІГН III ст. (шлунково-кишкова недостатність) – характеризується втратою функції ШКТ без можливості самостійного їх відновлення і покращення загального стану пацієнта;
- СІГН IV ст. (шлунково-кишкова недостатність із суттєвим впливом на функцію віддалених органів) – характеризується прогресуванням шлунково-кишкової недостатності до прямої та негайної небезпеки для життя, із формуванням СПОН та шоку.

Тяжкість стану визначали за шкалою NTISS [104].

Для оцінки ефективності оптимізованої тактики ІТ реєстрували показники, які були заявлені як кінцеві точки дослідження (див. підрозділ 2.1.)

2.3 Методи лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень.

Аналіз лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень проводився на базі комунальних підприємств «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради», «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», перинатальний центр «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», товариства з обмеженою відповідальністю «Фірма «Б.А.Т.» (м. Харків), кафедри патоморфології з секційним курсом УМСА в межах рутинної практики та правових документів про наукове і практичне співробітництво між цими організаціями.

Лабораторні дослідження включали аналіз в плазмі крові вмісту МК, ПВК, ІЛ-1, 6, 10, I-FABP, активності СДГ, експресії CD4, CD8 з розрахунком ІРІ, CD95; аналіз калу на вміст ББ, ЛБ із розрахунком їх співвідношення.

Результати лабораторних досліджень МК, ПВК, активності СДГ в плазмі крові, CD4, CD8, CD95, що зареєстровані в проаналізованій архівній

документації, були визначені спектроколориметричним методом: МК - методом Баркера-Суммерсона, ПВК - методом Умбрайта активність СДГ - тестом Севела-Товарека, CD – методом проточної цитофлюорометрії [8, 14, 19, 31, 38]. На основі отриманих результатів розраховували співвідношення МК/ПВК та CD4/CD8, відомий як ІРІ [4].

Вміст в плазмі крові ІЛ-1, 6, 10 та І-FABP визначали імуноферментним методом з використанням наборів акціонерного товариства «Вектор-Бест» (Росія) і Hycult Biotech (Сполучені Штати Америки) відповідно, згідно із інструкціями виробників. Також до аналізу результатів вмісту плазмі крові ІЛ-1 були включені результати вище наведеного архівного матеріалу, виконаних за аналогічною методикою. На основі отриманих результатів розраховували співвідношення між наведеними ІЛ.

Інструментальне дослідження включало ФЕГ за допомогою реєструючого пристрою для транскутанної діагностики порушень моторної функції кишечника у новонароджених авторської конструкції, що включає комбінацію гарнітури, звукознімального та звукозаписуючого пристроїв і відрізняється тим, що в якості звукознімального пристрою використовується неонатальний стетоскоп лійкоподібної форми із гнучкою звукопровідною трубкою [61]. Під час кожного візиту проводилась аудіофіксація шумів кишечника впродовж 1хв. за 10 хвилин до ентерального навантаження та через 10 хвилин після нього. Ентеральним навантаженням вважали введення в шлунок грудного молока, харчової чи глюкозо-електролітної сумішей в об'ємі не менше 5 мл.

Мікробіологічне дослідження проводилось класичним бактеріологічним методом кількісного дослідження мікробіоти кишечника з видовою ідентифікацією патогенних та умовно-патогенних, мікроорганізмів [8].

Морфологічне дослідження включало аналіз архівного гістологічного матеріалу стінки тонкої кишки 7 новонароджених із СГІН, померлих на етапі ІТ, результати якого були запротокольовані по кожному випадку. Архівний патологоанатомічний матеріал консервований у парафіні після фіксації у 10% розчині формаліну, видалення його надлишків і зневоднення піддавали мікротомії

з подальшим фарбуванням гематоксилін-еозіном. Проводили констатацію морфологічних змін в тканинах, які досліджувались [28]. Для візуалізації препаратів використовували прямий світловий мікроскоп Olympus C 3040-ADU (Olympus, Японія).

2.4 Методи статистичних досліджень.

Кількість оціночних параметрів, включених до статистичного опрацювання на різних етапах дослідження, наведена в Додатку В. Кількість досліджень при проведенні етапу ретроспективного аналізу не залежала від дослідників, тому пацієнти групи дослідження не мали 100% охоплення за всіма оціночними параметрами, що є особливістю когортних, особливо – ретроспективних досліджень [60].

Статистична обробка результатів проводилась з використанням пакету комп'ютерних програм Microsoft Office Excel та Statistica 6,0. (Trial version). Вибір методів статистичної обробки і представлення її результатів ґрунтувався на рекомендаціях щодо ведення, звітування, редагування та публікації наукових робіт у медичних журналах Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors) в редакції 2019 року та сучасних поглядах щодо представлення статистичного матеріалу в медико-біологічних дослідженнях [9, 43, 44, 45, 54, 148].

Використовували описові і аналітичні методи непараметричної статистики, вільної від розподілу. При визначенні значимої різниці між групами, мінімальним рівнем безпомилкового прогнозу вважали значення «0,95» і, відповідно, рівнем імовірності помилки (p) значення « $\geq 0,05$ ». Для коректного наведення значень різної розмірності чи шкальної оцінки вводили критерій стандартизованої оцінки (z).

При описанні абсолютних величин використовували кількість випадків (n), об'єм вибірки (N), медіану (Me) з кватильним розмахом ($50L$; $50U$), відносних – відсотки % з відношенням кількості випадків відносно вибірки (n/N).

Перевірка нульової гіпотези здійснювали обчисленням:

- для порівняння групової ознаки із заданим контрольним значенням – одновибірковим критерієм знаків (G) із представленням результатів у вигляді « G ; z ; p »;
- для порівняння групової ознаки із її динамічними змінами – двовибірковим критерієм знаків із представленням результатів у вигляді « G ; z ; p »;
- для кількісних значень в двох групах, які досліджувались - критерію Манна-Уїтні (U) із представленням результатів у вигляді « U ; z ; p »;
- для якісних значень в двох групах, які досліджувались - критерію відповідності Пірсона (χ^2) із представленням результатів у вигляді « χ^2 ; p ».

Для представлення взаємних зв'язків між явищами в групі дослідження використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R) із представленням результатів у вигляді « R ; p »; при екстраполяції результатів дослідження в популяції для оцінки медико-соціальної ефективності оптимізованої тактики ІТ – відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (95%CI).

При наведені числових значень проводили округлення дійсних чисел до третього регістру за винятком значення p , яке представляли до четвертого регістру включно. В разі наявності в останньому числовому регістрі нульового значення, його ігнорували при запису. При представленні відносних значень у %, проводили їх округлення до цілих чисел.

Висновки до розділу 2.

1. Організація дослідження в групі новонароджених із СГІН, які потребують ІТ, виконана на основі попередньо розробленої структури, дизайну, представляло собою комбіноване обсерваційне дослідження і

передбачало два етапи: I етап - визначення клінічних проявів, патогенетичних ланок і системних наслідків формування цього синдрому (обсерваційне аналітичного дослідження «випадок-контроль») та характеристикою морфологічних змін кишкової стінки (обсерваційне описове дослідження); II етап - обґрунтування оптимізації тактики ІТ СГІН та оцінка її ефективності (обсерваційне аналітичного двоспрямоване когортне дослідження);

2. Безпосереднє виконання дослідження ґрунтувалось на отриманих результатах клініко-параклінічних обстежень новонароджених із СГІН, які потребують ІТ, що відображали стан різних рівнів біологічної організації: біохімічний, клітинний, тканинний, органний, системний, організаційний, популяційний;
3. Для коректної організації дослідження були розроблені критерії включення та виключення пацієнтів;
4. Вибір і представлення результатів статистичної обробки даних ґрунтувався на сучасних науково-практичних рекомендаціях і включав описові і аналітичні методи непараметричної статистики, вільної від розподілу.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях [Додаток А: 1-7, 9, 20, 21].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ГРУПИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Аналіз відповідності групи дослідження його критеріям

В дисертаційному дослідженні було проаналізовано 146 клінічних випадків пацієнтів, які перебували в ВІТ.

Середні значення постнатального віку пацієнтів групи дослідження складала 1 (1; 4) доба. 100% (146/146) пацієнтів відповідали критерію включення за віком до 28 діб.

Також 100% (146/146) пацієнтів, які ввійшли в групу дослідження на етапі скринінгу були стратифіковані за критерієм включення по наявності СГІН. Розподіл пацієнтів групи дослідження за ступенем СГІН на початку дослідження наведені на рис. 3.1.

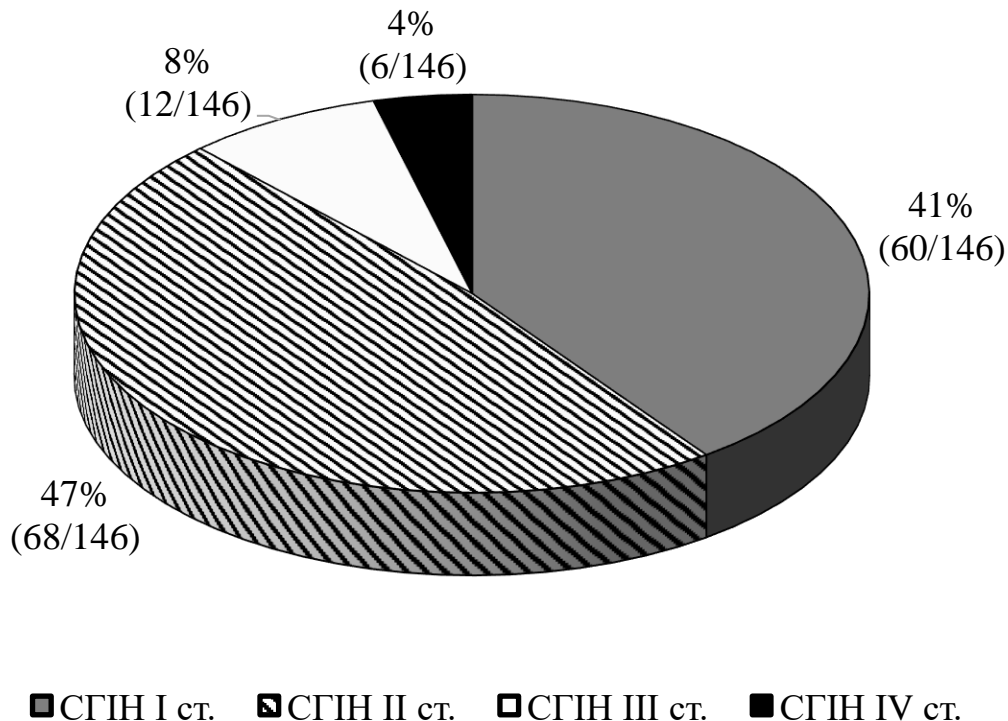


Рис 3.1. Розподіл пацієнтів групи дослідження за ступенем СГІН на початку дослідження.

Як демонструють дані рис. 3.1., в групі дослідження перше за частотою реєстрації місце займав СГІН ІІ ст., друге місце – І ст., третє – ІІІ ст., четверте – ІV ст. При співставленні класифікації СГІН за WGAP ESICM із визначенням цього синдрому за ESPEN, в процесі роботи виникла доцільність проаналізувати перебіг цього синдрому, розподіливши пацієнтів групи дослідження на таких, що мали РР СГІН (що відповідало СГІН І ст. за WGAP ESICM) та КЗ СГІН (що відповідало СГІН ІІ-ІV ст. за WGAP ESICM). На початку спостереження РР СГІН був виявлений у 41% (60/146) новонароджених, а КЗ СГІН – у 59% (86/146) новонароджених групи дослідження.

Таким чином, 100% (146/146) пацієнтів групи дослідження мали СГІН, що було визначено, як один із критеріїв включення.

Розподіл пацієнтів за нозологічними формами представлений на рис. 3.2.

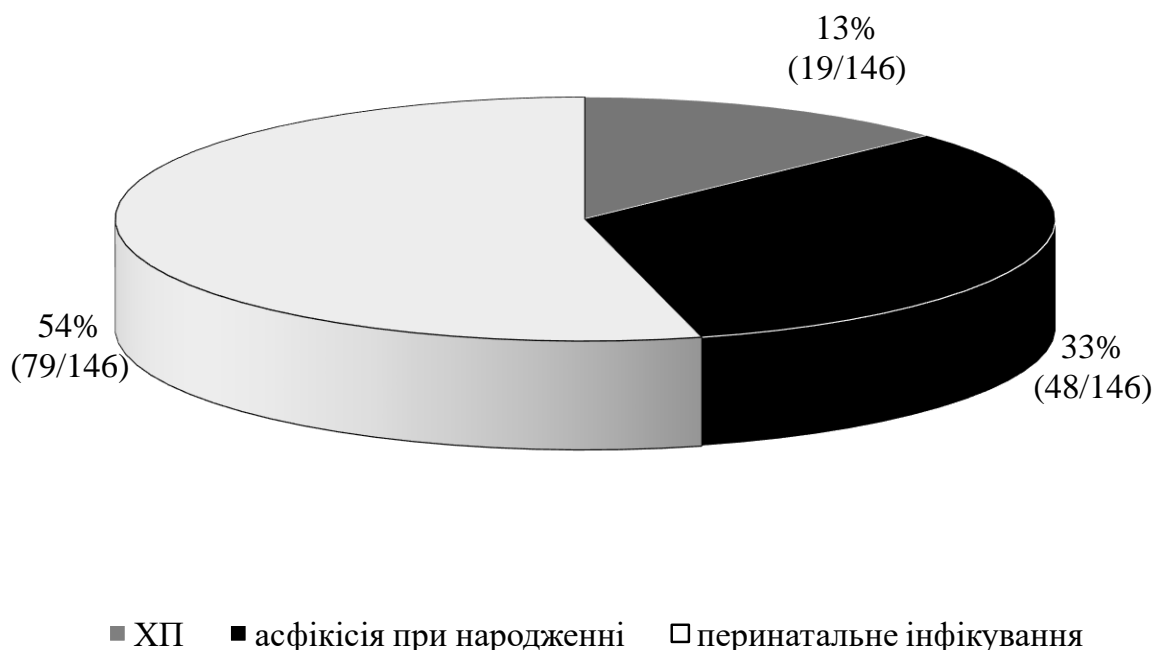


Рис.3.2. Розподіл пацієнтів групи дослідження за нозологічними формами

Як демонструють дані рис. 3.2, пацієнтів з вродженими аномаліями розвитку, які потребували хірургічної корекції було значно менше, ніж пацієнтів соматичного профілю, частка яких разом становила 87% (127/146) осіб, але

кількість випадків була достатньою для організації статистичного аналізу залежно від виду нозології.

Оцінка тяжкості стану за шкалою NTISS на початку дослідження продемонструвала середнє значення в 19 (16; 22) бали. За цією шкалою оцінка нижче 10 балів демонструє низький рівень ризику смерті, відповідно при оцінці від 10 балів його імовірність зростає, що свідчить про тяжкість стану пацієнта [17]. В групі дослідження лише 3% (4/146) пацієнтів на початку дослідження мали оцінку за шкалою NTISS нижче 10 балів, але вони потребували штучного протезування окремих функцій життєзабезпечення, як, наприклад, пролонгованої штучної вентиляції легень. Таким чином, пацієнти групи дослідження відповідали критерію включення щодо потреби в ІТ.

Гемодинамічні порушення, обумовлені вродженими вадами розвитку серцево-судинної системи могли відобразитись на результатах оцінки гастроінтестинальної перфузії і ВЧТ. Всім новонародженим, які увійшли до групи дослідження, рутинно проводилась оцінка гемодинамічних показників з використанням ехокардіоскопії, в т.ч., за потребою - в динаміці і з консультацією дитячого кардіолога, що в 100% (146/146) випадків дозволило уникнути критерію виключення щодо наявності гемодинамічно значимих вад серцево-судинної системи.

Зважаючи на вікові особливості пацієнтів групи дослідження, анамнестично встановити факти індивідуальної непереносимості препаратів, які застосовувались в дослідженні не було можливим. Протягом дослідження проявів такої індивідуальної непереносимості встановлено не було. Зважаючи на таке протипоказання, як «Черепно-мозкова травма», яке зазначене в офіційній інструкції препарату, який містить меглюміну натрію сукцинату, як аналог цього діагнозу у новонароджених розглядалась нозологічна форма МКХ-Х «Набряк мозку при пологовій травмі» (P.11.0). Новонароджені з такою патологією до дослідження не включались.

Протипоказанням до призначення цього ж препарату відповідно до офіційної інструкції була наявність виражених порушень функцій нирок. Для їх

верифікації використовували рекомендації з діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених [237]. Пацієнти з такими симптомами до дослідження не включались.

Протягом дослідження не було зафіксовано будь-яких умов або обставин, які могли б поставити під загрозу безпеку суб'єкта або якість даних дослідження. В жодному випадку бажання законних представників пацієнта припинити його участь на будь-якому етапі дослідження виражено ними не було.

Таким чином, всі пацієнти групи дослідження відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення.

3.2 Клініко-епідеміологічна характеристика групи дослідження

Середнє значення порядку вагітності, від якої народились пацієнти групи дослідження, складало 2 (1; 3). Розподіл пацієнтів за порядковим номером останньої вагітності їх матері наведена на рис. 3.3.

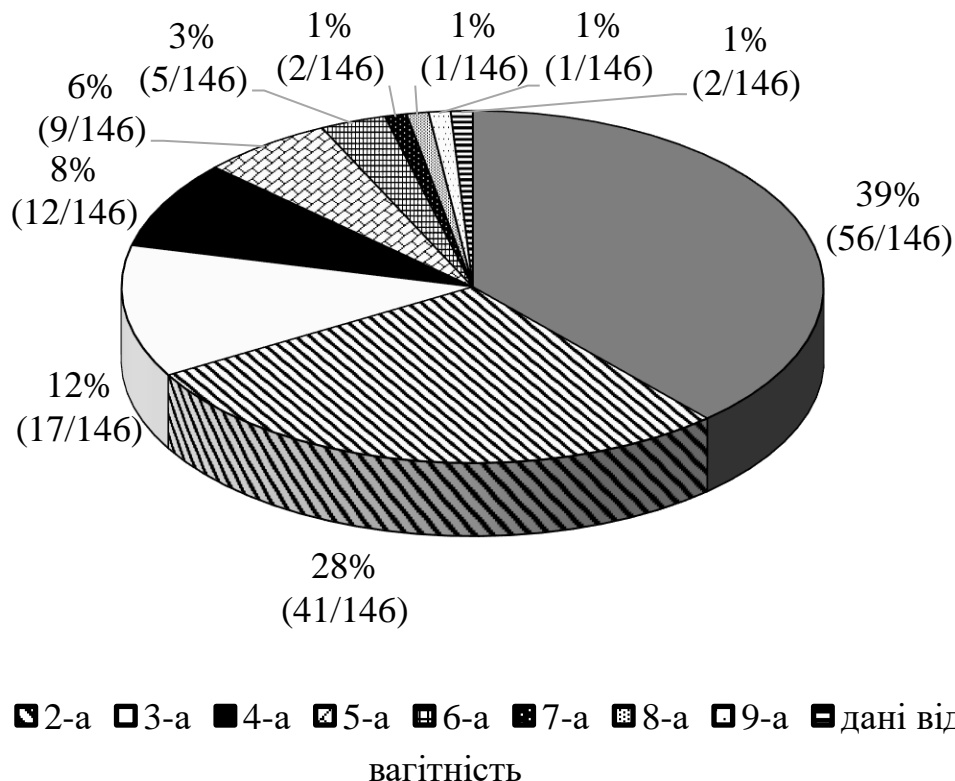


Рис 3.3. Розподіл пацієнтів групи дослідження за порядковим номером останньої вагітності їх матері.

Як демонструють дані рис. 3.3., пацієнти групи досліджень народжувались переважно від першої і другої вагітностей; випадки чисельних вагітностей були поодинокі. У двох випадках порядковий номер останньої вагітності встановити не вдалось.

Середнє значення даних пологів в групі дослідження, складало 2 (1; 2). Розподіл пацієнтів за порядковим номером даних пологів наведено на рис. 3.4.

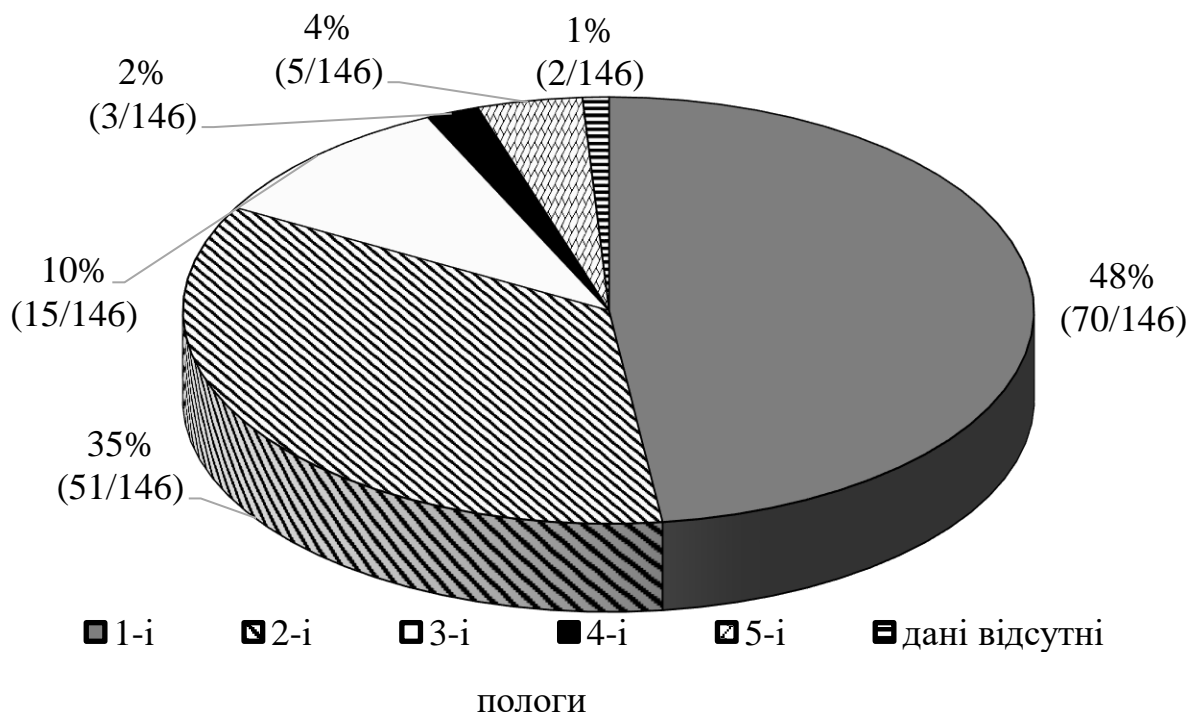


Рис 3.4. Розподіл пацієнтів групи дослідження за порядковим номером даних пологів.

Як демонструють дані рис. 3.4, пацієнти групи досліджень народжувались переважно від перших і других пологів. В двох випадках порядковий номер даних пологів встановити не вдалось.

В групі дослідження середнє значення терміну гестації склало 37 (33; 40) тижнів. Розподіл пацієнтів групи дослідження за терміном гестації наведено на рис. 3.5.

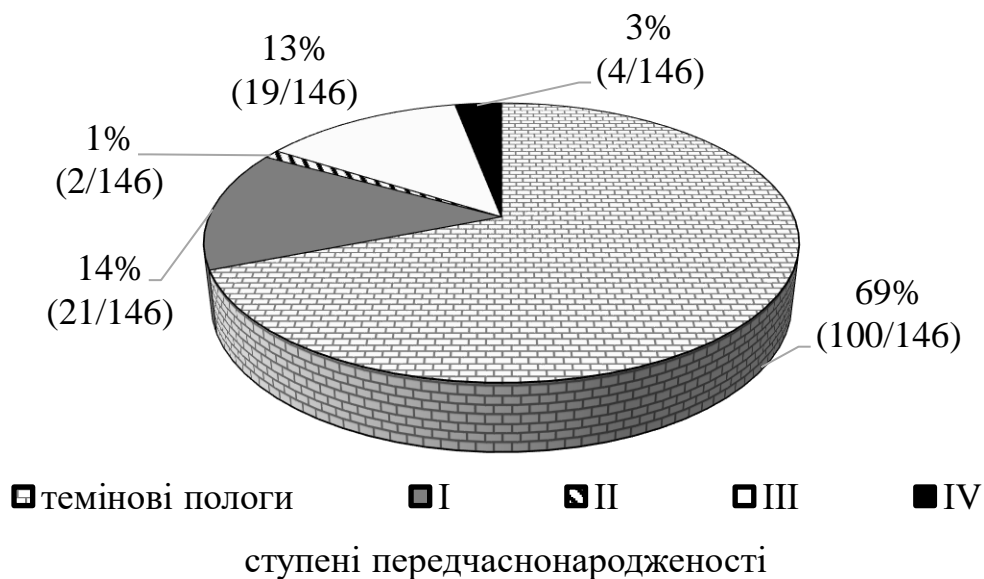


Рис. 3.5. Розподіл пацієнтів групи дослідження за терміном гестації.

Дані рис. 3.5. демонструють переважання в групі дослідження новонароджених, які народились від термінових пологів, хоча також значними є частки дітей, які народились із I та III ст. передчасного народження. Найбільш низькою є частка дітей із II ст. передчасного народження.

Природно з цим пов'язаний розподіл дітей за масою тіла при народженні (рис. 3.6).

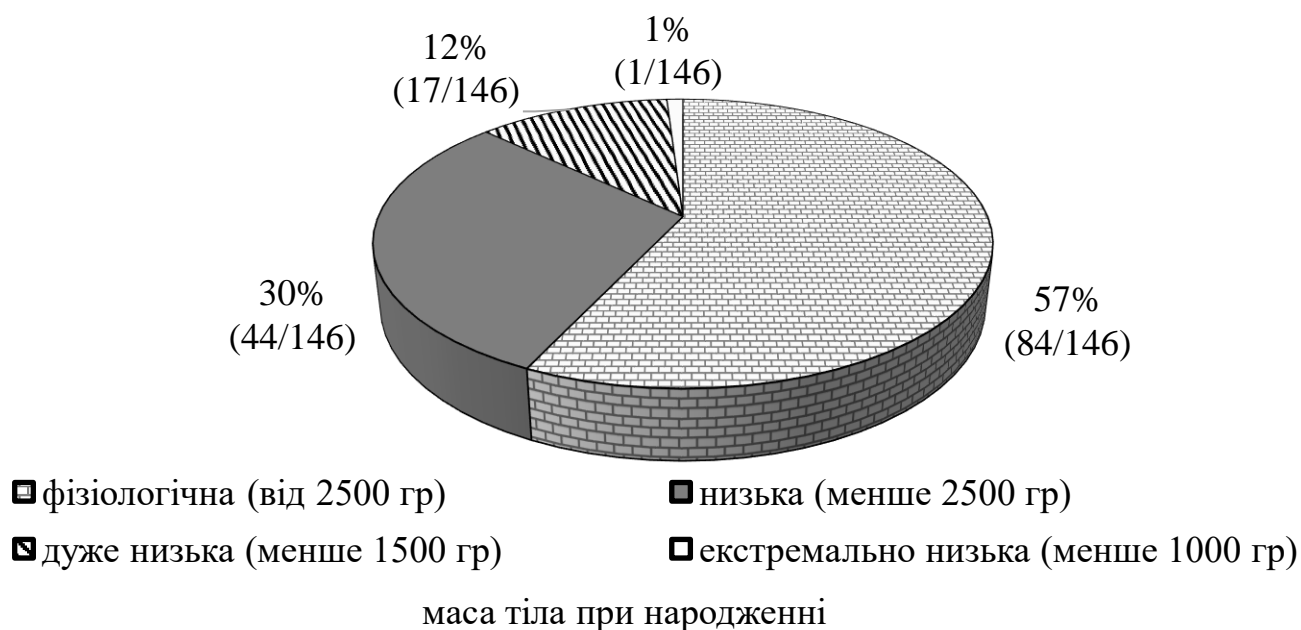


Рис. 3.6. Розподіл пацієнтів групи дослідження за масою тіла при народженні.

Як демонструють дані рис. 3.6, в групі дослідження переважали діти з фізіологічною масою тіла при народженні. Значною була частка дітей із низькою, а ще менше – із дуже низькою масою тіла. В групі відмічений поодинокий випадок народження дитини з екстремально низькою масою тіла. Середній показник маси тіла при народженні в групі дослідження становив 2700 (1970; 3400) гр.

Оцінка новонароджених групи дослідження за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя наведена в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Оцінка новонароджених групи дослідження за шкалою Апгар
на 1-й та 5-й хвилини життя**

Оцінка за шкалою Апгар	Бали, Me (50L; 50U)	Відсутня асфіксія (від 7 балів), % (n/N)	Помірна асфіксія (4-7 балів), % (n/N)	Тяжка асфіксія (менше 4 балів), % (n/N)
На 1-й хвилині життя	6 (4; 7)	47 (69/146)	35 (51/146)	18 (26/146)
На 5-й хвилині життя	7 (6; 8)	54 (92/146)	30 (45/146)	6 (9/146)

Дані табл. 3.1. демонструють, що в групі дослідження переважали діти, які народилися без асфіксії при народженні, чи з її помірною вираженістю. Однак, вважається, що оцінка за шкалою Апгар відображає не скільки вираженість асфіксії при народженні, скільки потребу в реанімаційних заходах в пологовій залі та їх ефективність [76]. Зважаючи на це, дані табл. 3.1. можна трактувати як такі, що свідчать про необхідність проведення реанімаційних заходів у пацієнтів групи дослідження в пологовій залі, а відтак, є додатковим свідченням тяжкості їх стану і потреби в подальшій ІТ.

3.3 Характеристика організації інтенсивної терапії в групі дослідження

Об'єм і характер ІТ визначався тяжкістю стану хворого і параметрами, які відображали рівень збереженості його вітальних функцій, що динамічно змінювались. Стратегія ІТ базувалась на діючих протоколах МОЗ України [34, 35, 36].

Пацієнтам із СП (наслідками асфіксії при народженні та перинатальним інфікуванням) призначали емпіричну антибактеріальну терапію відразу від народження, не чекаючи отримання результатів додаткових клініко-лабораторних обстежень. Після виділення збудника і визначення його чутливості до антибіотиків, подальше лікування ґрунтувалося на результатах цих досліджень. Необхідність в проведенні інфузійної терапії визначалася загальним станом дитини та перебігом захворювання. Необхідний об'єм, склад розчинів для інфузії та швидкість їх введення призначалися відповідно до стану дитини, водно-сольового стану, її віку та обсягу ентерального харчування. Рішення про початок ентерального харчування приймали в залежності від динаміки клінічного стану дитини. У разі неможливості ентерального харчування, забезпечували відповідне парентеральне. У разі наявності клінічних ознак дихальних розладів, призначалася дихальна підтримка згідно «Клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами» [35].

Пацієнтам хірургічного профілю об'єм інфузійної терапії визначався загальним станом дитини та перебігом захворювання. Необхідний об'єм, склад розчинів для інфузії та швидкість їх введення призначалися відповідно до стану дитини, водно-сольового стану, її віку та обсягу ентерального харчування. Рішення про початок ентерального харчування приймалось в залежності від динаміки клінічного стану дитини. У разі неможливості ентерального харчування, забезпечувалось відповідне парентеральне. У ранньому післяопераційному періоді проводилась примусова штучна вентиляція легень, синхронізація з

апаратом забезпечувалась медикаментозною седацією. У подальшому поступово проводилось відлучення від апарату відповідно діючим медико-технологічним документам [35]. Антибактеріальна терапія призначалась емпірично, а в подальшому з орієнтацією на виділену бактеріологічну флору та визначену чутливість до антибіотиків. З метою зменшення явищ післяопераційної кровотечі застосовувалась гемостатична терапія.

Симптоматична терапія проводилась пацієнтам усіх груп залежно від необхідності.

Виходячи з можливих впливів організації ІТ на результати дослідження, був проведений аналіз об'єму і характеру основних складових ІТ в групі дослідження, в т.ч. – залежно від клінічної значимості СГІН, провідної патології і характеру ІТ (табл. 3.2).

Об'єм і характер основних складових ІТ пацієнтів групи дослідження, наведений в табл. 3.2, опосередковано підтверджує тяжкість стану новонароджених групи досліджень і свідчать про відсутність суттєвих розбіжностей при організації ІТ в основній групі і групі дослідження. Проте, слід відмітити статистично значиму різницю в частоті використання симпатоміметиків і плазмотрансфузій. Використання цих методів ІТ було вищим у пацієнтів з КЗ СГІН і з ХП, що природно пояснюється наявністю у пацієнтів із ХП СГІН переважно III-IV класу СГІН, що, з одного боку, вимагало включення цих же пацієнтів до групи КЗ СГІН, а з іншого, випереджало дані щодо участі СГІН у формуванні тяжкості стану пацієнтів, наведені в результатах досліджень, які наведені далі.

Об'єм і характер основних складових ІТ в групі дослідження

Параметр	Характеристика групи дослідження, % (n/N)									
	в цілому	залежно від клінічної значимості СГІН			залежно від основної патологій			залежно від тактики ІТ		
		РР СГІН	КЗ СГІН	χ^2 ; р	СП	ХП	χ^2 ; р	основна група	група порівняння	χ^2 ; р
Киснево-респіраторна підтримка	84 (122/146)	13 (50/60)	84 (72/86)	0; 0,95	82 (104/127)	94 (18/19)	1,9; 0,159	82 (68/82)	84 (54/64)	0,05; 0,815
Киснева маска	23 (33/146)	22 (13/60)	23 (20/86)	0,05; 0,821	22 (29/127)	21 (4/19)	0,03; 0,863	22 (9/82)	42 (10/64)	0,05; 0,843
Спонтанне дихання з постійним позитивним тиском в дихальних шляхах	18 (26/146)	15 (9/60)	20 (17/86)	0,06; 0,8	18 (23/127)	16 (3/19)	0,06; 0,805	13 (11/82)	10 (15/64)	0,37; 0,055
Штучна вентиляція легень	43 (63/146)	47 (28/60)	41 (35/86)	0,51; 0,474	40 (51/127)	63 (12/19)	3,56; 0,059	48 (39/82)	38 (24/64)	0,48; 0,223
Препарати симпатоміметичним вазопресорним ефектами	38 (55/146)	15 (9/60)	53 (46/86)	22,3; <0,001	28 (36/127)	84 (16/19)	22,5; <0,001	35 (29/82)	41 (26/64)	0,42; 0,515

Глюкокортикостероїди	10 (14/146)	10 (6/60)	9 (8/86)	0,02; 0,888	9 (12/127)	10 (2/19)	0,02; 0,882	11 (9/82)	8 (5/64)	0,41; 0,52
Колоїдні плазмозамінники	0 (0/146)	0 (0/60)	0 (0/86)	-	0 (0/127)	0 (0/19)	-	0 (0/82)	0 (0/64)	-
Плазмотрансфузія	12 (18/146)	3 (2/60)	75 (16/86)	7,63; 0,006	3 (4/127)	74 (14/19)	76; <0,01	12 (10/82)	13 (8/64)	0; 0,956
Гемотрансфузія	3 (4/146)	0 (0/60)	5 (4/86)	2,87; 0,09	2 (3/127)	5 (1/19)	0,52; 0,47	2 (2/82)	3 (2/64)	0,06; 0,801
Антибактеріальні препарати	100 (146/146)	100 (60/60)	0 (0/86)	-	0 (0/127)	0 (0/19)	-	100 (82/82)	100 (64/64)	-
Фунгіцидні препарати	60 (88/146)	73 (34/60)	51 (54/86)	0,55; 0,457	60 (76/127)	62 (12/19)	0,08; 0,783	53 (52/82)	56 (36/64)	0,77; 0,38
Седативні препарати	24 (35/146)	20 (12/60)	27 (23/86)	0,84; 0,348	23 (29/127)	32 (6/13)	0,69; 0,405	23 (19/82)	25 (16/64)	0,07; 0,797
Встановлення шлункового зонду	55 (80/146)	57 (34/60)	54 (46/86)	0,14; 0,704	52 (66/127)	73 (14/19)	3,15; 0,076	51 (42/82)	59 (38/64)	0,97; 0,326

Таким чином, за клініко-епідеміологічними характеристиками пацієнти відповідали критеріям дослідження, за нозологічними формами і характером ІТ уявляли собою діагностично-споріднену групу, за тяжкістю стану являли собою пацієнтів, які потребують ІТ, були представлені в кількості, достатній для коректного проведення статистичної обробки результатів дослідження.

1. Аналіз відповідності групи дослідження його критеріям довів, що 100% пацієнтів відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення;
2. Клініко-епідеміологічна характеристика групи дослідження свідчила, що пацієнти за нозологічними формами і характером ІТ склали діагностично-споріднену групу, за тяжкістю стану являли собою пацієнтів, які потребують організації ІТ, були представлені в кількості, достатній для коректного проведення статистичної обробки результатів дослідження;
3. Об'єм і характер основних складових ІТ обстежених новонароджених, свідчив про тяжкість стану пацієнтів і не мав значимої різниці при порівнянні груп досліджень, за винятком частоти використання симпатоміметиків і плазмотрансфузій в групах КЗ СГІН і ХП, що пояснюється тяжкістю їх стану, обумовленою, в т.ч. – і виразністю СГІН.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях [Додаток А: 1-7, 9, 20, 21].

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ ПАТЕРНІВ, ФОНОЕНТЕРОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МОТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА ПРИ СИНДРОМІ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Висловлено припущення, що у новонароджених із СГІН, які потребували ІТ, наявні патогенетично зумовлені клінічні гастроінтестинальні прояви, зміни фоноентерографічних показників та складу мікробної флори кишечника. При цьому припускалась їх взаємопов'язаність, зв'язок із іншими гастроінтестинальними, системними проявами, клінічною виразністю СГІН, провідною патологією. При аналізі результатів дослідження, залежно від клінічної значимості СГІН, проводився аналіз його клінічного класу та використовувався розподіл новонароджених групи дослідження на пацієнтів з РР СГІН, що відповідало І клінічному класу СГІН за шкалою ESICM та пацієнтів з КЗ СГІН, що відповідало II-IV клінічним класам СГІН за шкалою ESICM [225]. Також, аналізувались особливості формування СГІН залежно від провідної патології, а саме, між пацієнтами з СП та ХП. Такий принцип зберігався і в аналогічних підрозділах даної роботи при дослідженні інших характеристик.

4.1. Характеристика клінічних патернів синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених.

4.1.1. Загальна характеристика клінічних патернів синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених в групі дослідження. На початку дослідження у новонароджених із СГІН ЗШЄ була зафіксована у 23% (18/80) і жодного разу не перевищувала 50% об'єму від попереднього введення.

Частота випорожнень лише у 9% (7/80) була в фізіологічних межах. В 3% (2/80) частота дефекацій була вищою, а в 89% (71/80) – нижчою за межі норми.

Середня частота дефекацій на початку спостереження становила 1 (0; 2,5), що було значимо нижче за фізіологічні значення ($G=90,9$; $z=7,07$; $p<0,001$).

Контрольне та емпіричне середні значення ВЧТ, компонентом якого є в т.ч. – об'єм кишечника, представлені на рис. 4.1.

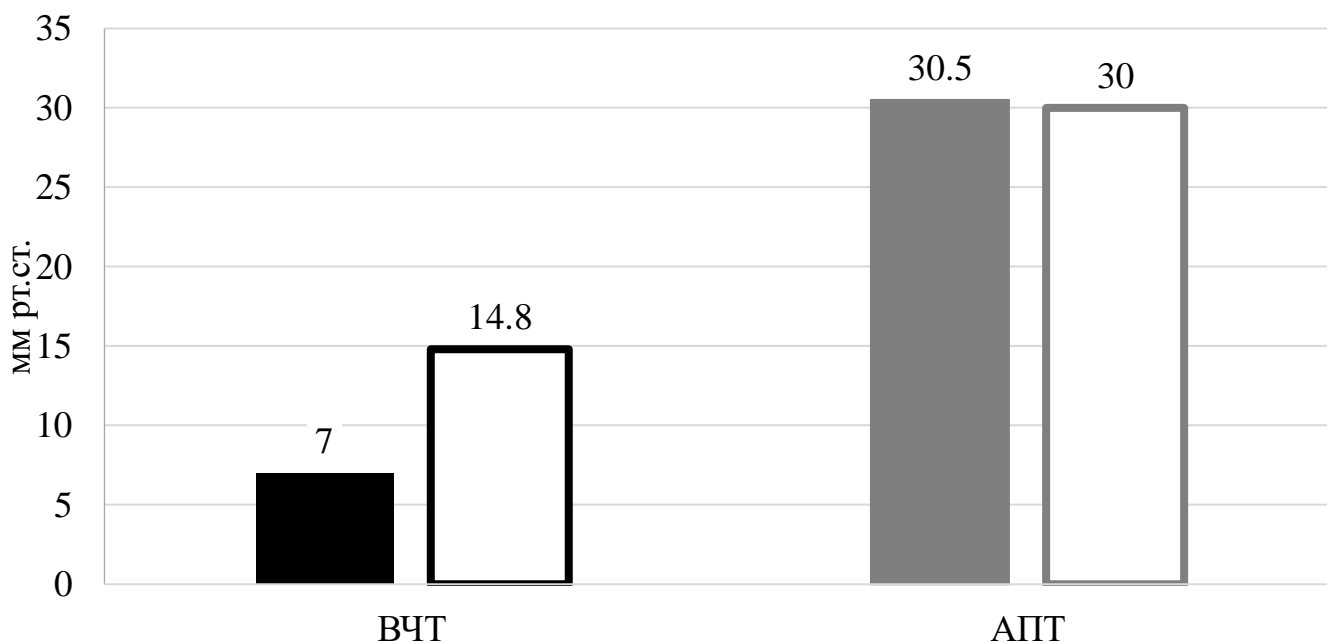


Рис. 4.1. Середні значення ВЧТ (контрольне та емпіричне), АПТ (розраховане та емпіричне) у новонароджених групи дослідження.

Як демонструє рис. 4.1, в групі дослідження рівень ВЧТ складав 14,8 (13,5; 16,9) мм рт.ст., що було вищим за контрольні показники ($G=2,78$; $z=5,5$; $p<0,001$). При цьому ВЧТ був підвищений в 97% випадків (35/36). АПТ за розрахованим показником, який складав 30,5 (26,5; 33) мм рт.ст. (при середньому артеріальному тиску 46 (43; 52) мм.рт.ст) та емпіричним показником, який складав 30 (26,4; 39,7) в групі дослідження статистично не відрізнявся ($G=38,9$; $z=1,16$; $p=0,243$).

Аналіз ВЧТ дозволив встановити частоту реєстрації різних ступенів ІАГ в групі дослідження (рис. 4.2). Як демонструє ця діаграма, ІАГ серед новонароджених групи дослідження спостерігалась в 92% випадків (33/36). При цьому не було констатовано жодного випадку ІАГ I ст. Провідну позицію в структурі ІАГ у новонароджених із СГІН займала ІАГ II ст.

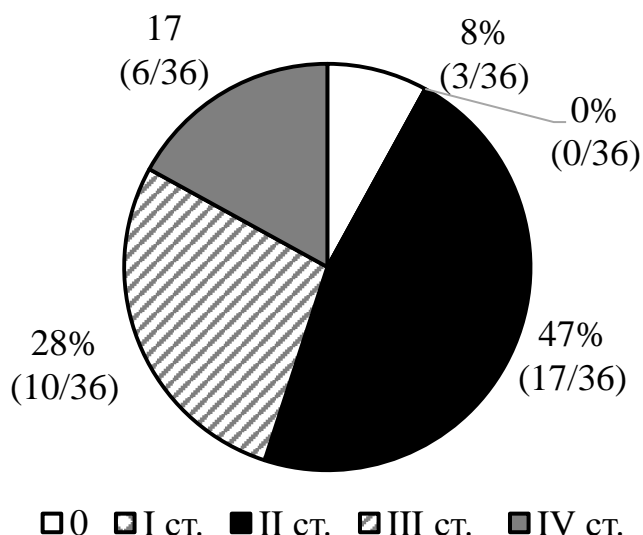


Рис. 4.2. Частота реєстрації різних ступенів ІАГ у новонароджених групи дослідження.

4.1.2. Характеристика клінічних патернів синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених залежно від його клінічної значимості. У новонароджених із РР СГІН жодного разу не спостерігалась ЗШЄ, в той час як у новонароджених із КЗ СГІН ЗШЄ була наявна у 25% (18/72) ($\chi^2=0,58$; $p=0,447$) і жодного разу не перевищувала 50% об'єму від попереднього введення.

Описові характеристики частоти випорожнень залежно від клінічної значимості СГІН наведені на рис. 4.3.

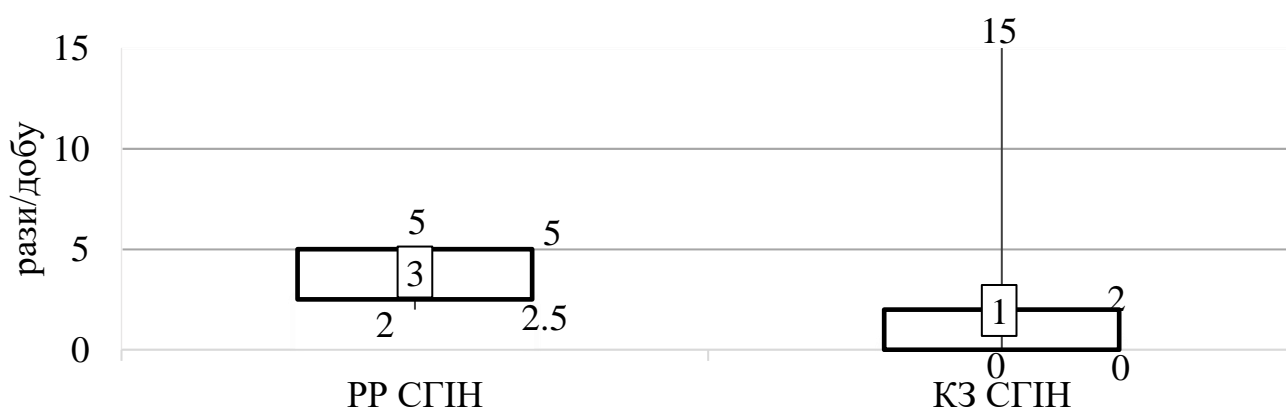


Рис. 4.3. Описові характеристики частоти випорожнень в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

Як демонструють дані рис. 4.3, при КЗ СГІН частота випорожнень була значимо меншою відносно РР СГІН ($U=81,5$; $z=3,3$; $p<0,001$).

Відносні показники відхилень кількості дефекацій в групі дослідження від фізіологічних меж залежно від клінічної значимості СГІН наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Відносні показники відхилень кількості дефекацій в групі дослідження від фізіологічних меж залежно від клінічної значимості СГІН, % (n/N)

Частота дефекацій відносно фізіологічних значень	РР СГІН	КЗ СГІН	χ^2 ; p
Нижча	25 (2/8)	96 (69/72)	36,2; <0,001
Тотожна	75 (6/8)	1 (1/72)	48,9; <0,001
Вища	0 (0/8)	3 (2/72)	0,23; <0,001

Дані табл. 4.1 свідчать про статистично значиме зниження частоти випорожнень в КЗ СГІН пацієнтів.

Описові характеристики значень ВЧТ та АПТ в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН наведені на рис. 4.4.

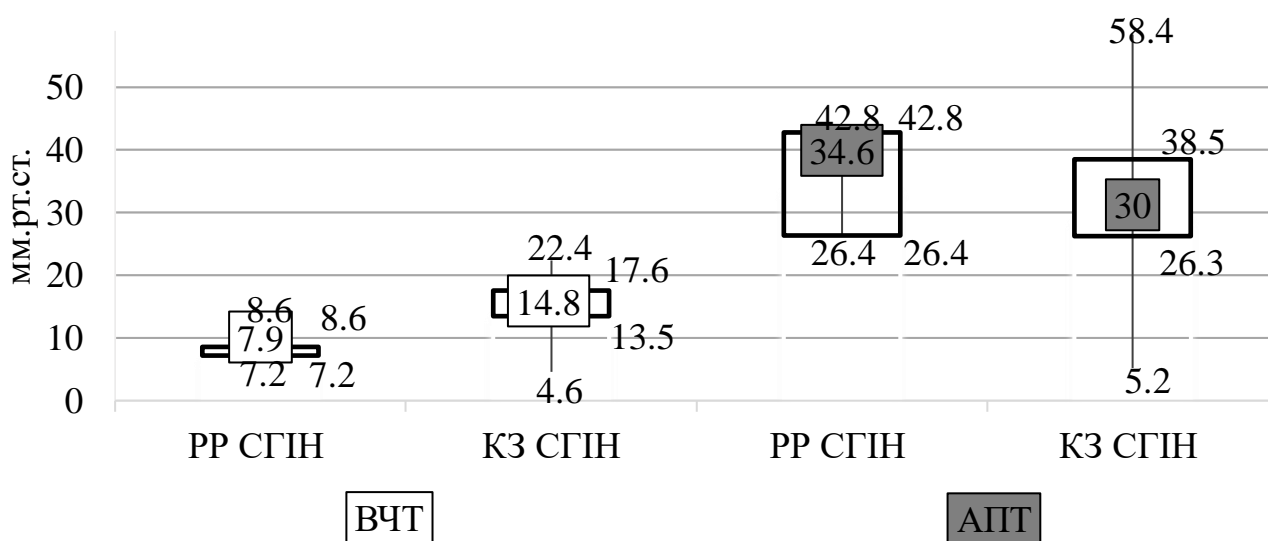


Рис. 4.4. Описові характеристики значень ВЧТ та АПТ в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

Як демонструють дані рис. 4.4, при РР СГІН, відносно КЗ СГІН значення ВЧТ були вищими, а АПТ – нижчими. При цьому показники ВЧТ статистично різнились залежно від клінічної значимості СГІН ($U=2$; $z=-2,18$; $p=0,03$), але показники АПТ такої різниці не мали ($U=29$; $z=0,31$; $p=0,756$). При РР СГІН відносно контрольних значень статистично значимої різниці в показниках ВЧТ і АПТ виявлено не було ($G=0$; $z=0,71$; $p=0,48$ та $G=50$; $z=-0,71$; $p=0,48$). При КЗ СГІН встановлене статистично значиме підвищення ВЧТ відносно контрольних значень, але значимої різниці за показником АПТ встановлено не було ($G=2,94$; $z=5,32$; $p<0,001$ та $G=38,2$; $z=1,12$; $p=0,23$).

За показником ВЧТ була визначена частота реєстрації різних ступенів ІАГ (табл. 4.2). Як демонструють її дані, відсутність ІАГ була характерна для пацієнтів із РР СГІН.

Таблиця 4.2

Частота реєстрації різних ступенів ІАГ у новонароджених групи дослідження залежно від клінічної значимості СГІН, % (n/N)

Ступінь ІАГ	РР СГІН	КЗ СГІН
0	100 (2/2)	3 (1/34)
I	0 (0/2)	0 (0/34)
II	0 (0/2)	50 (17/34)
III	0 (0/2)	29 (10/34)
IV	0 (0/2)	18 (6/34)

4.1.3. Характеристика клінічних патернів синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених залежно від характеру провідної патології. У новонароджених із соматичною патологією в 15% (9/60) спостерігалась ЗШЄ, в той час як у новонароджених із ХП ЗШЄ була наявна у 40% (8/20) ($\chi^2=5,6$; $p=0,018$).

Описові характеристики частоти випорожнень залежно від клінічної значимості СГІН наведені на рис. 4.5.

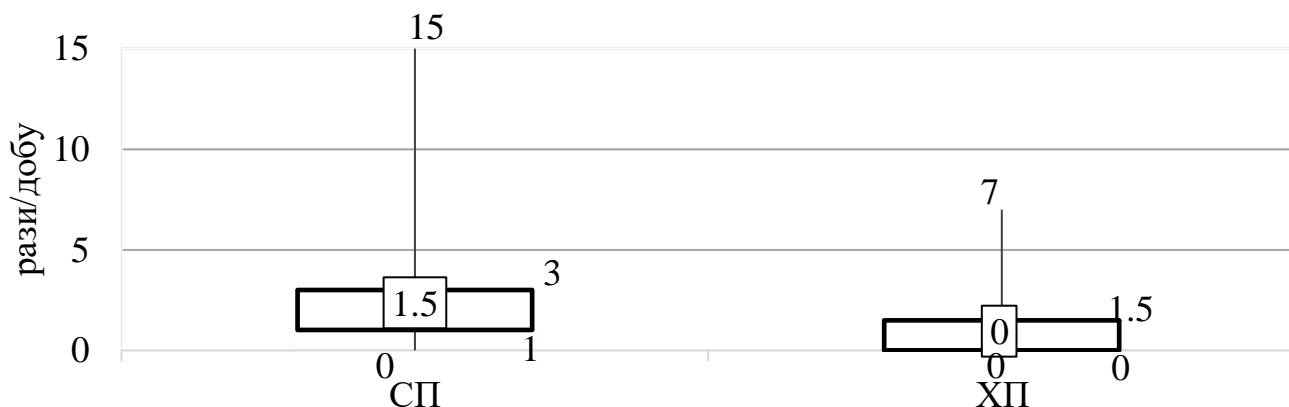


Рис. 4.5. Описові характеристики частоти випорожнень в групі дослідження залежно від характеру основної патології СГІН.

Як демонструють дані рис. 4.5, при ХП частота випорожнень була значимо меншою відносно СП ($U=349$; $z=2,6$; $p=0,009$).

Відносні показники відхилень кількості дефекацій в групі дослідження від фізіологічних меж залежно від клінічної значимості СГІН наведені в табл. 4.3. Її дані свідчать про відсутність статистично значимого зниження частоти випорожнень залежно від характеру основної патології.

Таблиця 4.3

Відносні показники відхилень кількості дефекацій в групі дослідження від фізіологічних меж залежно від клінічної значимості СГІН, % (n/N)

Частота дефекацій відносно фізіологічних значень	СП	ХП	χ^2 ; p
Нижча	86 (51/60)	90 (18/20)	0,35; 0,574
Тотожна	3 (2/60)	0 (0/20)	0,687; 0,408
Вища	13 (8/60)	10 (2/20)	0,15; 0,696

Описові характеристики значень ВЧТ та АПТ в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН наведені на рис. 4.6.

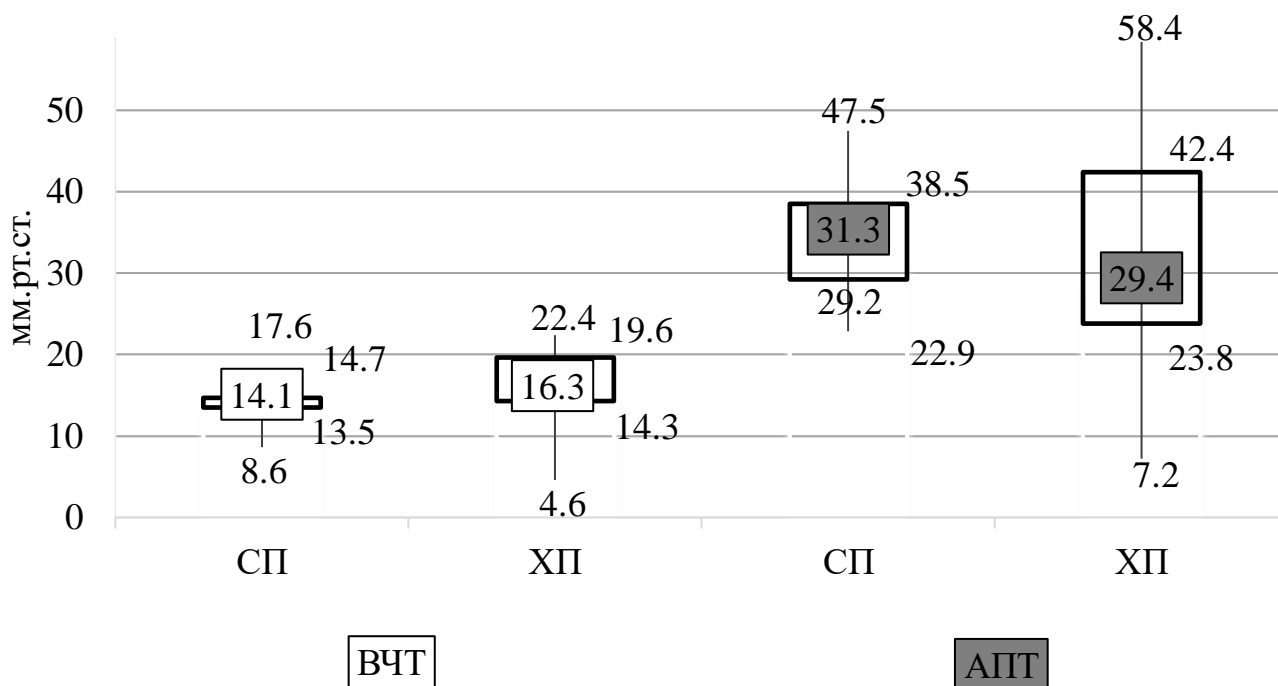


Рис. 4.6. Описові характеристики значень ВЧТ та АПТ в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

Як демонструють дані рис. 4.6, суттєвої різниці між показниками ВЧТ і АПТ залежно від характеру патології отримано не було ($U=103,5$; $z=0,72$; $p=0,06$ та $U=138,5$; $z=0,71$; $p=0,476$ відповідно).

За показником ВЧТ була визначена частота реєстрації різних ступенів ІАГ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Частота реєстрації різних ступенів ІАГ у новонароджених групи дослідження залежно від клінічної значимості СГІН, % (n/N)

Ступінь ІАГ	СП	ХП	χ^2 ; p
0	12 (2/17)	16 (3/19)	0,12; 0,727
I	0 (0/17)	0 (0/19)	-
II	76 (13/17)	21 (4/19)	11,1; <0,001
III	18 (3/17)	37 (7/19)	1,65; 0,2
IV	0 (0/17)	32 (6/19)	6,44; 0,011

Як демонструють дані табл. 4.4, для новонароджених із ХП більш характерною є ІАГ ІV ст.

Кореляційні зв'язки підтверджували вище наведені тенденції і демонстрували численні статистично значимі зв'язки клінічних патернів СГІН із клінічною значимістю СГІН, імунологічними змінами, змінами ФЕГ, кишкового мікробіоценозу, наявністю ХП і (додаток Г).

Узагальнюючи результати дослідження клінічних патернів СГІН, можна стверджувати, що серед новонароджених групи дослідження цей синдром менш ніж у чверті пацієнтів супроводжувався ЗШЄ, але, наявність останньої не залежно від обсягу свідчить про СГІН. В групі дослідження реєструється наявність ЗШЄ, переважає зниження частоти дефекацій і підвищення ВЧТ із наявністю ІАГ, що більш характерно для КЗ СГІН і ХП.

4.2 Характеристика фоноентерографічних показників моторної функції шлунково-кишкового тракту при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених.

4.2.1. Загальна характеристика результатів фоноентерографії у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності. В жодному випадку у новонароджених групи дослідження не зафіксовані показники A_b , A_s , F_b , F_s вищі за максимальну межу фізіологічних значень, що свідчило про наявність гіпомоторного варіанту СГІН. Зважаючи на це, для подальшого статистичного аналізу за контрольні показники були обрані мінімальні межі фізіологічних показників амплітуди і частоти звукових феноменів. Серед обстежених новонароджених A_b в 100% (36/36) випадків була нижчою за мінімальну межу фізіологічних значень, а A_s не досягнув цього значення в 94% (34/36) випадків. За показником F_b зниження констатоване в 50% випадків (18/36), а за показником F_s – в 44% випадків (16/36).

Контрольні та емпіричні середні значення вмісту амплітуд звукових феноменів за даними ФЕГ представлені на рис. 4.7.

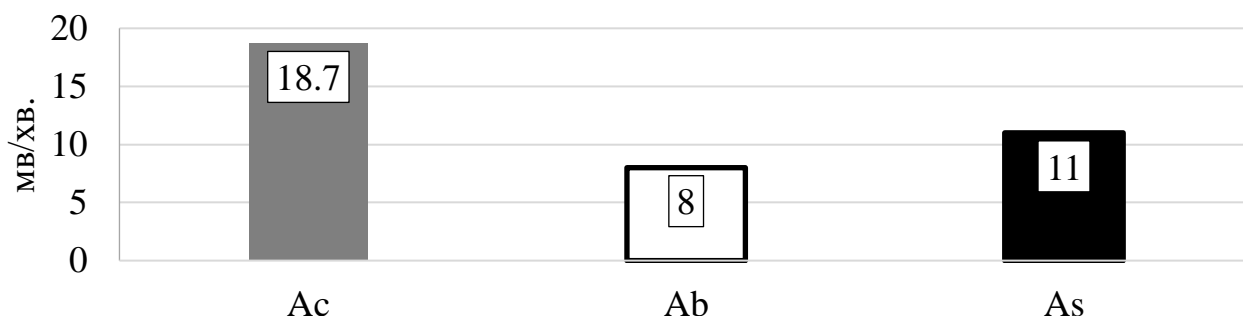


Рис. 4.7. Контрольні та емпіричні середні значення амплітуд звукових феноменів за даними ФЕГ.

Як демонструє рис. 4.7, в групі дослідження показник Ab складав 8 (4,5; 12) мВ/хв, а As – 11 (7; 15) мВ/хв, що було нижче за контрольний показник (Ac), який становив 18,7 мВ/хв ($G=100$; $z=5,83$; $p<0,001$ та $G=94,44$; $z=5,17$; $p<0,001$ відповідно).

Схожі результати були отримані і при аналізі частот звукових феноменів в групі дослідження відносно контрольних показників (рис. 4.8).

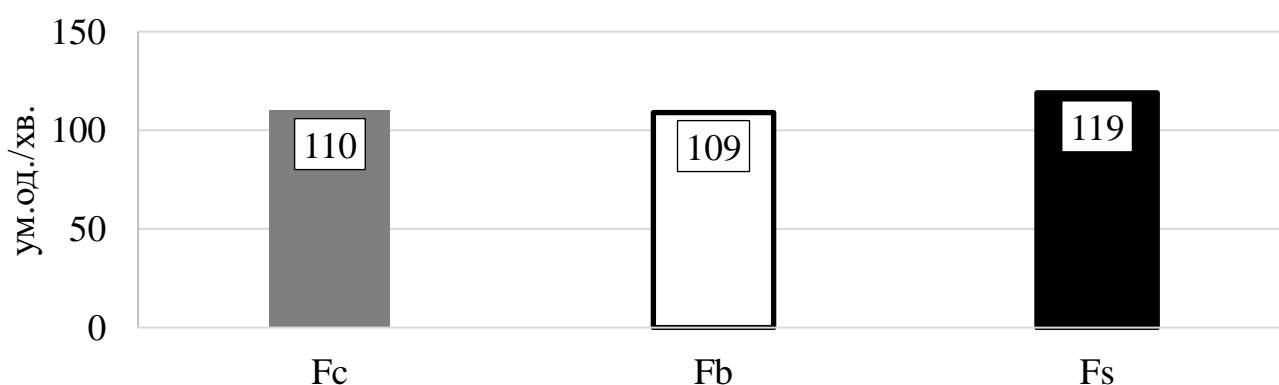


Рис. 4.8. Контрольні та емпіричні середні значення частот звукових феноменів за даними ФЕГ.

Як демонструє рис. 4.8, показник Fb складав 109 (40;125) ум.од./хв, що також було нижчим за контрольний показник (Fc), який становив 110 ум.од/хв

($G=75$; $z=2,83$; $p=0,046$), а F_s був статистично вищим, але знаходився в межах контрольних показників 119 (64-143) ум.од./хв, ($G=16,7$; $z=3,83$; $p<0,001$).

Слід зазначити, що базові і стимульовані показники ФЕГ різнилились не лише відносно контрольних значень, а й між собою. Так, в групі дослідження вище вказані середні значення A_b були значимо нижчими за A_s ($G=86,67$; $z=3,83$; $p<0,001$), а середні значення F_b – нижчими за F_s ($G=90,63$; $z=4,42$; $p<0,001$).

Також результати ФЕГ були співставлені між собою, із клінічними класами СГІН і контрольними показниками мінімальних фізіологічних меж (табл. 4.5).

Зважаючи на дані табл. 4.5, за результатами ФЕГ можна виділити критерії кожного класу СГІН, виражені в цифровому еквіваленті. При цьому СГІН I має середні показники, які знаходяться в межах чи статистично не відрізняються від контрольних значень; статистично значима відповідь на стимуляцію відсутня як за силою, так і за частотою звукових феноменів. Імовірно клінічні прояви при СГІН I ст. обумовлені не скільки пригніченням сили і частоти моторної функції травного каналу, скільки її дискоординацією (рис. 4.9).

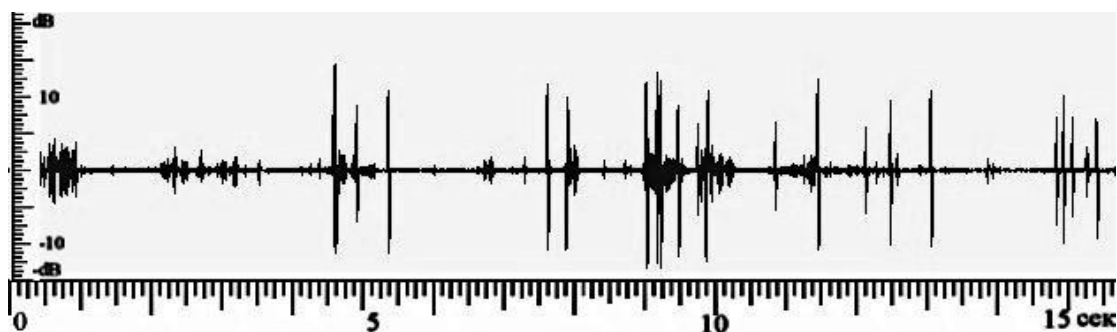


Рис. 4.9. Фонентерограма пацієнта з СГІН I класу.

СГІН II має середні показники, які є меншими від контрольних значень; статистично значима відповідь на стимуляцію наявна як за силою, так і за частотою звукових феноменів (рис. 4.10).

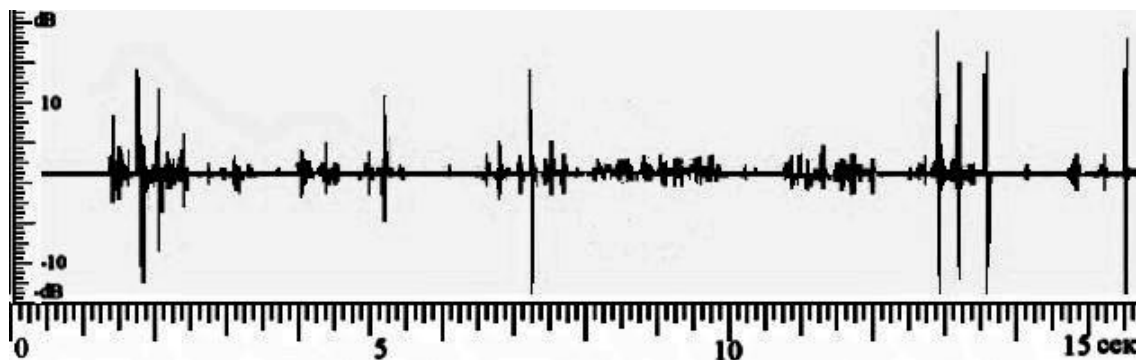


Рис. 4.10. Фоноентерограма пацієнта з СГІН ІІ класу.

СГІН ІІІ має середні показники, які є значимо меншими за контрольні значення; статистично значима відповідь на стимуляцію наявна за силою звукових феноменів, але відсутня за частотою (рис. 4.11).

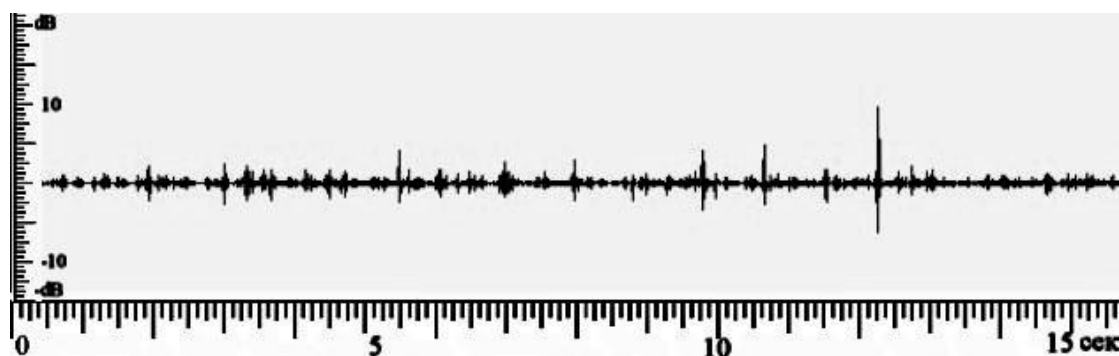


Рис. 4.11. Фоноентерограма пацієнта з СГІН ІІІ класу.

СГІН ІV має середні показники, які є значимо меншими за контрольні значення; статистично значима відповідь на стимуляцію відсутня як за силою, так і за частотою звукових феноменів (рис. 4.12).

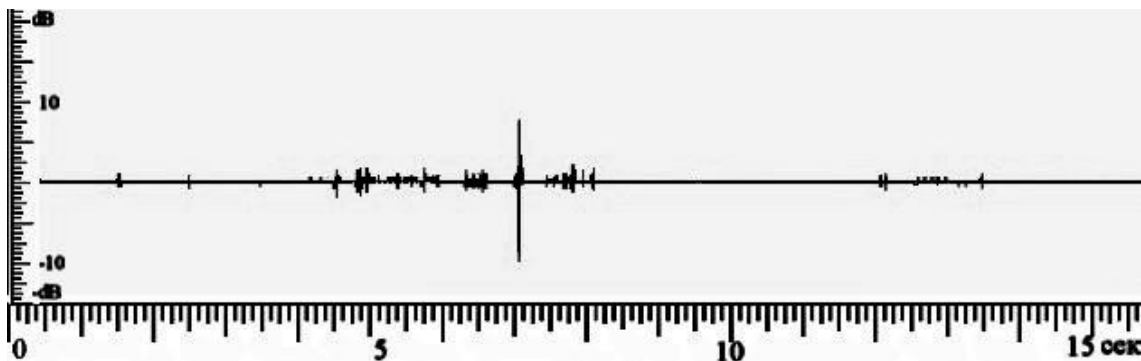


Рис. 4.12. Фоноентерограма пацієнта з СГІН ІV класу.

Таблиця 4.5

Порівняння значень контрольних, базових та стимульованих показників ФЕГ залежно від клінічного класу СГІН

Клас СГІН	Ac	Ab (Me (50L-50U)	As (Me (50L-50U)	Ab відносно Ac	As відносно Ac	Ab відносно As	Fc	Fb (Me (50L-50U)	Fs (Me (50L-50U)	Fb відносно Fc	Fs відносно Fc	Fb відносно Fs
	мв/хв.			(G; z; p)	(G; z; p)	(G; z; p)		ум.од./хв.			(G; z; p)	(G; z; p)
I	18,7	12,5 (10; 15)	17 (15; 19)	100; 0,71; 0,48	50; -0,71; 0,48	50; -0,71; 0,48	110	128,5 (110; 147)	150 (149; 152)	100; 0,71; 0,48	0; 0,71; 0,48	100; 0,71; 0,48
II	18,7	12 (9; 14)	15 (11; 16)	100; 3,88; <0,001	94,12; 3,4; 0,001	94,12; 3,4; 0,001	110	125 (118; 130)	143 (134; 150)	5,88; 3,4; <0,001	0; 3,88; <0,001	85,71; 2,4; 0,016
III	18,7	6 (4; 8)	9 (7; 11)	100; 3,02; 0,003	100; 3,02; 0,003	100; 3,02; 0,003	110	48 (37; 88)	87 (63; 97)	100; 3,02; 0,025	90,91; 2,42; 0,015	81,82; 1,81; 0,07
IV	18,7	2 (2; 2)	2 (1; 3)	100; 2,04; 0,041	100; 2,04; 0,041	100; 1,41; 0,041	110	1 (0; 2)	1,5 (1; 3)	100; 2,04; 0,041	100; 2,04; 0,041	100; 0,71; 0,48

4.2.2. Характеристика результатів фоноентерографії у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості. Описові характеристики Ab та As в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН представлені на рис. 4.13.

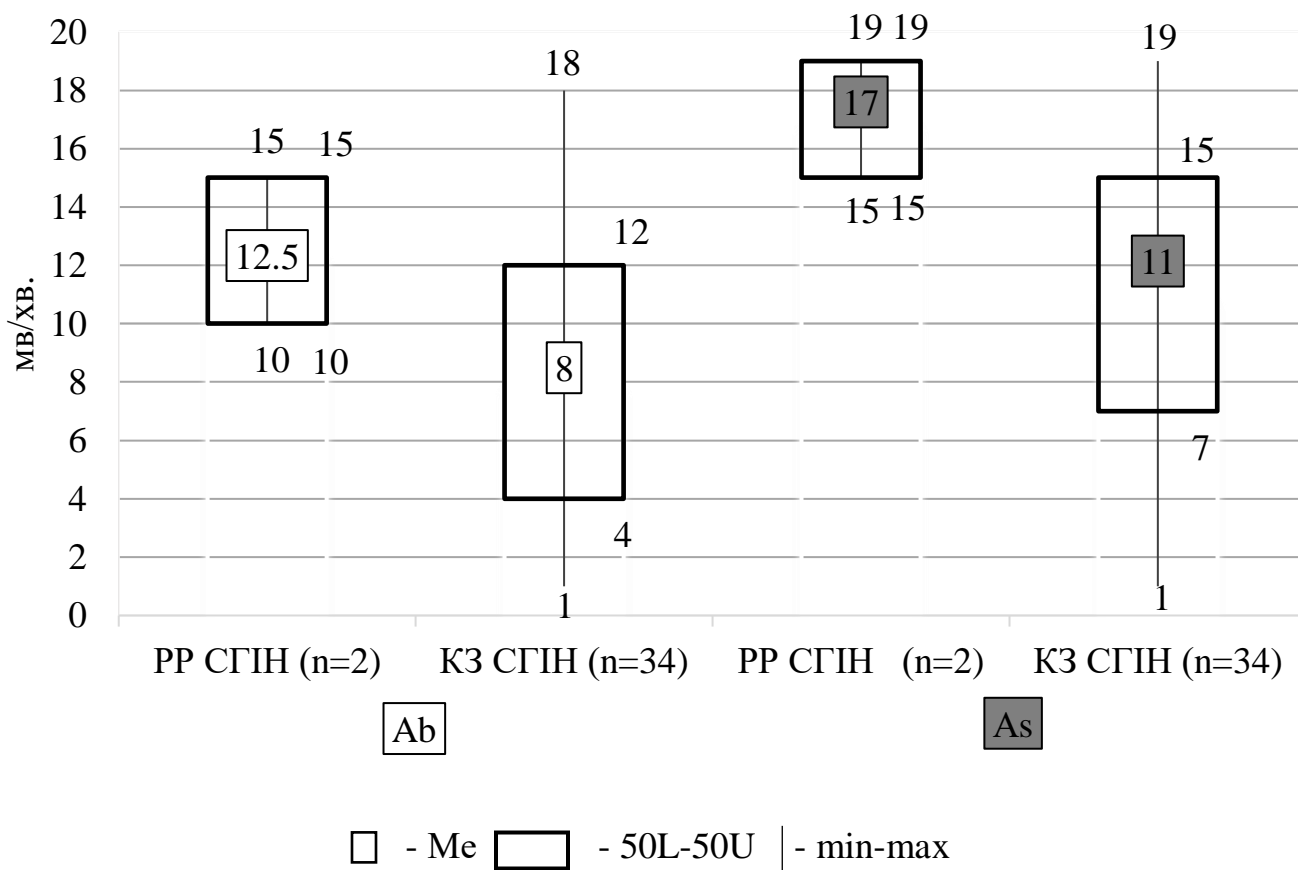


Рис. 4.13. Описові характеристики Ab та As в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

Як демонструють дані рис. 4.13, середня величина амплітудних характеристик ФЕС у новонароджених із КЗ СГІН була дещо нижчою, але статистично не відрізнялась від такої у новонароджених із РР СГІН як для базового ($U=15$; $z=1,28$; $p=0,201$), так і для стимульованого ($U=8$; $z=1,76$; $p=0,78$) показників.

Описові характеристики Fb та Fs в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН представлені на рис. 4.14. Як демонструє ця діаграма, середня величина частотних характеристик ФЕГ у новонароджених із КЗ СГІН була дещо нижчою, але статистично не відрізнялась від такої у новонароджених із РР СГІН як

для базового ($U=16$; $z=1,21$; $p=0,226$), так і для стимульованого ($U=7,5$; $z=1,8$; $p=0,07$) показників.

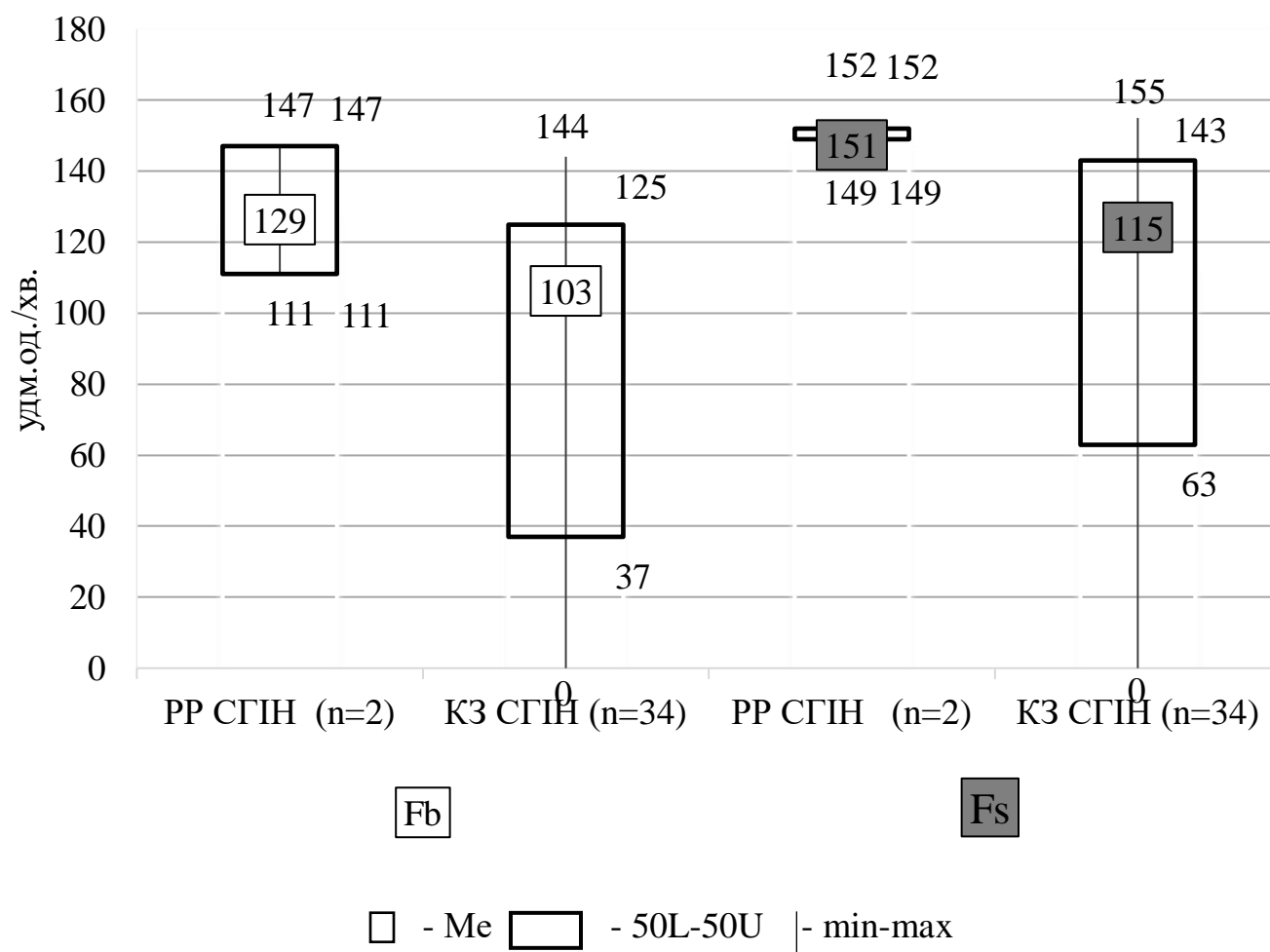


Рис. 4.14. Описові характеристики Fb та Fs у групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

4.2.3. Характеристика результатів фоноентерографії у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від провідної патології. Описові характеристики Ab та As в групі дослідження залежно від провідної патології представлені на рис. 4.15. Як демонструють дані рис. 4.15, середня величина амплітудних характеристик ФЕГ у новонароджених із СП була значимо нижчою, відносно новонароджених із ХП як для базового ($U=68,5$; $z=2,93$; $p=0,003$), так і для стимульованого ($U=77,5$; $z=2,64$; $p=0,008$) показників.

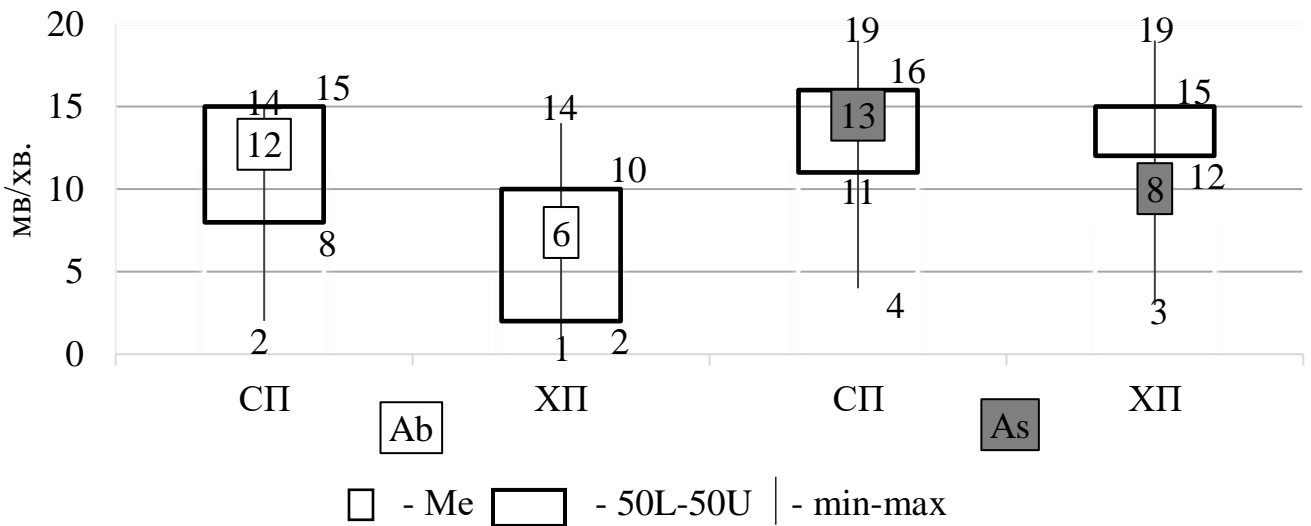


Рис. 4.15. Описові характеристики Ab та As в групі дослідження залежно від провідної патології.

Описові характеристики Fb та Fs в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН представлені на рис. 4.16. Як демонструє ця діаграма, середня величина частотних характеристик ФЕГ у новонароджених із СП і XP значимо різнилась, як для базового ($U=31$; $z=4,11$; $p<0,001$), так і для стимульованого ($U=74,5$; $z=2,74$; $p=0,006$) показників.

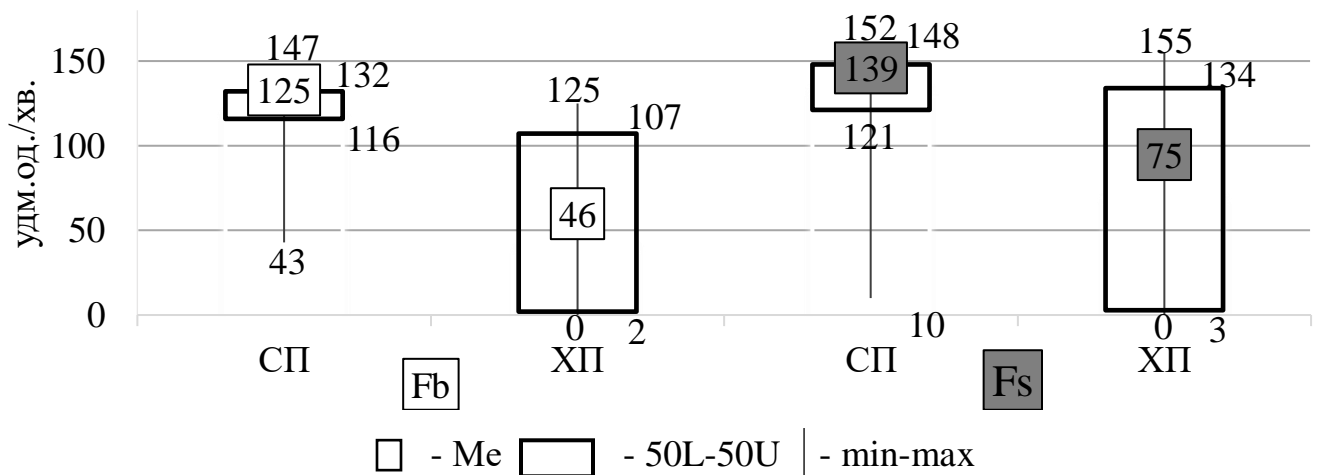


Рис. 4.16. Описові характеристики Fb та Fs у групі дослідження залежно від провідної патології.

Таким чином, за показниками ФЕГ у всіх новонароджених спостерігалось пригнічення кишкової моторики за показниками Ab, Fb, Fs, а відсутність адекватної моторної відповіді за показником As відбувалось в переважній більшості спостережень. Ці показники мали високий значимий кореляційний зв'язок із клінічними проявами СГН, маркером ураження слизової оболонки кишечника I-FABP і змінами статусу ІЛ. При цьому у пацієнтів із ХП порушення кишкової моторики за всіма показниками є найбільш вірогідним.

Кореляційні зв'язки підтверджували вище наведені тенденції і демонстрували статистично значимі зв'язки параметрів ФЕГ із клінічними патернами СГН, її клінічною значимістю, ХП (додаток Г).

4.3 Характеристика мікробіоценозу кишечника при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених.

4.3.1. Загальна характеристика мікробіоценозу кишечника у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності. Контрольне та емпіричні середні значення кількості ББ та ЛБ в кишечнику представлені на рис. 4.17.

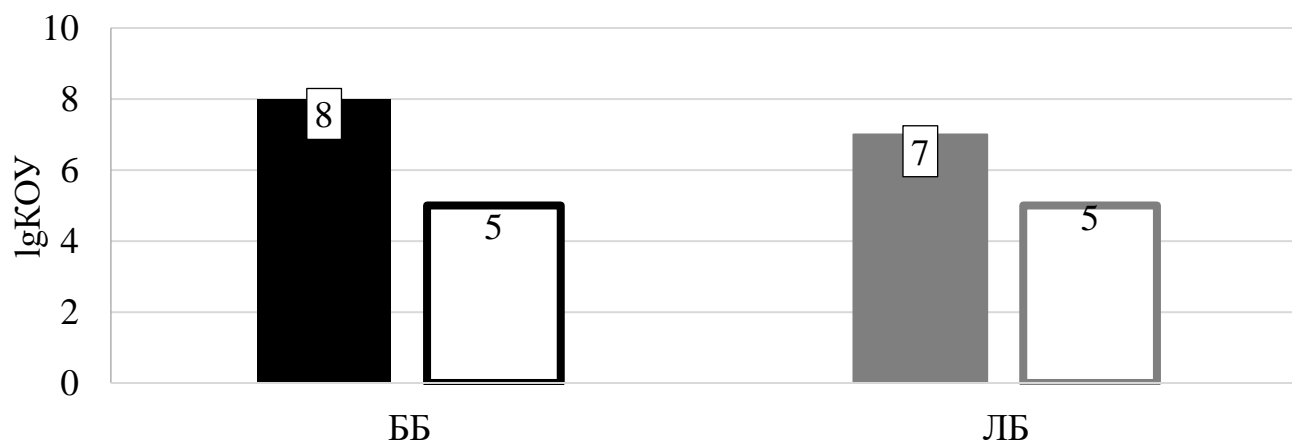


Рис. 4.17. Контрольне та емпіричне середні значення кількості ББ та ЛБ в кишечнику у новонароджених групи дослідження.

Рис. 4.17 демонструє, що в групі дослідження кількість ББ та ЛБ в кишечнику складала 5 (5; 5) IgKOU для кожної з цих бактерій, що було нижчим за контрольні показники ($G=100$; $z=4,01$; $p<0,001$) та ($G=100$; $z=3,75$; $p<0,001$) відповідно.

Співвідношення ББ/ЛБ у новонароджених із СГІН 0,72 (1; 1) ум.од. проти контрольного значення 1,14 ($G=90$; $z=3,35$; $p=0,001$).

При аналізі відносних даних встановлено, що серед новонароджених із СГІН зниження кількості ББ спостерігалось в 90% випадків (2/20), ЛБ – в 80% випадків (4/20), їх співвідношення – в 90% випадків (2/20). Використання останнього як показника виразності порушення співвідношення кишкової мікрофлори дозволило встановити частоту виникнення різних ступенів дисбіозу кишечника (рис. 4.18).

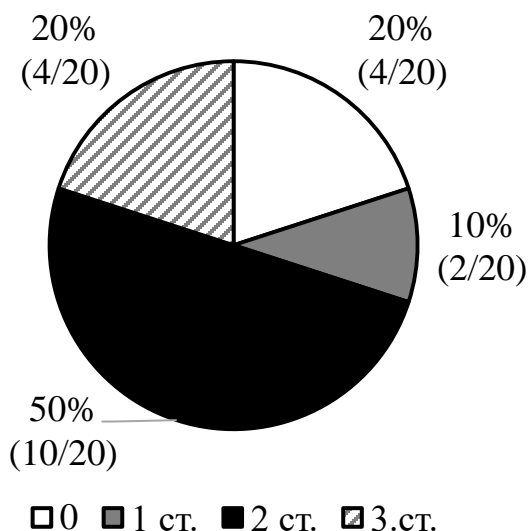


Рис. 4.18. Частота реєстрації різних ступенів дисбіозу кишечника у новонароджених групи дослідження.

В 25% випадків (5/20) при мікробіологічному дослідженні калу у новонароджених групи дослідження була виявлена патогенна і умовно-патогенна мікрофлора, в т.ч. – по 5% випадків (1/20) верифікації кишкової палички із зміненими ферментативними властивостями і гриби роду *Candida*.

4.3.2. Характеристика мікробіоценозу кишечника у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості. В табл. 4.8. представлені описові характеристики вмісту ББ, ЛБ і їх співвідношення в групах дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

За даними табл. 4.6 звертає на себе увагу той факт, що при РР СГІН середні значення вмісту ББ, ЛБ і співвідношення ББ/ЛБ відповідали контрольним значенням здорових новонароджених, а при КЗ СГІН вони були знижені. В той же час, через наявність лише одного пацієнта з РР СГІН з наявним мікробіологічним обстеженням, довести статистичну значимість цих змін залежно від клінічної значимості СГІН та відносно контрольних значень не було можливим.

Таблиця 4.6

Описові характеристики вмісту ББ, ЛБ, співвідношення ББ/ЛБ в групах дослідження (Me (50L; 50U))

Показник	РР СГІН	КЗ СГІН
ББ, IgКОУ	8 (8; 8)	5 (5; 5)
ЛБ, IgКОУ	7 (7; 7)	5 (5; 5)
ББ/ЛБ, ум.од.	1,14 (1,14; 1,14)	1 (1; 1)

4.3.3. Характеристика мікробіоценозу кишечника у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від провідної патології. В табл. 4.7. представлені описові характеристики вмісту ББ, ЛБ і їх співвідношення в групах дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

Таблиця 4.7

Описові характеристики вмісту ББ, ЛБ, співвідношення ББ/ЛБ в групах дослідження (Me (50L; 50U))

Показник	СП	ХП	U; z; p
ББ, IgКОУ	5 (5; 7)	6 (5; 8)	37,5; 0,04; 0,965
ЛБ, IgКОУ	5 (5; 8)	6 (5; 9)	34,5; 0,21; 0,827
ББ/ЛБ, ум.од.	1 (1; 1)	1 (1; 1)	28,5; 0,74; 0,458

Як демонструють дані табл. 4.7 зміни мікробіоценозу не мали характерних змін залежно від провідної патології.

Таким чином, у новонароджених групи дослідження в переважній більшості випадків спостерігались порушення кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори як за вмістом ББ, ЛБ, так і за їх співвідношенням. При цьому такі зміни корелювали із клінічними патернами СГІН. Половина серед обстежених

новонароджених групи дослідження мали дисбіоз II ступеня, а у четверті з них була виявлена патогенна і умовно-патогенна мікрофлора. При цьому кількісні та якісні зміни мікробної флори не залежать від характеру основної патології та клінічної значимості СГІН, що свідчить про універсальність цього порушення. Проте зміни мікробного складу кишкової флори характеризують наявність КЗ СГІН.

Узагальнюючи матеріали, наведені в розділі 3, можна стверджувати, що в результаті досліджень була розв'язана задача характеристики клінічних патернів, фоноентерографічних показників моторної функції ШКТ, мікробіоценозу кишечника при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених в результаті чого були зроблені висновки про те, що у новонароджених із СГІН:

1. Є характерною реєстрація ЗШЄ у 23%, зменшення кількості дефекацій в 89% ($p < 0,001$), підвищення ВЧТ в 97%, розвиток ІАГ в 92% випадків без статистично значимих змін АПТ;
2. Наявне пригнічення моторної функції кишечника за даними ФЕГ: Аb в 100%, а Аs - в 94%, Fb - в 50%, Fs – в 44% випадків; при цьому результати ФЕГ можуть слугувати додатковим методом об'єктивізації діагностики клінічного класу СГІН;
3. Зменшується кількість еубіотичної флори за кількістю ББ в кишечнику в 90%, ЛБ – в 80% випадків до 5 (5; 5) ІgКОУ для кожної з цих бактерій ($p < 0,001$) відповідно та за співвідношення ББ/ЛБ до 90% випадків до 0,72 (1; 1) ум.од. ($p = 0,001$).
4. На відміну від РР СГІН, для КЗ СГІН характерним є наявність ЗШЄ ($p < 0,001$), зниження кількості випорожнень до 1 (0; 2) разів на добу ($p < 0,001$), підвищення ВЧТ в 97% випадків з розвитком ІАГ до 14,8 (13,5; 17,6) мм рт.ст. ($p < 0,001$), пригнічення моторної функції кишечника за даними ФЕГ, за Аb - 100% до 8 (4-12) мв/хв. ($p < 0,001$) та Аs до 11 (7-15)

мв/хв ($p < 0,001$), наявність зменшення кишкового вмісту ББ, ЛБ, ББ/ЛБ ($p < 0,01$).

5. Нозологічними особливостями СГІН є тенденція до збереження фізіологічних параметрів ШКТ у пацієнтів із СП на відміну від пацієнтів із ХП, де найбільше переважали клінічні симптоми СГІН за параметрами об'єму ЗШЄ ($p = 0,018$); частоти дефекацій ($p = 0,009$) ступеня ІАГ ($p = 0,001$) та пригнічення кишкової моторики за показниками Аb ($p = 0,003$), Аs ($p = 0,008$), Fb ($p < 0,001$), Fs ($p = 0,006$). Кількісні та якісні зміни мікробної флори не залежали від характеру основної патології та клінічної значимості СГІН, що свідчить про універсальність цього порушення;
6. Численні значимі кореляційні зв'язки свідчать про те, що зниження кількості дефекацій пов'язано із ростом ВЧТ і ІАГ, а наявність клінічних патернів СГІН, пригнічення моторики за даними ФЕГ – із ростом про- і протизапальних ІЛ; зміною їх співвідношень; пошкодженням слизової оболонки кишечника за показником I-FAVR; зменшенням еубіотичної флори кишечника.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях [Додаток А: 4, 6, 7, 14, 16, 20, 21].

РОЗДІЛ 5

СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА КЛІТИННОГО ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ СИНДРОМІ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Припущено, що у новонароджених із СГІН має місце ураження слизової оболонки ШКТ на тлі порушення клітинного енергетичного статусу. Для аналізу процесів, пов'язаних з цим припущенням були проведені морфологічний аналіз стану слизової оболонки ШКТ архівного гістологічного матеріалу померлих новонароджених, аналіз результатів визначення вмісту органоспецифічного білку I-FAVR, метаболітів гліколізу МК, ПВК з розрахунком їх співвідношення, активності СДГ у новонароджених із СГІН, яким проводилась ІТ за організаційно-методологічними принципами, наведеними в розділах 2 та 3.

5.1 Морфологічна характеристика стану слизової оболонки шлунково-кишкового тракту у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності.

У новонароджених із СГІН, як і в нормі, в стінці тонкої кишки чітко диференціюються три оболонки: слизова з підслизовою основою, м'язова і серозна. Загальна товщина стінки тонкої кишки при цьому помітно не змінюється в порівнянні з нормальними показниками.

Слизова оболонка, як і в нормі, мала характерний рельєф, завдяки наявності циркулярних складок, кишкових ворсинок і крипт. Слід зазначити, що поряд з ворсинками типової форми зустрічалися деформовані ворсинки, для яких було характерно, в першу чергу коливання метричних характеристик. Так, досить часто виявлялися ворсинки сплющеної форми, у яких висота незначно перевищувала

поперечний розмір. У той же час постійно виявлялися ворсинки витягнутої форми, у яких висота була значно більше поперечного розміру. Для ворсинок зазначеного типу найчастіше були характерні нерівні, фестончасті контури, переважно в апікальних відділах. Строма в описаних ворсинок характеризувалася підвищеною гідратацією. В окремих спостереженнях мали місце руйнування і часткова фрагментація кишкових ворсинок (рис. 5.1).

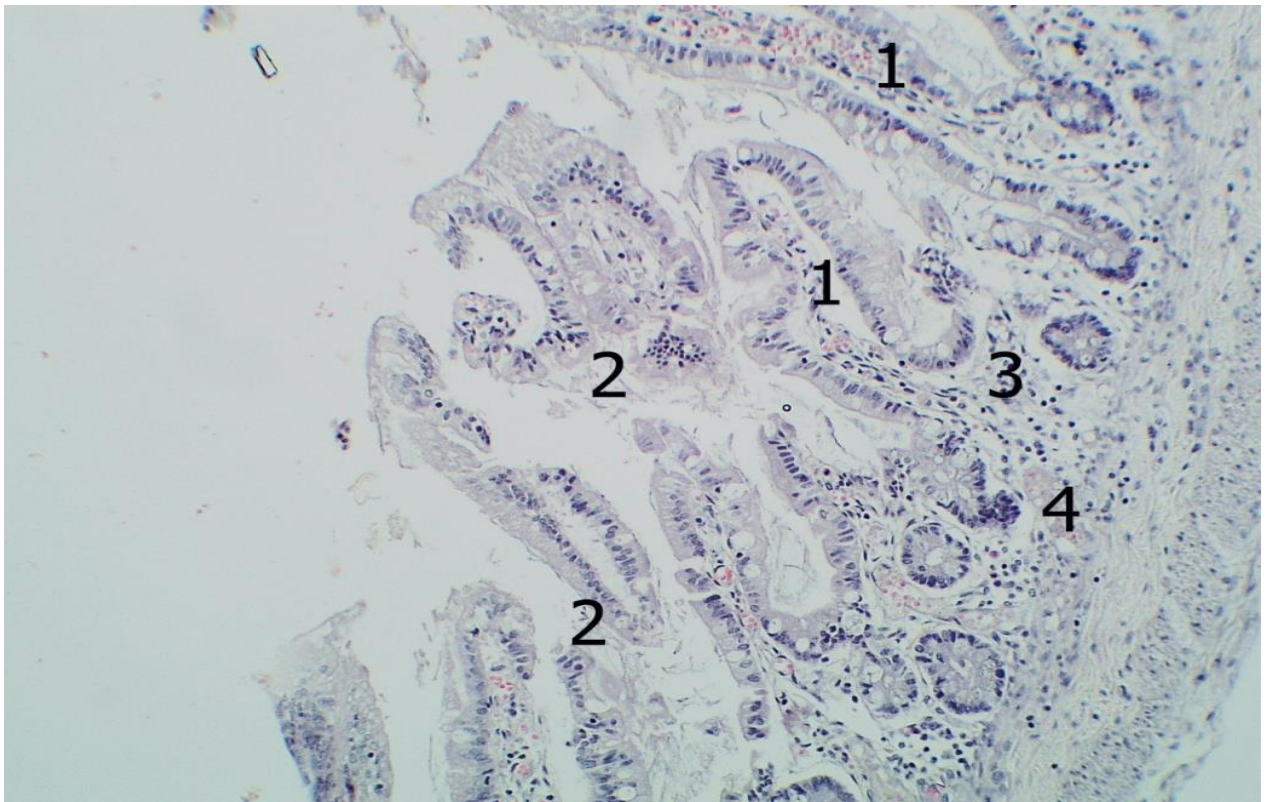


Рис. 5.1. Будова слизової оболонки тонкої кишки новонародженого зі СГІН. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об.10^x., ок. 10^x:

- 1- деформовані кишкові ворсинки;
- 2- фрагментовані кишкові ворсинки;
- 3 - клітинна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки;
- 4 – венозна мікросудина з явищами повнокрів'я.

При вивченні будови ворсинок на великих збільшеннях світлового мікроскопа візуалізуються патологічні зміни в покривному епітелії. Так, періодично зустрічалися ворсинки з десквамованими одиночними епітеліоцитами і цілими епітеліальними комплексами. На апікальній поверхні стовпчастих епітеліоцитів в більшості випадків посмугована облямівка не візуалізувалася (рис.5.2.).

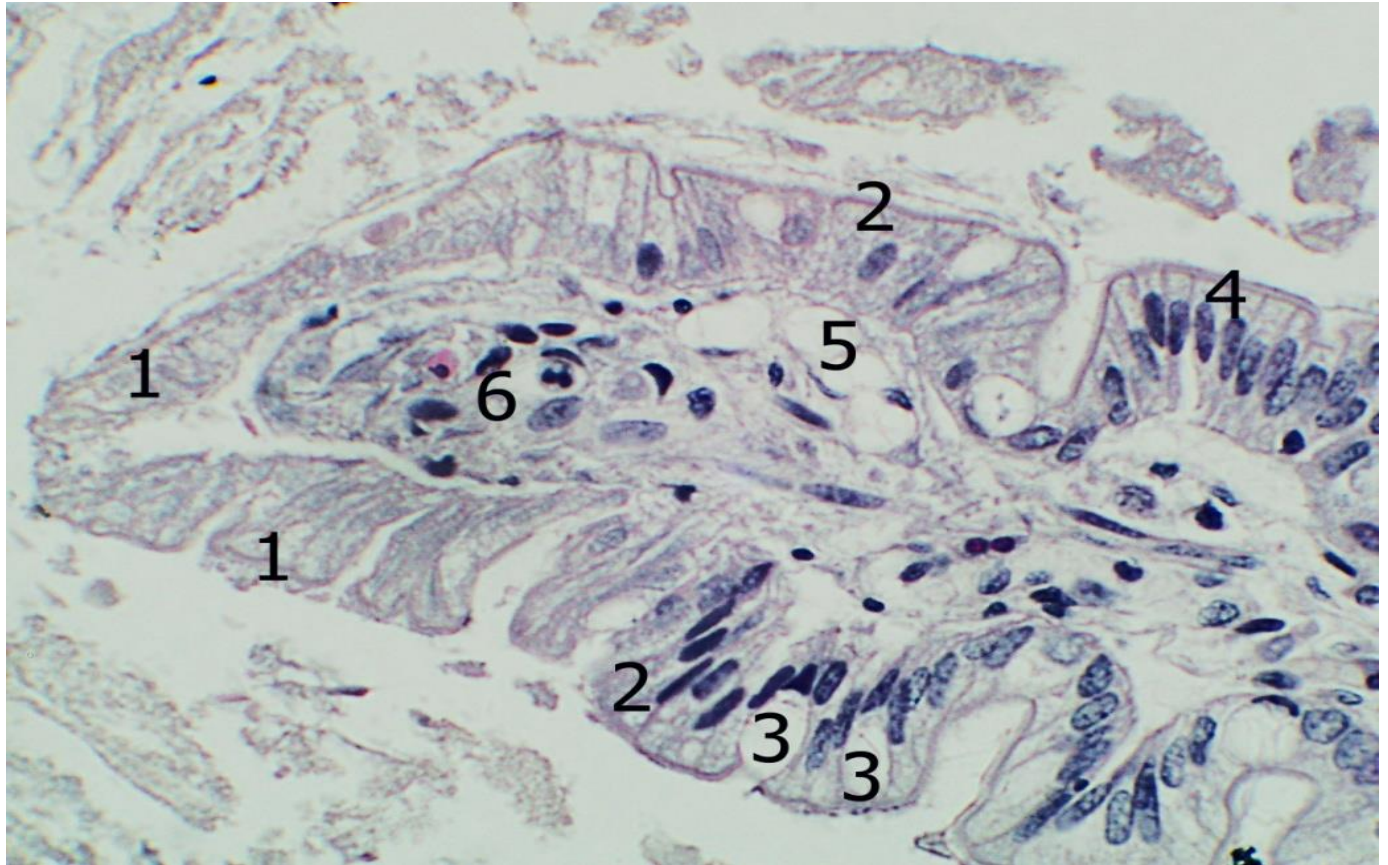


Рис.5.2. Будова ворсинки слизової оболонки тонкої кишки новонародженого з СГІН. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об.40^x., ок. 10^x:

- 1 - десквамовані комплекси некротизованих епітеліоцитів;
- 2- стовбчасті епітеліоцити з дистрофічними змінами;
- 3 - бокаловидні екзокриноцити;
- 4 - незмінені стовбчасті епітеліоцити;
- 5 - мікросудини ворсинки з явищами запусріння;
- 6 - клітинні елементи гематогенного походження.

В описаних клітинах виявляються ознаки важких дистрофічних змін у вигляді вакуолізації цитоплазми, рідше її коагуляції, явищ маргінації хроматину в ядрах, явищ каріопікнозу і каріолізісу. Внаслідок описаних змін відбувається загибель стовпчастих епітеліоцитів з подальшою їх десквамацією. Найчастіше некротизовані епітеліальні клітини зустрічалися в апікальних відділах деформованих ворсинок. Серед стовпчастих клітин кишкових ворсинок, в значно меншій кількості визначалися також бокаловидні екзокриноцити на різних стадіях секреторного циклу. На відміну від стовпчастих клітин, патологічні зміни в ядрі і цитоплазмі описуваних клітин були виражені мінімально. У той же час, переважно в апікальних відділах ворсинок зрідка виявлялися келихоподібні клітини з вираженими деструктивними змінами. Деяке зменшення кількості функціонально активних екзокриноцитів призводить до зменшення загальної кількості і нерівномірного розподілу слизу на поверхні ворсинок, що виявляється при використанні додаткових гістологічних забарвлень.

В рихлій волокнистій сполучній тканині строми ворсинок постійно виявлялися явища набряку різного ступеня інтенсивності. У той же час, слід зазначити набухання і часткову гомогенізацію колагенових волокон, що може свідчити про процес мукоїдного набухання в сполучній тканині, досить частою причиною розвитку якого, як відомо, є гіпоксичні стани різного генезу.

Також звертають на себе увагу розлади гемоциркуляції в кровоносних мікросудинах кишкових ворсинок. Описані зміни найчастіше відзначалися практично повним запусінням мікросудин як артеріального, так і венозного типу, внаслідок чого формені елементи в просвіті останніх практично не визначалися. Рідше можна говорити про поєднання помірного повнокрів'я венозних і обмінних мікросудин із запусінням артеріальних. В окремих випадках мало місце повнокрів'я мікросудин всіх описаних вище типів у поєднанні з паретичним розширенням (рис.3). Подібна морфологічна картина, напевно, відображає різні етапи

компенсаторних змін в гемомікроциркуляторному руслі ворсин у відповідь на ішемічне ушкодження кишкової трубки - від підтримки гемодинаміки на належному рівні, до повної декомпенсації. У периваскулярних просторах повнокровних венозних судин нам постійно зустрічалися лімфоцити, макрофаги, нечисленні нейтрофільні і еозинофільні лейкоцити. Наявність значної кількості перерахованих клітинних елементів у стромі ворсинок свідчить про підвищення проникності кровоносних мікросудин на певному етапі розвитку патологічного процесу, що може бути розцінено як захисна реакція у вигляді ініціальних стадій запалення у відповідь на описані вище деструктивні зміни (рис. 5.3.).

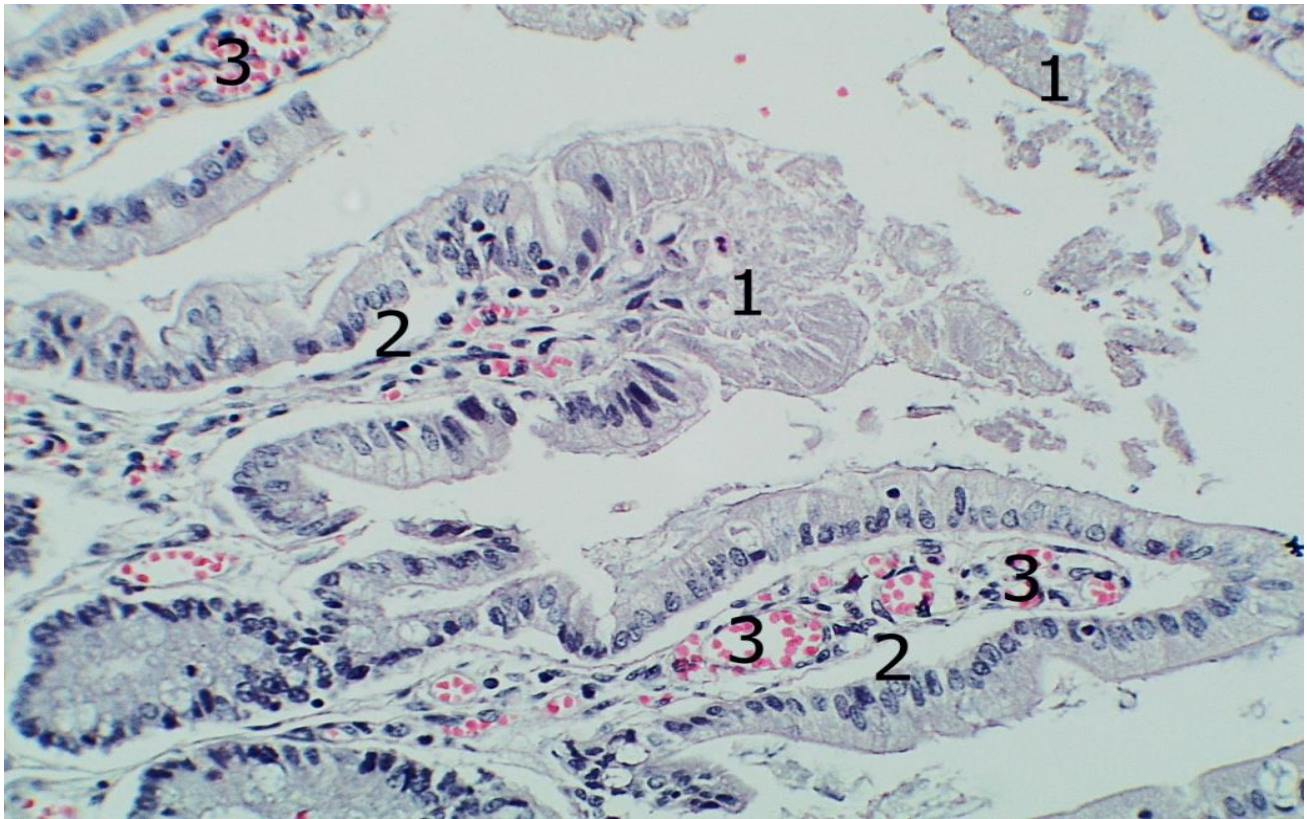


Рис. 5.3. Будова ворсинок слизової оболонки тонкої кишки новонародженого зі СГІН. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об.20^x., ок. 10^x:

- 1 - десквамовані комплекси некротизованих епітеліоцитів;
- 2 - явища набряку в стромі ворсинок;

З - повнокрів'я мікросудин венозного і обмінного типу.

Помітні патологічні зміни були виявлені нами також і в кишкових криптах. В першу чергу слід відзначити дистрофічні процеси в значній кількості стовпчастих епітеліоцитів, які проявляються вакуолізацією цитоплазми і, в окремих випадках, пікнозом ядер. В келихоподібних екзокриноцитах деструктивні процеси були менш виражені.

Значне зниження мітотичної активності було виявлено нами в недиференційованих епітеліоцитах. Останні, як відомо, локалізуються в базальних відділах кишкових крипт і є гермінативними клітинами для епітеліоцитів, що покривають ворсинки і вистилають кишкові крипти. Таким чином, даний процес побічно може свідчити про порушення нормального регенераторного процесу в кишковому епітелії при гіпоксичному пошкодженні.

У сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки нам постійно виявлялися явища набряку, які, однак, були менш вираженими порівняно з строною ворсин. У більшості спостережень мало місце деяке збільшення у власній пластинці клітинних елементів лімфоцитарного і макрофагального диферонів, причини якого були описані нами раніше. Слід також зазначити, що в окремих випадках описані клітини утворювали досить великі вогнищеві інфільтрати, як правило, це мало місце у випадках максимальних деструктивних змін у ворсинках.

У кровоносних мікросудинах всіх типів власної пластинки як правило мали місце явища недокрів'я і лише в окремих спостереженнях нами було виявлено венозне повнокрів'я на тлі запусіння артеріальних і обмінних мікросудин (рис. 5.4).

Таким чином, найбільш типові морфологічні зміни в слизовій оболонці тонкої кишки проявляються деформацією і, в окремих випадках руйнуванням кишкових ворсинок, дистрофічними і некротичними змінами в покривному епітелії, переважно апікальних відділах ворсинок, зниженням регенераторної здатності покривного

епітелію, різнорідними розладами кровообігу як в мікросудинах кишкових ворсин, так і в мікросудинах власної пластинки слизової оболонки, збільшенням кількості лімфоцитів і макрофагів в стромі ворсинок і власній пластинці, як прояв початкових стадій запалення у відповідь на деструктивні процеси.

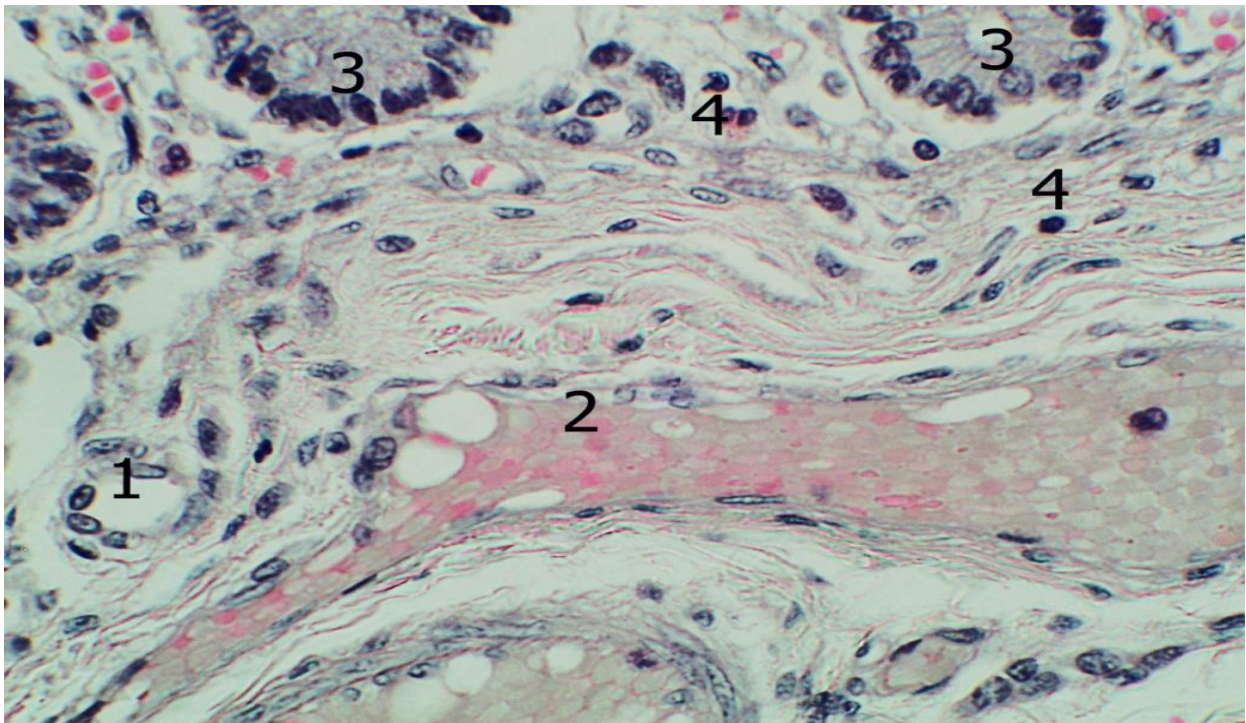


Рис. 5.4. Будова власної пластинки слизової оболонки тонкої кишки новонародженого зі СГПН. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об.40^x., ок. 10^x:

- 1 - артеріола з явищами запусріння;
- 2 - кровоносна судина венозного типу з повнокрив'ям;
- 3 – кишкові крипти;
- 4 - клітинні елементи гематогенного походження.

5.2 Органоспецифічна діагностика ураження слизової оболонки кишечника за вмістом інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності.

5.2.1. Загальна характеристика змін вмісту інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених групи дослідження. Серед обстежених новонароджених концентрація I-FABP в плазмі крові в 95% (19/20) випадків була вищою за мінімальну межу фізіологічних значень.

Контрольне та емпіричні середні значення I-FABP представлені на рис. 5.5.

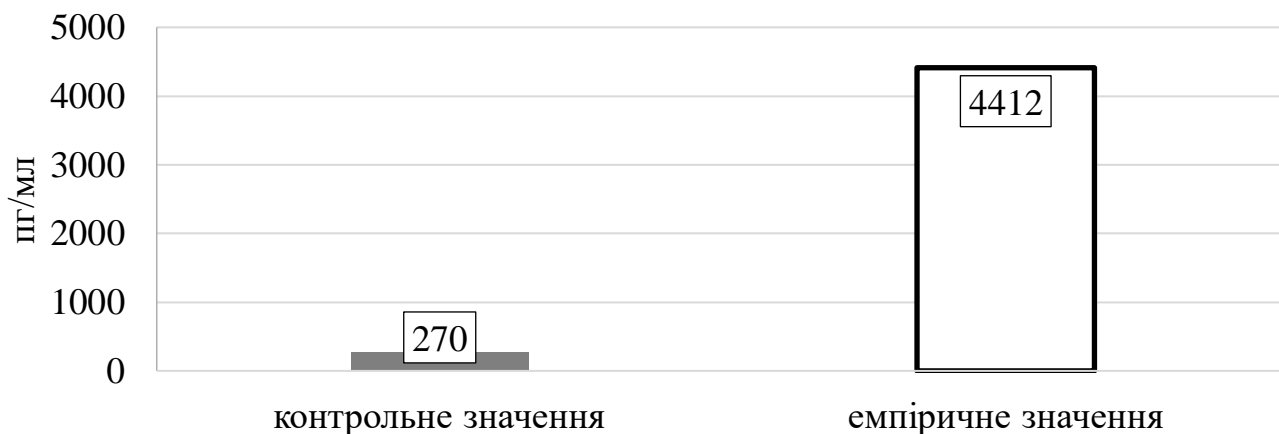


Рис. 5.5. Контрольне та емпіричні середні значення концентрації I-FABP в плазмі крові.

Як демонструє рис. 5.5, в групі дослідження концентрації I-FABP в плазмі крові складала 4412 (2917-5707) пг/мл, що було вище за контрольний показник ($G=5$; $z=3,8$; $p<0,001$).

Кореляційні зв'язки підтверджували вище наведені тенденції і демонстрували статистично значимі зв'язки концентрації I-FABP із клінічними патернами СГІН, змінами концентрації ІЛ, клінічною значимістю, ХП (додаток Г).

Зважаючи на вище наведені дані за показником I-FABP в плазмі крові можна діагностувати достатньо чіткі стадії СГІН, що супроводжуються органічними порушеннями.

5.2.2. Характеристика змін вмісту інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості. Описові характеристики вмісту I-FABP в плазмі в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН представлені на рис. 5.6.

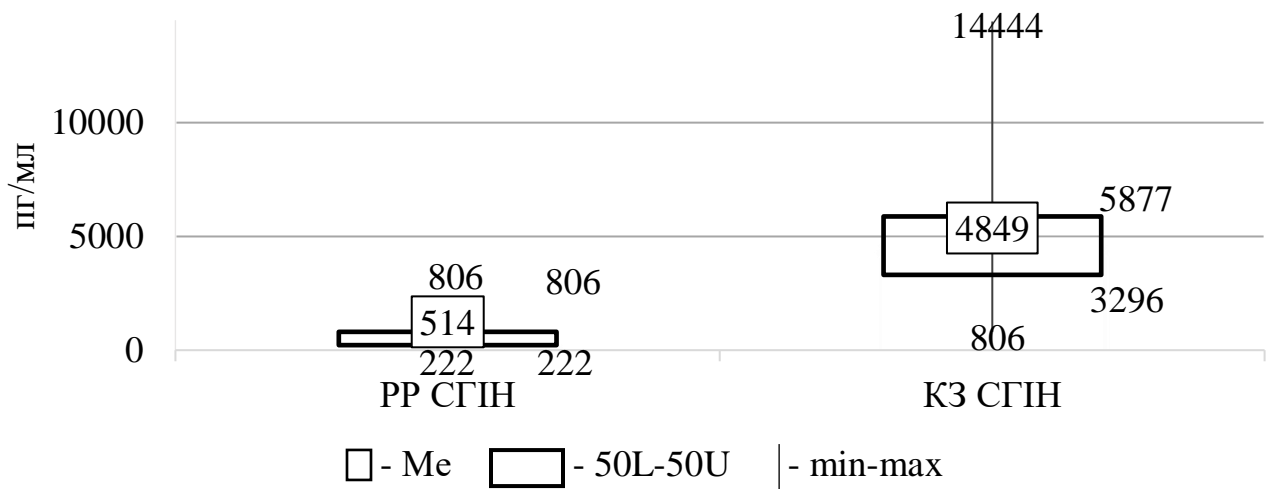


Рис. 5.6. Описові характеристики концентрації I-FABP плазми крові залежно від клінічної значимості СГІН.

Як демонструють дані рис. 5.6, середня величина концентрації I-FABP у плазмі крові новонароджених із КЗ СГІН була значно вищою, і статистично відрізнялась від такої у новонароджених із РР СГІН ($U=0$; $z=-2,2$; $p=0,027$).

5.2.3. Характеристика змін вмісту інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від провідної патології. Описові характеристики вмісту I-FABP в плазмі новонароджених групи дослідження залежно від провідної патології представлені на рис. 5.7.

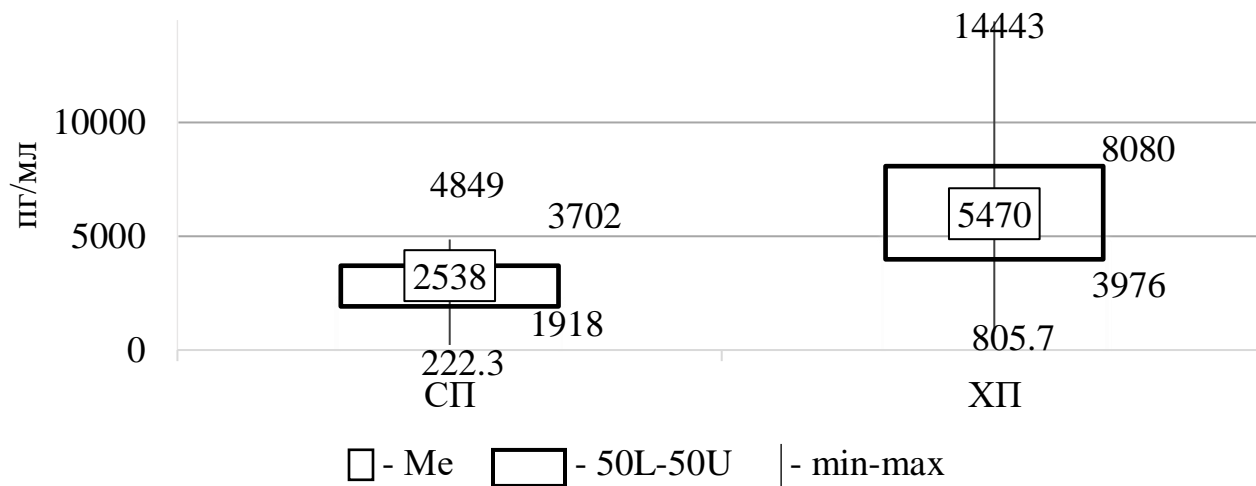


Рис. 5.7. Описові характеристики концентрації I-FABP плазми крові в групах дослідження.

Як демонструють дані рис. 5.7, середня величина концентрації I-FABP у плазмі крові новонароджених із ХП була значно вищою, і статистично відрізнялась від такої у новонароджених із СП ($U=13$; $z=-2,53$; $p=0,008$).

Таким чином, у новонароджених із СГІН в переважній більшості випадків констатується значне підвищення рівня I-FABP, яке корелює із змінами цитокінового статусу, притаманне для пацієнтів із КЗ СГІН і ХП.

5.3.Стан клітинного енергозабезпечення у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності.

5.3.1. Загальна характеристика стану клітинного енергозабезпечення при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених групи дослідження. Контрольне та емпіричне середні значення вмісту МК в плазмі крові представлені на рис. 5.8.

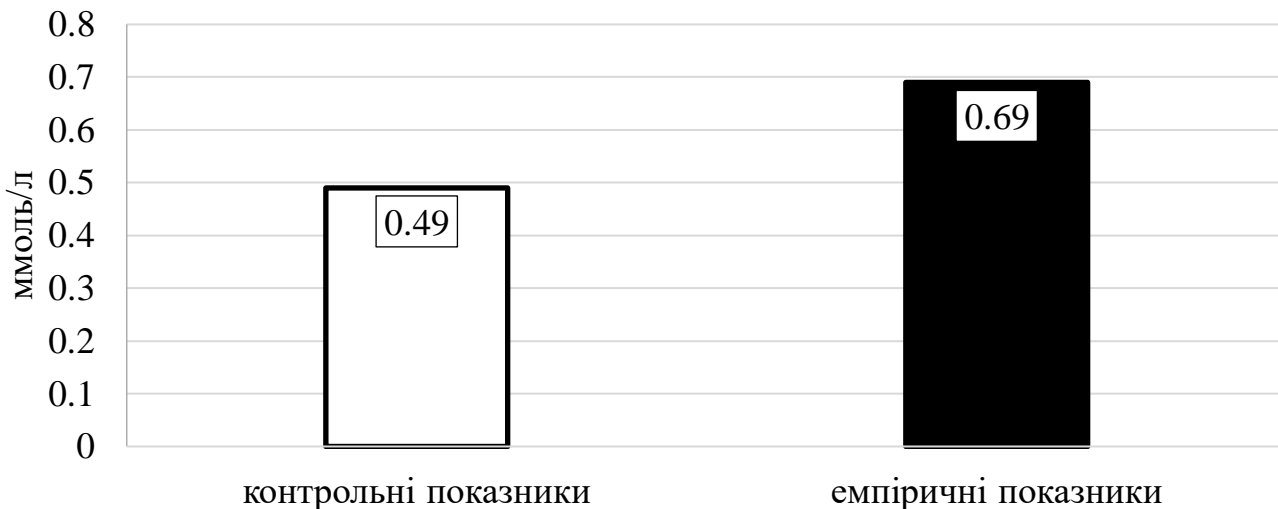


Рис. 5.8. Контрольне та емпіричне середні значення вмісту МК в плазмі крові.

Як демонструють дані рис. 5.8, середня величина концентрації МК у новонароджених із СГІН була вищою і складала 0,69 (0,61; 0,81) ммоль/л. При порівнянні емпіричного значення з контрольним за критерієм знаків ці зміни були статистично значимими ($G=100$; $z=6,4$; $p<0,001$).

На рис. 5.9 представлені контрольне та емпіричне середні значення вмісту ПВК в плазмі крові.

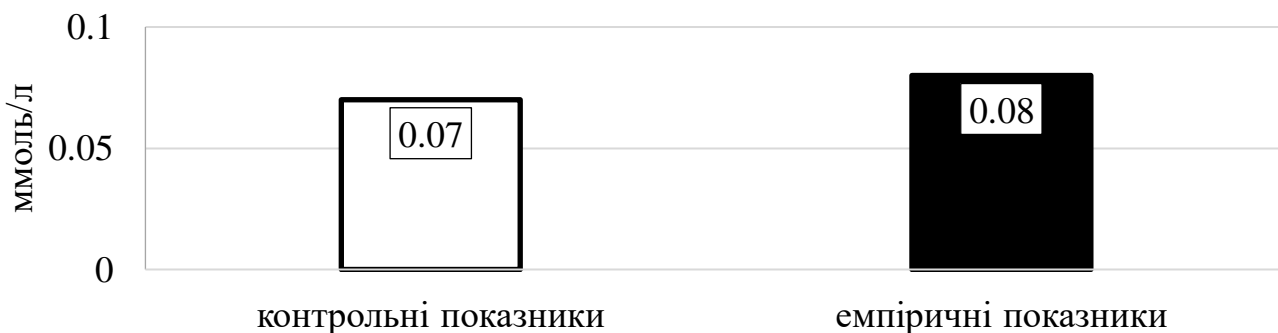


Рис. 5.9. Контрольне та емпіричне середні значення вмісту ПВК в плазмі крові.

Дані рис. 5.9 демонструють, що середня величина концентрації ПВК у новонароджених із СГІН також була вищою і складала 0,08 (0,07; 0,1) ммоль/л. При

порівнянні емпіричного значення з контрольним ці зміни також виявились статистично значимими ($G=79,5$; $z=3,52$; $p<0,001$).

Показники вище вказаних величин відбилися і на їх співвідношенні (рис. 5.10).

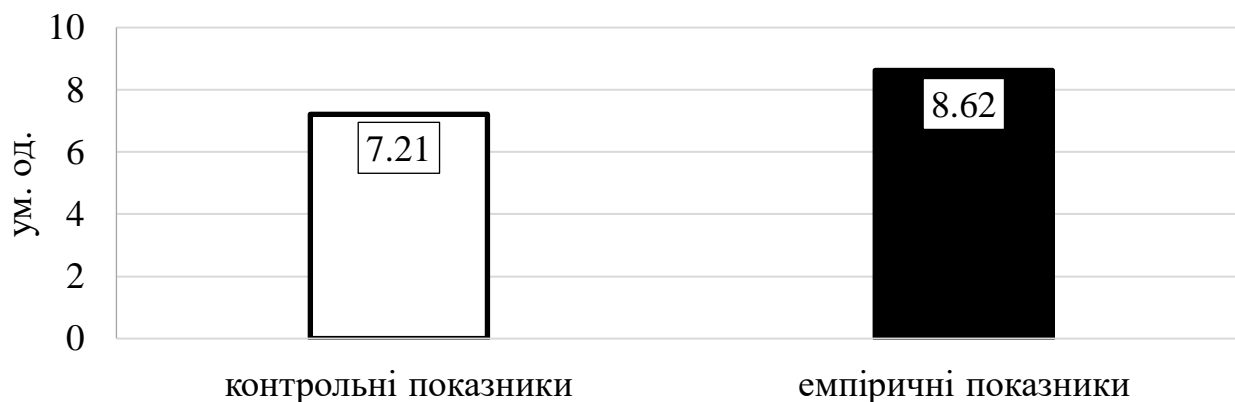


Рис. 5.10. Контрольне та емпіричне середні значення співвідношення МК/ПВК в плазмі крові.

Як показано на рис. 5.10, середня величина співвідношення МК/ПВК у новонароджених із СГІН була вищою за контрольну і складала 8,62 (7,2;10,4) ум. од.. При порівнянні емпіричного значення з контрольним ці зміни були статистично значимими ($G=74,4$; $z=3,05$; $p=0,007$).

На рис. 5.11 представлені контрольне та емпіричне середні значення активності СДГ в плазмі крові.

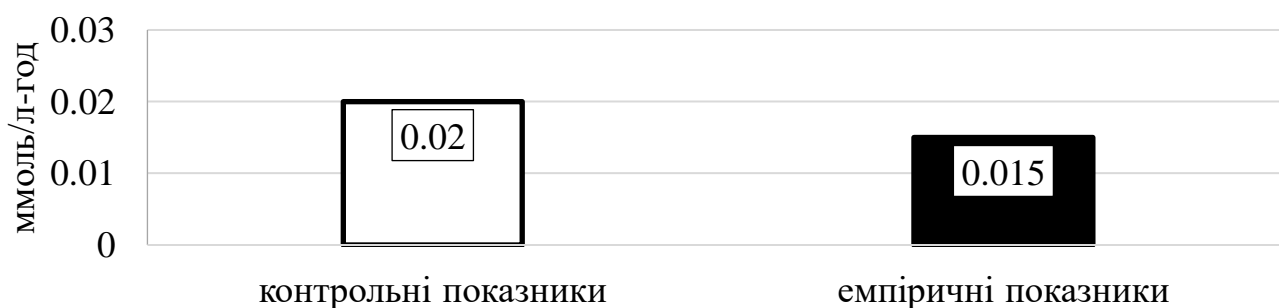


Рис. 5.11 Контрольне та емпіричне середні значення співвідношення активності СДГ в плазмі крові.

Як показано на рис. 5.11, середня величина активності СДГ у новонароджених із СГІН була нижчою за контрольну і складала 0,015 (0,013; 0,023) ммоль/л-год. При порівнянні емпіричного значення з контрольним ці зміни були статистично значимими ($G=34,2$; $z=1,78$; $p=0,024$).

Кореляційний аналіз не виявив значимих зв'язків між показниками клітинного енергозабезпечення і рештою оціночних параметрів цієї роботи.

5.3.2. Характеристика стану клітинного енергозабезпечення у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості. Описові характеристики вмісту МК плазми крові в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН наведені на рис. 5.12

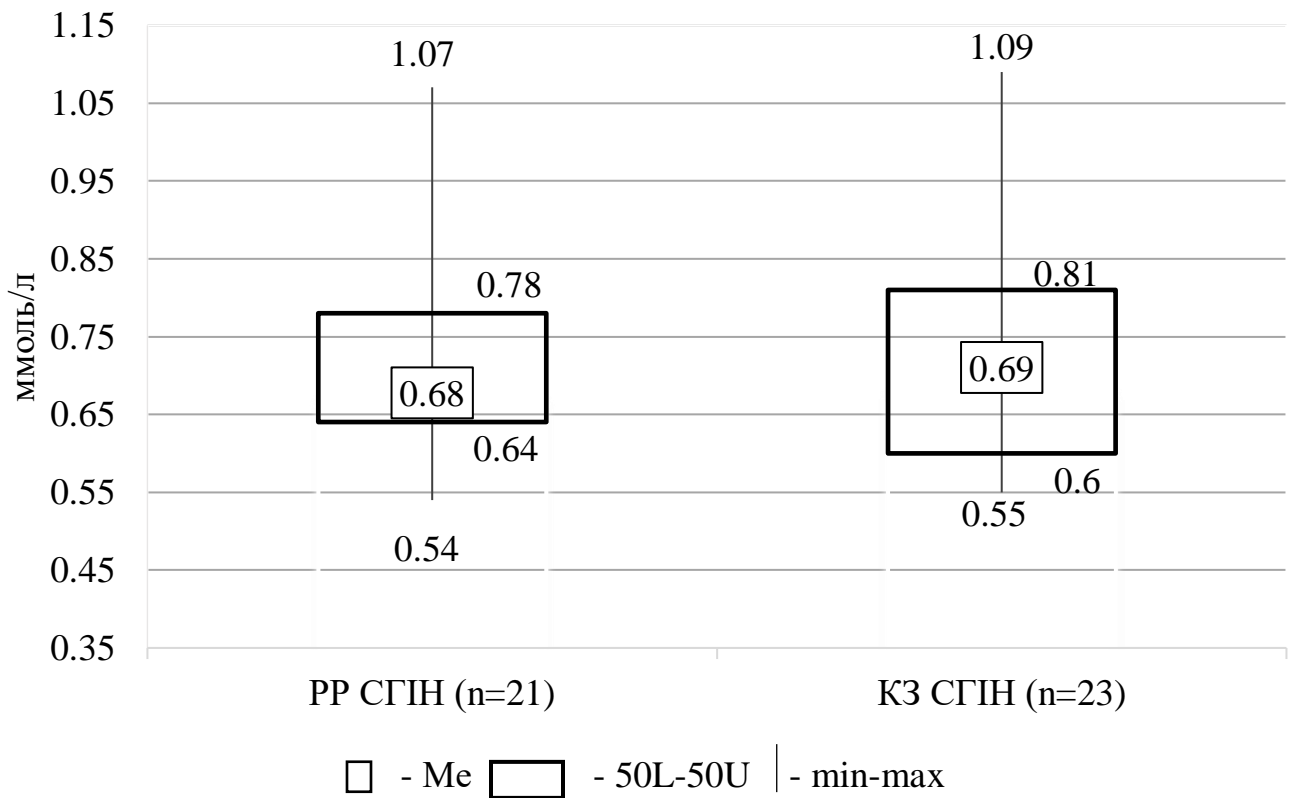


Рис. 5.12. Описові характеристики вмісту МК плазми крові в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

Як демонструють дані рис. 5.12, середня величина концентрації МК у плазмі крові новонароджених із К3 СГІН була дещо вищою, але статистично не

відрізнялась від такої у новонароджених із РР СГІН ($U=212$; $z=-0,43$; $p=0,67$).
Описові характеристики вмісту ПВК плазми крові в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН представлена на рис. 5.13.

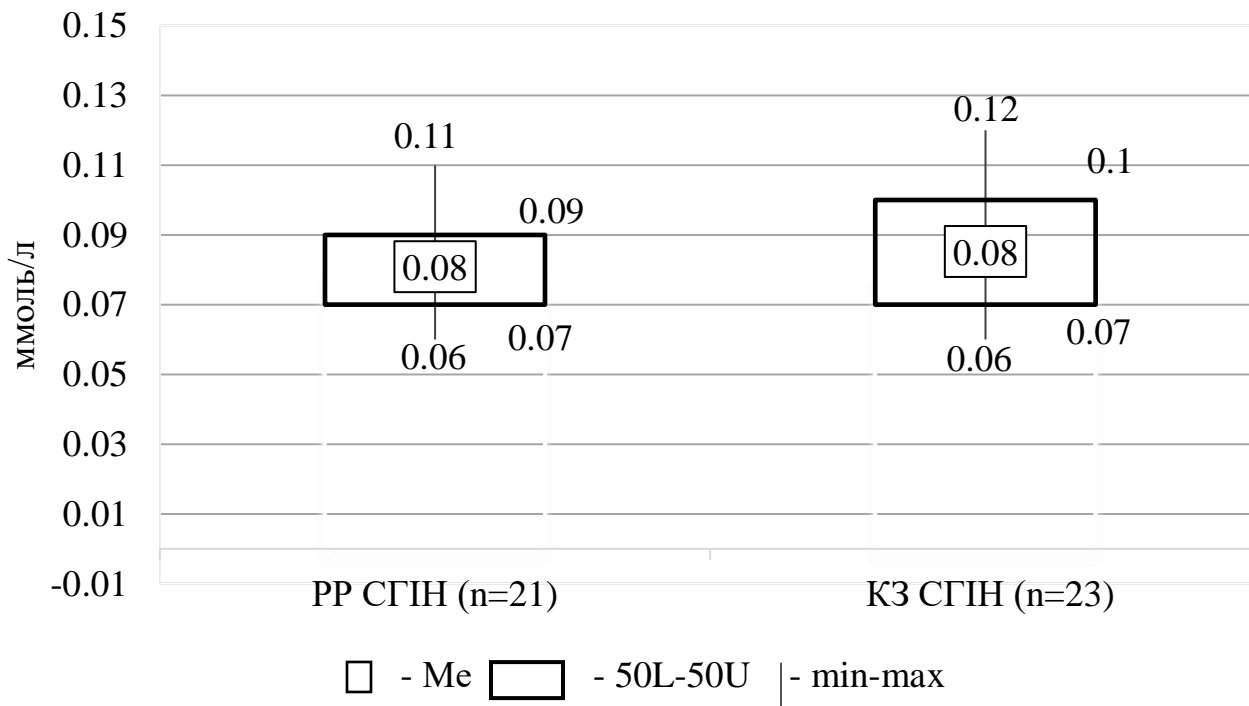


Рис. 5.13. Описові характеристики вмісту ПВК плазми крові в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

Дані рис. 5.13 демонструють, що середні величини концентрації ПВК у плазмі крові новонароджених статистично не відрізнялись відносно клінічної значимості СГІН ($U=196$; $z=-0,82$; $p=0,414$).

Співвідношення значень МК та ПВК плазми крові в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН наведені на рис. 5.14. Статистичний аналіз продемонстрував відсутність статистичної значимості при порівнянні новонароджених відносно клінічної значимості СГІН ($U=205$; $z=0,6$; $p=0,551$).

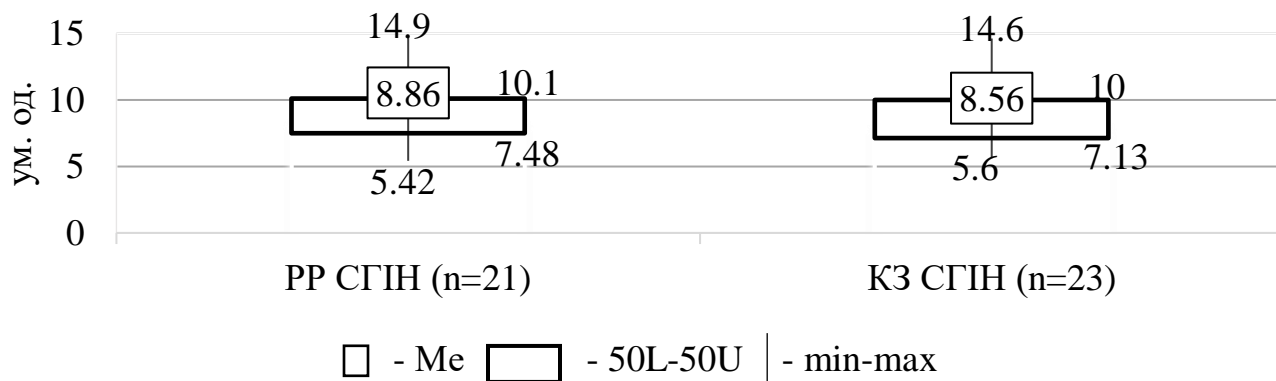


Рис. 5.14. Описові характеристики співвідношення МК/ПВК плазми крові в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

Активність СДГ плазми крові залежно від клінічної значимості СГІН наведена на рис. 5.15.

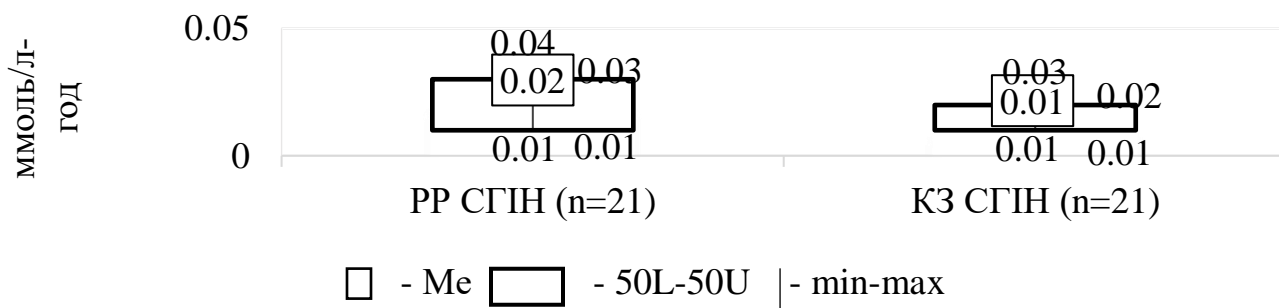


Рис. 5.15. Описові характеристики активності СДГ плазми крові в групі дослідження залежно від клінічної значимості СГІН.

Як свідчать дані рис. 5.15 виражена статистична різниця в активності СДГ залежно від клінічної значимості СГІН відмічена не була ($U=202$; $z=0,2$; $p=0,845$). Значення показників цитоенергетичного забезпечення, зафіксовані на початку спостереження не мали статистично значимого зв'язку із виразністю СГІН.

5.3.3. Характеристика стану клітинного енергозабезпечення у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від провідної патології. Описові характеристики вмісту МК плазми крові в групі дослідження залежно від провідної патології наведені на рис. 5.16.

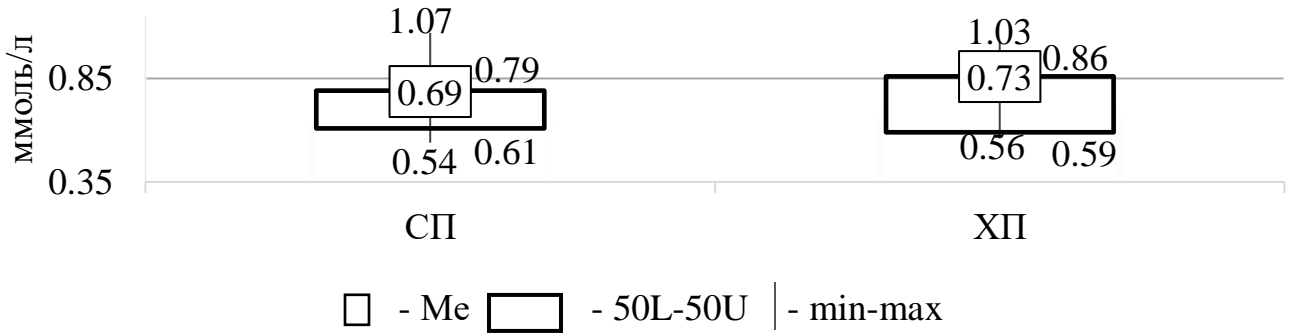


Рис. 5.16. Описові характеристики вмісту МК плазми крові в групі дослідження залежно від провідної патології.

Як демонструють дані рис. 5.16, середня величина концентрації МК у плазмі крові новонароджених із ХП статистично не відрізнялась від такої у новонароджених із СП ($U=179$; $z=-0,76$; $p=0,441$). Описові характеристики вмісту ПВК плазми крові в групі дослідження залежно від провідної патології представлена на рис. 5.17.

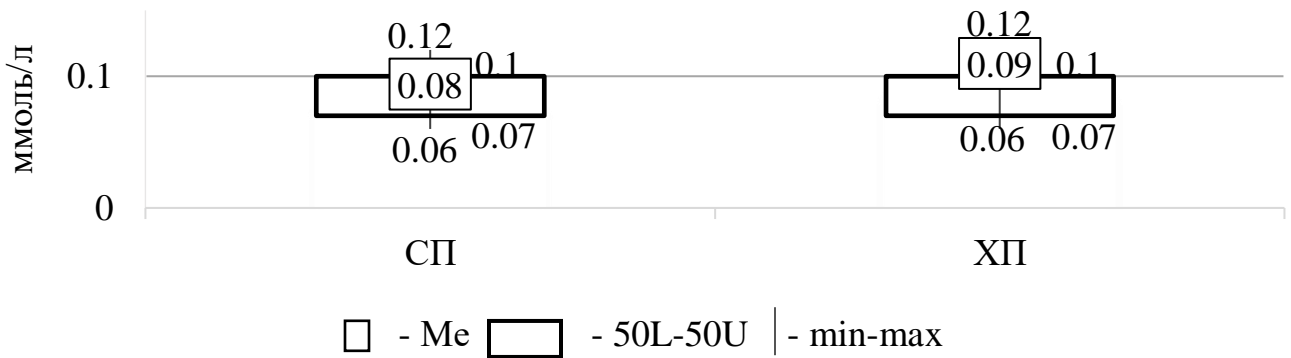


Рис. 5.17. Описові характеристики вмісту ПВК плазми крові в групі дослідження залежно від провідної патології.

Дані рис. 5.17 демонструють, що середні величини концентрації ПВК у плазмі крові новонароджених статистично не відрізнялись відносно провідної патології ($U=161$; $z=-1,2$; $p=0,226$).

Співвідношення значень МК та ПВК плазми крові в групі дослідження залежно від провідної патології СГІН наведені на рис. 5.18.

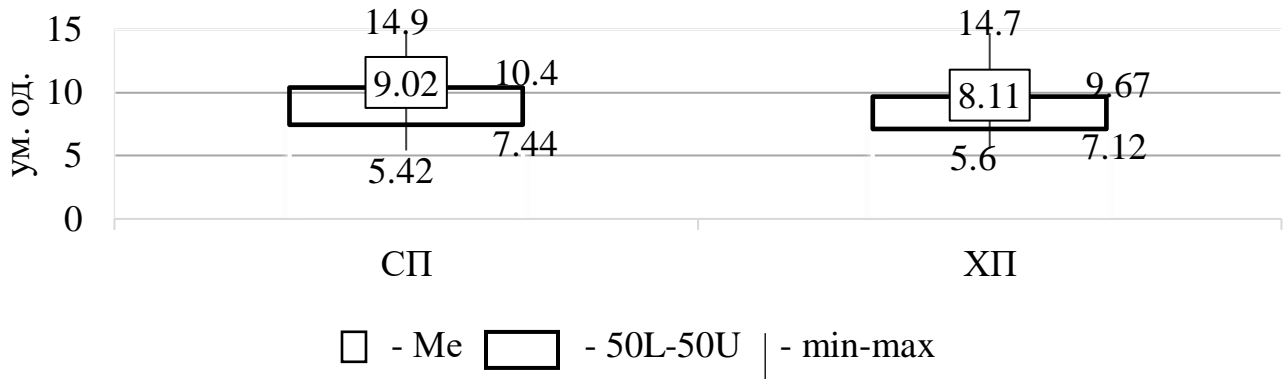


Рис. 5.18. Описові характеристики співвідношення МК/ПВК плазми крові в групі дослідження залежно від провідної патології.

Статистичний аналіз даних, наведених на рис. 5.18 продемонстрував відсутність статистичної значимості при порівнянні новонароджених відносно провідної патології ($U=181$; $z=0,71$; $p=0,477$).

Вираженої статистичної різниці в активності СДГ залежно від провідної патології СГІН відмічено не було ($U=168$; $z=0,56$; $p=0,572$).

Таким чином, аналіз стану клітинного енергозабезпечення у новонароджених із СГІН продемонстрував пригнічення його фізіологічних механізмів, про що свідчать зміни концентрації МК, ПВК, їх співвідношення, та пригнічення активності СДГ. Ці процеси не залежать від клінічної значимості СГІН і провідної патології, що свідчить про їх універсальність.

Узагальнюючи матеріали, наведені в розділі 4, можна твердити про вирішення задачі визначення стану слизової оболонки ШКТ та клітинного енергозабезпечення при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, що дозволяє зробити такі висновки, що у новонароджених із СГІН, яким проводилась ІТ:

1. Характерними процесами, що приводили морфологічних змін в слизовій оболонці тонкої кишки були: деформація і руйнування кишкових ворсинок, дистрофічні та некротичні зміни в покривному епітелії та зниження його

здатності до регенерації, розлади кровообігу в мікросудинах ворсин, збільшення кількості лімфоцитів і макрофагів в стромі ворсинок і власній пластинці;

2. Концентрація I-FABP в плазмі крові в 95% випадків була вищою за мінімальну межу фізіологічних значень ($p < 0,001$) і є характерною для КЗ СГІН, зокрема – для III-IV його стадії ($p < 0,001$) та пацієнтів із ХП ($p < 0,006$);
3. Відбувається збільшення МК, ПВК ($p < 0,001$) із зміщенням їх співвідношення в бік МК ($p = 0,007$) та зниження активності СДГ ($p = 0,024$). Ці зміни не мають статистично значимого зв'язку з показниками клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, що використані в цій роботі, клінічною значимістю СГІН і провідною патологією, що свідчить про їх універсальність.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях [Додаток А: 2, 3, 5, 6, 12, 15].

РОЗДІЛ 6

СТАН ІМУНОЛОГІЧНИХ РЕАКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СИНДРОМОМ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Припущено, що у новонароджених, які потребували ІТ, розвиток СГІН відображався на імунологічних реакціях. В зв'язку з цим, був проведений аналіз результатів визначення вмісту ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, їх співвідношень, CD95, CD4, CD8, ІРІ в крові, за організаційно-методологічними принципами, наведеними в попередніх розділах.

6.1 Зміни вмісту у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності.

6.1.1. Загальна характеристика змін вмісту про- і протизапальних цитокінів при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених групи дослідження. Рис. 6.1 демонструє контрольне та емпіричне середні значення вмісту ІЛ-1 в плазмі крові.

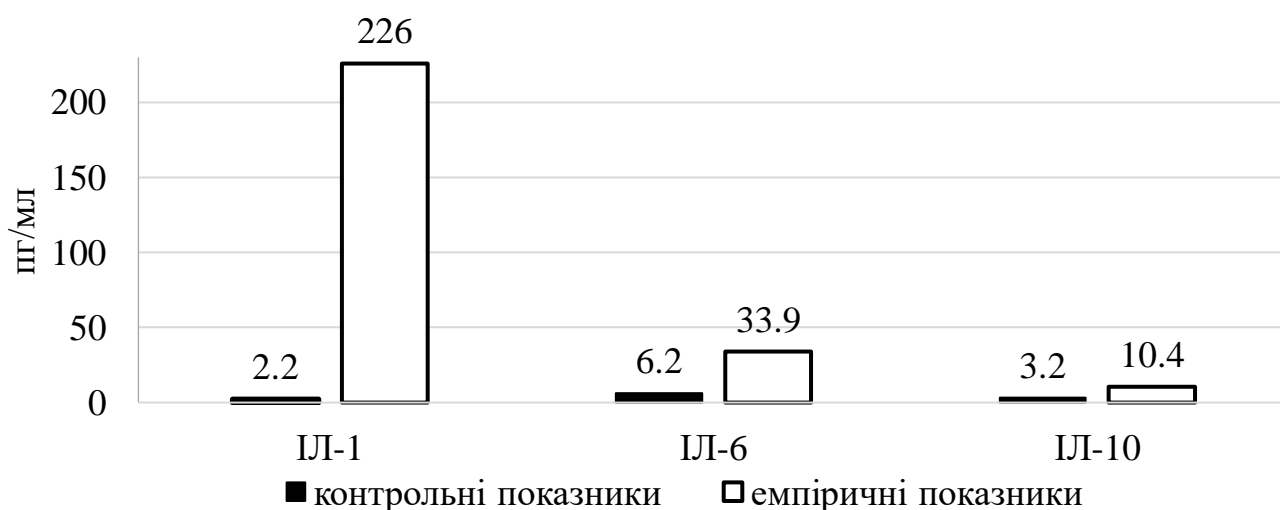


Рис. 6.1. Контрольні та емпіричні середні значення вмісту ІЛ, що досліджувались в плазмі крові.

Дані рис. 6.1 свідчать про значне збільшення вмісту ІЛ-1 в плазмі крові у новонароджених із СГІН в умовах ІТ. Його середня величина складала 226 (113,5; 330) пкг/мл і статистично відрізнялась від контрольного значення ($G=100$; $z=10,5$; $p<0,001$). Підвищеними проти контрольних значень були показник ІЛ-6, який склав 33,6 (24,3-156) пкг/мл ($G=100$; $z=5,83$; $p<0,001$) і показник ІЛ-10, який склав 10,4 пкг/мл (6,1-44,9) ($G=100$; $z=5,5$; $p<0,001$).

Контрольні значення співвідношення ІЛ були розраховані, виходячи із середніх показників контрольних значень кожного з них. Ці показники разом із емпіричними значеннями показників співвідношення ІЛ наведені на рис. 6.2.

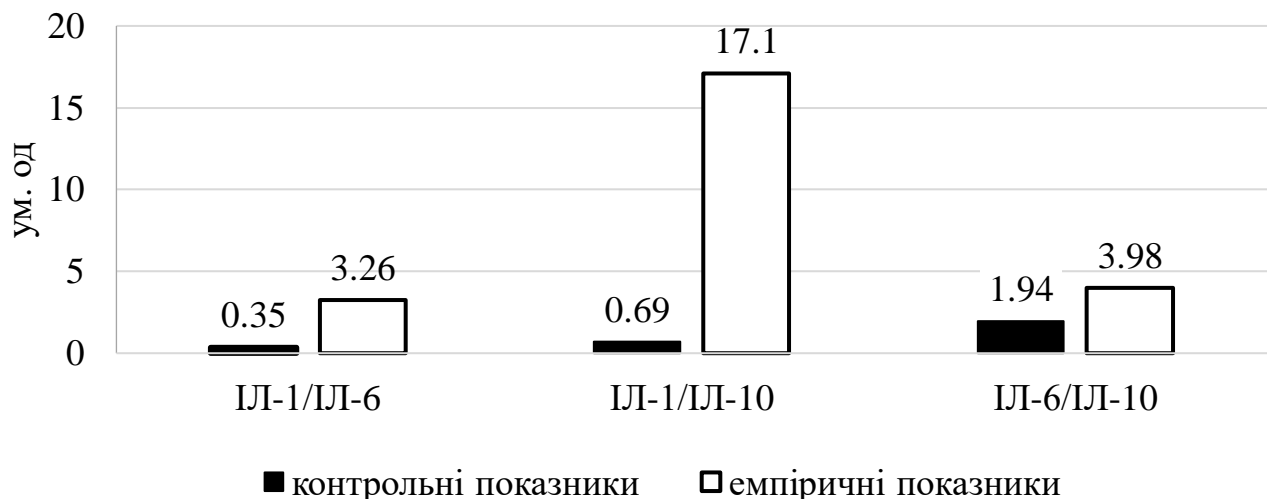


Рис. 6.2. Контрольне та емпіричне середні значення співвідношення ІЛ, що досліджувались в плазмі крові.

Дані рис. 6.2. свідчать про збільшення всіх трьох індексів, середні значення яких в групі дослідження склали для співвідношення ІЛ-1/ІЛ-6– 3,25 (1,45; 6,52) ум. од.; для співвідношення ІЛ-1/ІЛ-10 – 17,1 (1,05; 24,9) ум. од.; для співвідношення ІЛ-6/ІЛ-6 – 3,98 (3,02; 4,32) ум. од. При цьому для всіх трьох показників встановлена однаково висока розбіжність відносно контролю ($G=100$; $z=5,83$; $p<0,001$).

Кореляційні зв'язки підтверджували вище наведені тенденції і демонстрували статистично значимі зв'язки концентрації ІЛ із клінічними патернами СГІН, концентрацією I-FABP, параметрами оцінки стану кишкової мікрофлори, даними ФЕГ, клінічною значимістю СГІН, ХП (додаток Г).

6.1.2. Характеристика змін вмісту змін вмісту про- і протизапальних цитокінів у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості. Табл. 6.1 демонструє концентрації ІЛ, що досліджувались, та їх співвідношень залежно від клінічної значимості СГІН.

Таблиця 6.1

Характеристики концентрації ІЛ, що досліджувались та їх співвідношень у обстежених новонароджених залежно від клінічної значимості СГІН

Показник	РР СГІН, Me (50L; 50U)	КЗ СГІН, Me (50L; 50U)	U; z; p
ІЛ-1, пг/мл	211 (69,8; 363)	239 (115; 325)	1413; -0,18; 0,859
ІЛ-6, пг/мл	23 (23; 23)	36,7 (24,4; 204)	<0,01; -2,31; 0,021
ІЛ-10, пг/мл	4,8 (4,8; 4,8)	12 (6,1; 66,3)	2; -2,18; 0,03
ІЛ-1/ІЛ-6, ум. од.	0,3 (0,83; 0,83)	3,47 (1,46; 6,56)	100; 0,71; 0,48
ІЛ-1/ІЛ-10, ум. од.	3,96 (3,96-3,96)	19,7 (4,11-25)	100; 0,71; 0,48
ІЛ-6/ІЛ-10, ум. од.	4,78 (4,78; 4,78)	3,89 (3,02; 4,25)	100; 0,71; 0,48

Дані табл. 6.1 свідчать про значиме збільшення вмісту ІЛ-6 і ІЛ-10 при КЗ СГІН, але ці зміни не відбиваються на співвідношенні ІЛ.

6.1.3. Характеристика змін вмісту змін вмісту про- і протизапальних цитокінів у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від залежно від провідної патології. Характеристика змін вмісту про- і протизапальних цитокінів у новонароджених при СГІН залежно від провідної патології наведена в табл. 6.2. Її дані свідчать про те, що зміни рівня ІЛ-1 не залежать

від характеру основного захворювання, проте у пацієнтів з ХП можна очікувати зростання рівня ІЛ-6 і ІЛ-10 та зменшення показників співвідношень ІЛ-1/ІЛ-6 та ІЛ-1/ІЛ-10 у пацієнтів з ХП.

Таким чином, у новонароджених із СГІН реєструється значиме підвищення ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, які є характерними для КЗ СГІН за винятком збільшення концентрації ІЛ-1, зміни якого є неспецифічними і не залежать від клінічної значимості СГІН, а також не пов'язані з характером основного захворювання. Для пацієнтів з ХП – збільшення обох цих цитокінів з відповідним зменшенням співвідношень ІЛ-1/ІЛ-6 та ІЛ-1/ІЛ-10.

Таблиця 6.2

Характеристики концентрації ІЛ, що досліджувались та їх співвідношень у обстежених новонароджених залежно від провідної патології

Показник	СП, Ме (50L; 50U)	ХП, Ме (50L; 50U)	U; z; p
ІЛ-1, пг/мл	211 (69,8; 363)	319 (226; 369)	683; -1,68; 0,11
ІЛ-6, пг/мл	23 (23; 23)	100,72 (32,7; 301)	69,5; -2,89; 0,003
ІЛ-10, пг/мл	4,8 (4,8; 4,8)	21,9 (8,6; 102,3)	66,5; -2,99; 0,211
ІЛ-1/ІЛ-6, ум. од.	6,35 (1,59; 6,76)	1,47 (1,4; 3,59)	91,5; 2,2; 0,028
ІЛ-1/ІЛ-10, ум. од.	21 (8,15-26,3)	4,23 (3,71-20,7)	80; 2,567; 0,001
ІЛ-6/ІЛ-10, ум. од.	4 (3,41; 4,18)	3,81 (2,88; 4,6)	126; 1,11; 0,267

6.2 Зміни експресії кластерів диференціації лімфоцитів у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності.

6.2.1. Загальна характеристика змін експресії кластерів диференціації лімфоцитів при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених

групи дослідження. Контрольне та емпіричне середні значення кількості CD4 в групах дослідження представлені на рис. 6.3.

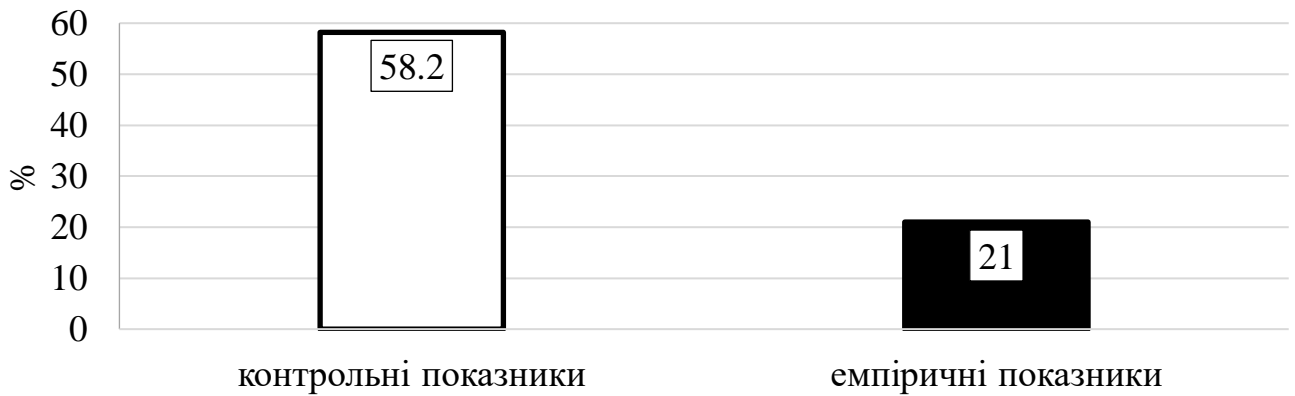


Рис. 6.3. Контрольне та емпіричне середні значення кількості CD4 крові.

Як демонструє рис. 6.3, кількість CD4 в групі дослідження була нижча за контрольне значення і складала 21 (18; 35)%. При цьому була встановлена статистична значима різниця між контрольним і емпіричним показником ($G=8$; $z=4$; $p<0,001$).

Контрольне та емпіричне середні значення кількості CD8 в групах дослідження представлені на рис. 6.4.

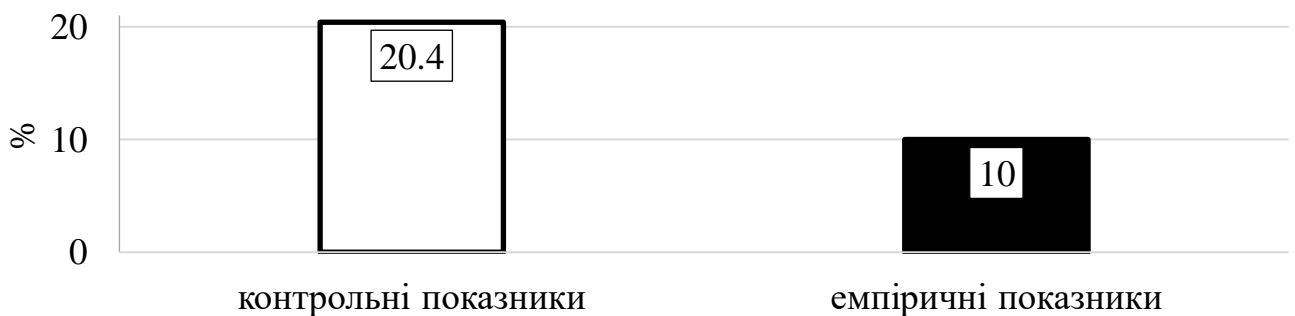


Рис. 6.4. Контрольне та емпіричне середні значення кількості CD8 крові.

Як демонструє рис. 6.4, на відміну від кількості CD4, вміст CD8 в крові новонароджених із СГПН, хоча і був меншим, і склав 10 (7; 21)%, але статистично не відрізнявся від контрольного ($G=32$; $z=1,6$; $p=0,11$).

Описові характеристики ІРІ крові в групі дослідження представлені на рис. 6.5.



Рис. 6.5. Контрольне та емпіричне середні значення ІРІ крові.

Як свідчать дані рис. 6.5, у новонароджених із СГІН середня величина цього показника склала 2,33 (1,2; 3) ум. од. і статистично не відрізнялась від контрольного значення ($G=32$; $z=1,6$; $p=0,109$).

Контрольне та емпіричне середні значення кількості CD95 представлені на рис. 6.6.

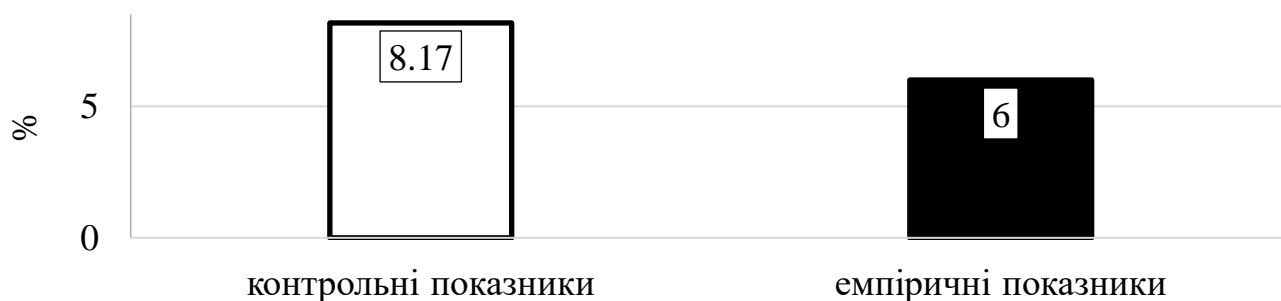


Рис. 6.6. Контрольне та емпіричне середні значення кількості CD95 в крові.

Дані рис. 6.6 демонструють зменшення кількості CD95 в крові новонароджених із СГІН. Середнє значення цього показника у обстежених пацієнтів становило 6 (3; 11)% і статистично не відрізнялось від контрольного значення ($G=36$; $z=1,2$; $p=0,203$).

Кореляційний аналіз не виявив значимих зв'язків експресії кластерів диференціації лімфоцитів і оціночними параметрами цієї роботи, окрім зв'язку, наведеному в підпункті 6.2.2 (додаток Г).

6.2.2. Характеристика змін експресії кластерів диференціації лімфоцитів у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості наведена в табл.6.3.

Таблиця 6.3

Характеристика змін експресії кластерів диференціації лімфоцитів у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від його клінічної значимості

Показник	РР СГІН, Me (50L; 50U)	КЗ СГІН, Me (50L; 50U)	U; z; p
CD4, %	26 (19; 28)	20 (15; 38)	29; -0,92; 0,354
CD8, %	12,5 (9; 21)	8 (6; 25)	26,5; -1,11; 0,266;
CD95, %	10,5 (9; 18)	4 (2; 8)	19; -2.39; 0,017
IPI, ум.од	1,72 (1,2; 2,87)	2,33 (1,41; 3,45)	23; 0,65; 0,515

Як демонструють дані табл. 6.3, значення кількості кластерів диференціації лімфоцитів, які досліджувались, а також IPI не мали значимої різниці залежно від клінічної значимості СГІН, окрім CD95, який був нижчий при КЗ СГІН.

Кореляційний аналіз виявив значимий зв'язок між CD95 і клінічною виразністю СГІН (додаток Г).

6.2.3. Характеристика змін експресії кластерів диференціації лімфоцитів у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від провідної патології наведена в табл.6.4 Як демонструють її дані, значення кількості кластерів диференціації лімфоцитів, які досліджувались, а також IPI не мали значимої різниці залежно від залежно провідної патології.

Таблиця 6.4

Характеристика змін експресії кластерів диференціації лімфоцитів у новонароджених при синдромі гастроінтестинальної недостатності залежно від провідної патології

Показник	СП, Me (50L; 50U)	ХП, Me (50L; 50U)	U; z; p
CD4, %	21 (18; 35)	20,5 (18; 29)	65,5; 0,5; 0,617
CD8, %	10 (7; 21)	9,5 (6; 26)	68,5; 0,322; 0,739
CD95, %	6 (3; 11)	5 (3; 9)	67; 0,416; 0,677
IPI, ум.од	2,46 (1,2; 3,45)	1,58 (1,4; 1,75)	28; 0,6; 0,547

Узагальнення матеріалів розділу 5 свідчить про вирішення задачі визначення стану імунологічних реакцій у новонароджених із СГІН, і дозволяє зробити висновки, що для цих пацієнтів властиві:

1. Збільшення відносно контрольних значень вмісту ІЛ-1, 6, 10 в плазмі крові ($p < 0,001$), співвідношень ІЛ-1/ІЛ-6 ІЛ-1/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-6 ($G=100$; $z=5,83$; $p < 0,001$) та зниження експресії CD4 ($p < 0,001$);
2. Зміни, характерні для КЗ СГІН у вигляді збільшення ІЛ-6 ($p=0,021$), ІЛ-10 ($p=0,03$), зменшення CD95 ($p=0,017$);
3. Нозологічні особливості характерні для ХП, пов'язані із збільшенням рівня ІЛ-6 ($p=0,03$), зменшенням співвідношень ІЛ-1/ІЛ-6 ($p=0,018$), ІЛ-1/ІЛ-10 ($p=0,001$), але не пов'язані із змінами експресії кластерів диференціації лімфоцитів.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях [Додаток А: 1, 9].

РОЗДІЛ 7

ОБГРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ОПТИМІЗАЦІЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Результати досліджень, наведених в розділах 4-6, свідчать про наявність у новонароджених із СГІН, яким проводиться ІТ, змін з боку слизової оболонки ШКТ, моторної функції кишечника, які пов'язані із зміною кишкового мікробіоценозу, стану клітинного енергозабезпечення, що призводить до формування клінічних патернів СГІН і системних імунологічних змін. При цьому результати досліджень, наведені в попередніх розділах продемонстрували універсальність порушень цитоенергетичного статусу і кишкової мікробіоти. Ці зміни формувались не залежно від характеру основного захворювання і КЗ СГІН. В останньому випадку констатувалась лише поглиблення мікробіотичних порушень відповідно до поглиблення клінічної виразності СГІН. Тому припущено, що пробіотична корекція мікробної флори і донація енергетичного забезпечення меглюміну натрію сукцинатом стануть універсальними патогенетично обґрунтованими засобами оптимізації ІТ СГІН у новонароджених.

Для оцінки впливу цих засобів на перебіг СГІН пацієнти групи досліджень були розподілені на дві групи залежно від лікувальної тактики: основна група – оптимізована ІТ; група порівняння – традиційна ІТ.

7.1 Характеристика клінічних патернів синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених залежно від тактики інтенсивної терапії.

На початку спостереження в основній групі ЗШЄ реєструвалась з частотою 22% (9/42). Близькі показники були отримані і в групі порівняння: ЗШЄ

реєструвалась з частотою 24% (9/38). Ці показники не мали статистично значимої різниці ні за частотою реєстрації ($\chi^2=0,12$; $p=0,725$), ні за абсолютним показником ($U=782$; $z=0,14$; $p=0,885$), ні за показником об'ємної частки ($U=790$; $z=0,07$; $p=0,946$).

Наприкінці спостереження в основній групі ЗШЄ реєструвалась з частотою 7% (3/42); в групі порівняння - з частотою 18% (7/38). Ці показники не мали статистично значиму різницю ні за частотою реєстрації ($\chi^2=2,32$; $p=0,127$), ні за абсолютним показником ($U=730$; $z=0,65$; $p=0,516$), ні за показником об'ємної частки ($U=728$; $z=0,67$; $p=0,503$).

Описові характеристики частоти випорожнень в групах дослідження наведена на рис. 7.1. Як демонструє цей рисунок, середні значення частоти дефекацій в обох групах збільшились.

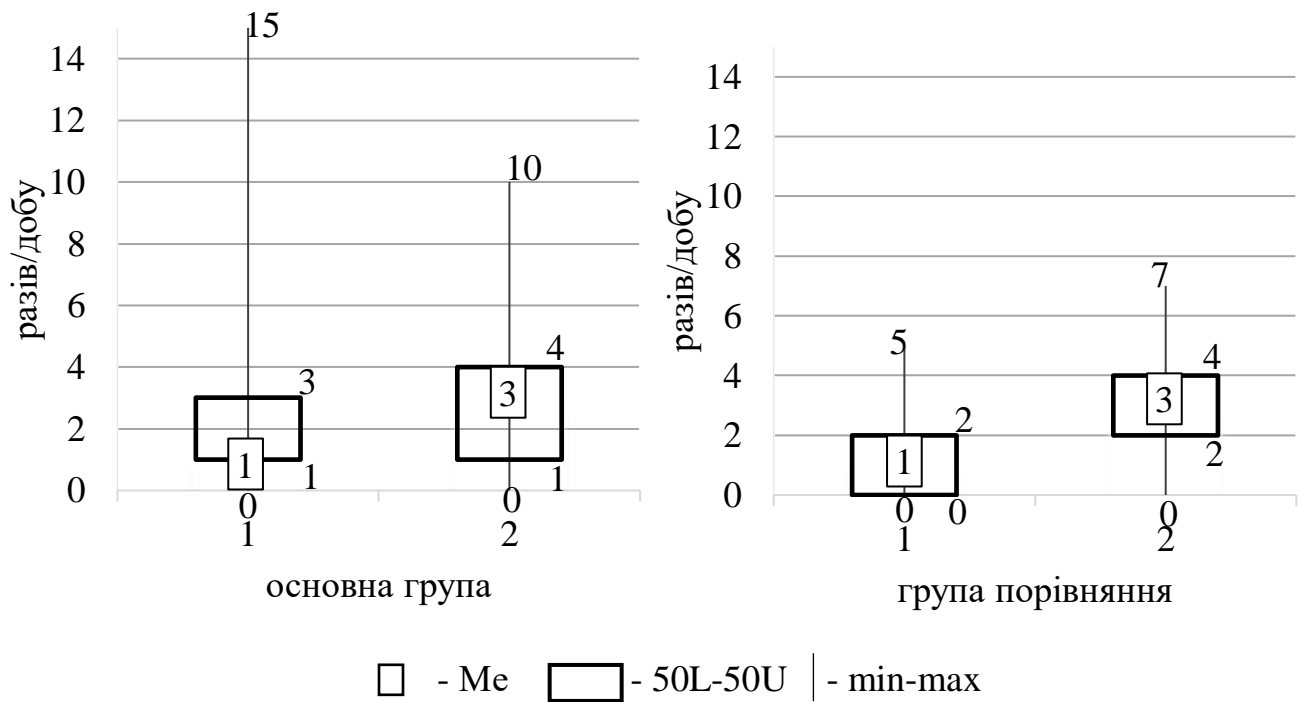


Рис. 7.1. Описові характеристики частоти випорожнень в групах дослідження:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

Динаміка змін рівня частоти дефекацій склала 1 (0; 2) разів/добу в основній групі та 0 (0; 0) разів/добу в групі порівняння. При аналізі динамічних змін в групах

за критерієм знаків ці тенденції виявились значними як в основній, так і в порівняльній групах ($G=75$; $z=2,83$; $p=0,005$ та $G=83,9$; $z=3,59$; $p<0,001$ відповідно). При порівнянні статистичних значень за критерієм Мана-Уїтні в обох групах частота випорожнень на початку, наприкінці спостереження і за динамікою змін статистично не відрізнялась ($U=689$; $z=-1,05$; $p=0,294$; $U=732$; $z=0,636$; $p=0,524$ та $U=670$; $z=1,223$; $p=0,219$ відповідно).

Відносні показники відхилень кількості дефекацій в групах дослідження від фізіологічних меж наведена в табл. 7.1. Ці дані демонструють відсутність значимої різниці цього показника як на початку, так і наприкінці спостереження.

Таблиця 7.1

Відносні показники відхилень кількості дефекацій в групах дослідження від фізіологічних меж, % (n/N)

Частота дефекацій відносно фізіологічних значень	Початок спостереження			Кінець спостереження		
	основна група	група порівняння	χ^2 ; р	основна група	група порівняння	χ^2 ; р
Нижча	83 (35/42)	92 (35/38)	1,4; 0,236	62 (26/42)	66 (25/38)	0,13; 0,718
Тотожна	12 (5/42)	8 (3/38)	0,36; 0,551	36 (15/42)	29 (11/38)	0,42 0,519
Вища	5 (2/42)	0 (0/38)	1,86; 0,173	2 (1/42)	5 (2/38)	0,46; 0,5

Описові характеристики динаміки обводу живота в групах дослідження наведена на рис. 7.2.

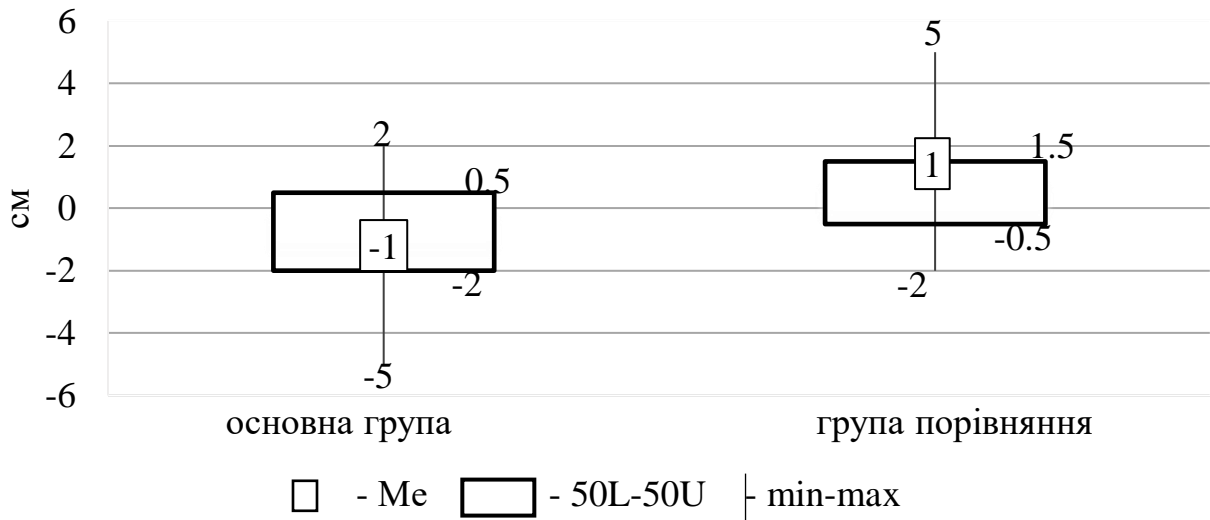
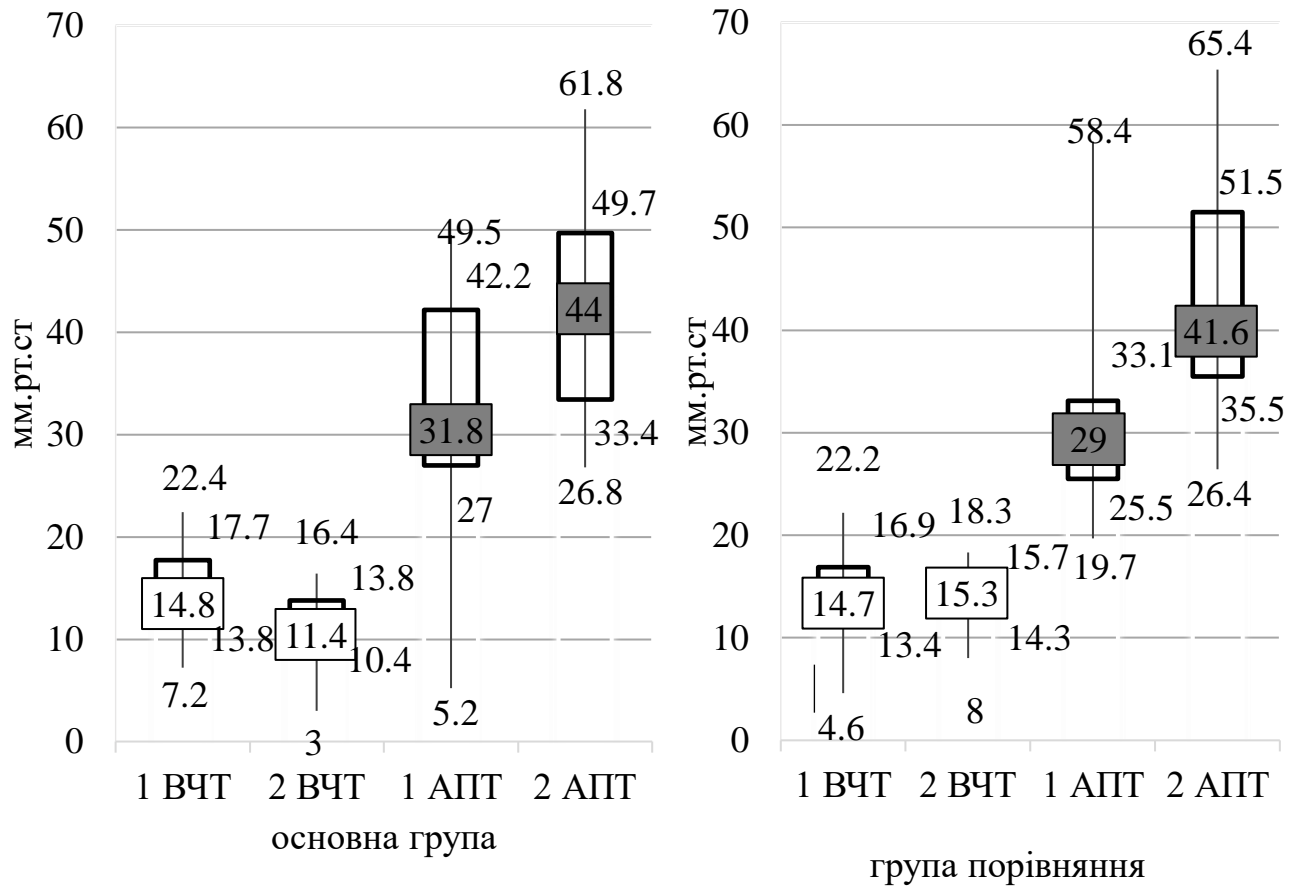


Рис. 7.2. Описові характеристики динаміки обводу живота в групах дослідження.

Як демонструють дані рис 7.2, динаміки обводу живота в основній групі демонструвала зменшення, в групі порівняння – збільшення із статистично значимою різницею показників ($U=117$; $z=2,93$; $p=0,003$). При цьому частота збільшення динаміки обводу живота понад верхню межу нормального значення в основній групі становила 9% (2/23), а в групі порівняння – 24% (5/21) ($\chi^2=1,87$; $p=0,17$).

Описові характеристики значень ВЧТ та АПТ в групах дослідження наведена на рис. 7.3. Як демонструють дані цього рисунку, на початку дослідження в основній групі і групі порівняння значення ВЧТ практично збігались, а АПТ було вищим в основній групі, хоча ця різниця не була статистично значимою ($U=143$; $z=-0,53$; $p=0,599$ та $U=138$; $z=-0,7$; $p=0,484$ відповідно). Наприкінці дослідження різниця за показником ВЧТ була статистично значимою ($U=62,5$; $z=3,09$; $p=0,002$), а за показником АПТ – ні ($U=157$; $z=-0,08$; $p=0,936$).



□ - Me □ - 50L-50U - min-max

Рис. 7.3. Описові характеристики та динаміка змін вмісту ВЧТ і АПТ в групах дослідження.

Примітки:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження;

Дані про АПТ були отримані при значеннях середнього артеріального тиску 46,5 (43,5; 53,5) мм рт.ст. в основній групі і 45,5 (41,5; 49,5) мм рт.ст. в групі порівняння, що не мало статистично значимої різниці ($U=135$; $z=-0,78$; $p=0,435$)

Динаміка ВЧТ склала в основній групі -3,6 (-5,6; -2,4) мм.рт.ст. проти -0,45 (-1,45; 0,65) в контрольній групі і продемонструвала статистично значиму різницю

($U=24$; $z=4,31$; $p<0,001$). На відміну від неї, динаміка АПТ не мала статистичної значущості ($U=151$; $z=0,27$; $p=0,787$) і становила в основній і групі порівняння $-3,6$ ($-5,6$; $-2,4$) та $-0,45$ ($-1,45$; $0,6$) відповідно. В основній групі наприкінці дослідження відносно його початку встановлена статистична значимість різниці за показником ВЧТ ($G=0$; $z=3,75$; $p<0,001$), але не встановлена за показником АПТ ($G=75$; $z=1,75$; $p=0,08$). В групі порівняння, навпаки, встановлена статистична значимість в різниці за показником АПТ ($G=80$; $z=2,46$; $p=0,014$), але не встановлений за показником ВЧТ ($G=25$; $z=0,5$; $p=0,617$).

За показником ВЧТ була визначена частота реєстрації ступенів ІАГ (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

**Частота реєстрації різних ступенів ІАГ у новонароджених групи дослідження %
(n/N)**

Ступінь ІАГ	Початок спостереження			Кінець спостереження		
	основна група	група порівняння	χ^2 ; p	основна група	група порівняння	χ^2 ; p
0	6 (1/16)	10 (2/20)	0,16; 0,686	19 (3/16)	10 (2/20)	0,57; 0,451
I	0 (0/16)	0 (0/20)	-	44 (7/16)	0 (0/20)	10,9; 0,001
II	5 (8/16)	45 (9/20)	0,09; 0,765	31 (5/16)	50 (10/20)	1,29; 0,257
III	25 (4/16)	30 (6/20)	0,44; 0,507	6 (1/16)	35 (7/20)	6,46; 0,011
IV	19 (3/16)	15 (3/20)	0,09; 0,764	0 (0/16)	1 (5/20)	0,78; 0,376

Як демонструють дані табл. 7.2, наприкінці спостереження в основній групі, на відміну від групи порівняння, переважала ІАГ I ст.

Таким чином, серед клінічних патернів СГІН показник ЗШЄ не продемонстрував суттєвих змін протягом лікування. Натомість кількість дефекацій протягом лікування у обстежених пацієнтів збільшилась. Ці обидва критерії не залежали від обраної тактики ІТ. Проте, такі показники, як динаміка обводу живота,

ВЧТ і ступінь ІАГ продемонстрували позитивні клінічні зміни як за абсолютними показниками так і за їх динамікою на тлі оптимізованої тактики ІТ.

7.2 Характеристика фоноентерографічних показників моторної функції шлунково-кишкового тракту при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених залежно від тактики інтенсивної терапії.

Описові характеристики та динаміка змін вмісту Аb в групах дослідження представлена на рис. 7.4.

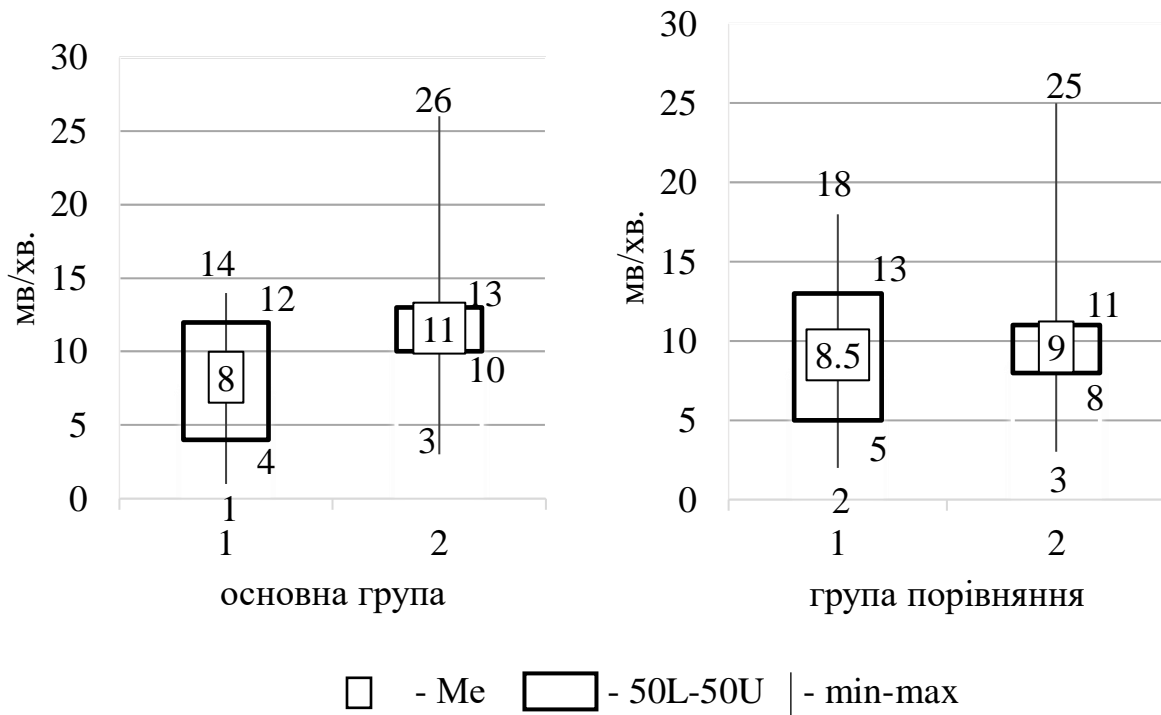


Рис. 7.4. Описові характеристики та динаміка Аb в групах дослідження.

Примітки:

- 1 – початок спостереження;
- 2 – кінець спостереження.

Як демонструють ці дані, середня величина Аb в основній групі збільшилась, в той час, як в групі порівняння – практично не змінилась. При аналізі динамічних змін в групах за критерієм знаків ці тенденції виявились статистично значимими в

основній групі ($G=85,71$; $z=2,41$; $p=0,016$), тоді як в групі порівняння вони виявились незначимими ($G=64,7$; $z=0,97$; $p=0,331$).

При порівнянні статистичних значень за критерієм Мана-Уїтні A_b в групах дослідження статистично не відрізнялась як на початку спостереження ($U=137,5$; $z=0,7$; $p=0,483$), так і наприкінці дослідження ($U=100,5$; $z=-1,88$; $p=0,06$).

Описові характеристики та динаміка змін A_s в групах дослідження представлена на рис. 7.5.

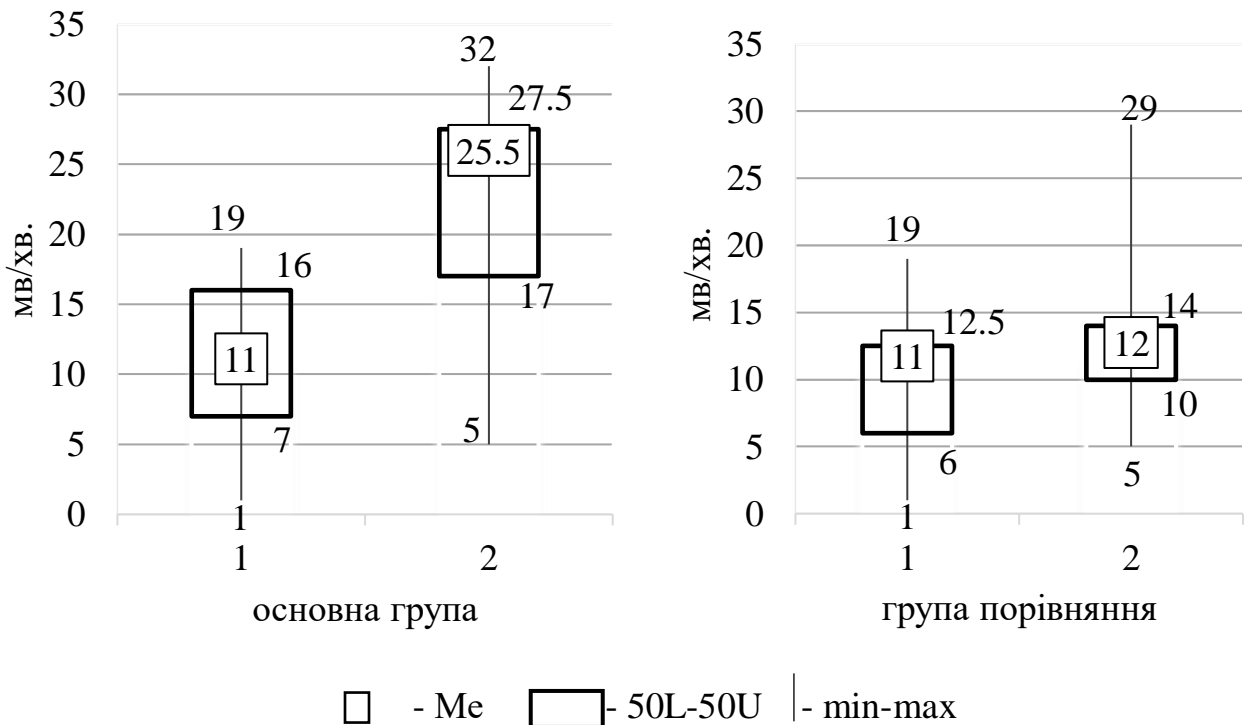


Рис. 7.5. Описові характеристики та динаміка A_s в групах дослідження.

Примітки:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

Дані рис 7.5 демонструють, що середня величина A_s в основній групі збільшилась в 2,3 рази і була статистично значимою ($G=93,75$; $z=3,25$; $p=0,001$); в групі порівняння незначне збільшення цього показника не мало статистичної значущості ($G=70$; $z=1,56$; $p=0,118$ відповідно). Не було встановлено статистично

значимої відмінності в значенні As в групах дослідження на початку спостереження ($U=139$; $z=-0,65$; $p=0,514$), проте наприкінці спостереження цей показник в основній групі був значимо вищий, ніж в групі порівняння ($U=59$; $z=-3,2$; $p=0,001$).

Описові характеристики Fb в групах дослідження представлена на рис. 7.6.

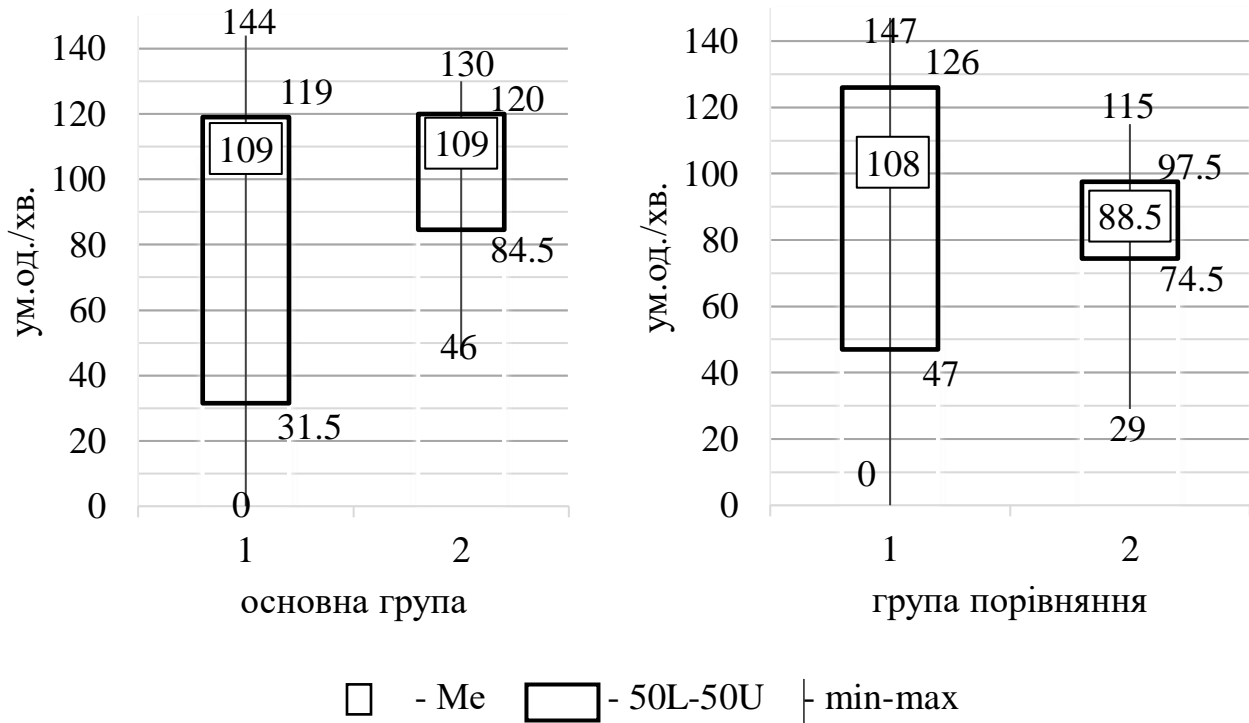


Рис. 7.6 Описові характеристики та динаміка Fb в групах дослідження.

Примітки:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

Дані рис. 7.6 демонструють, що середня величина Fb в основній групі не змінилась ($G=75$; $z=1,75$; $p=0,08$); в групі порівняння, хоча і відбулося зниження показника Fb, воно не мало статистичної значущості ($G=35$; $z=1,12$; $p=0,264$). Не було встановлено статистично значимої відмінності в значенні Fb в групах дослідження на початку спостереження ($U=141$; $z=0,589$; $p=0,556$), проте наприкінці спостереження цей показник в основній групі був значимо вищий, ніж в групі порівняння ($U=93$; $z=2,12$; $p=0,033$).

Описові характеристики Fs в групах дослідження представлена на рис. 7.7.

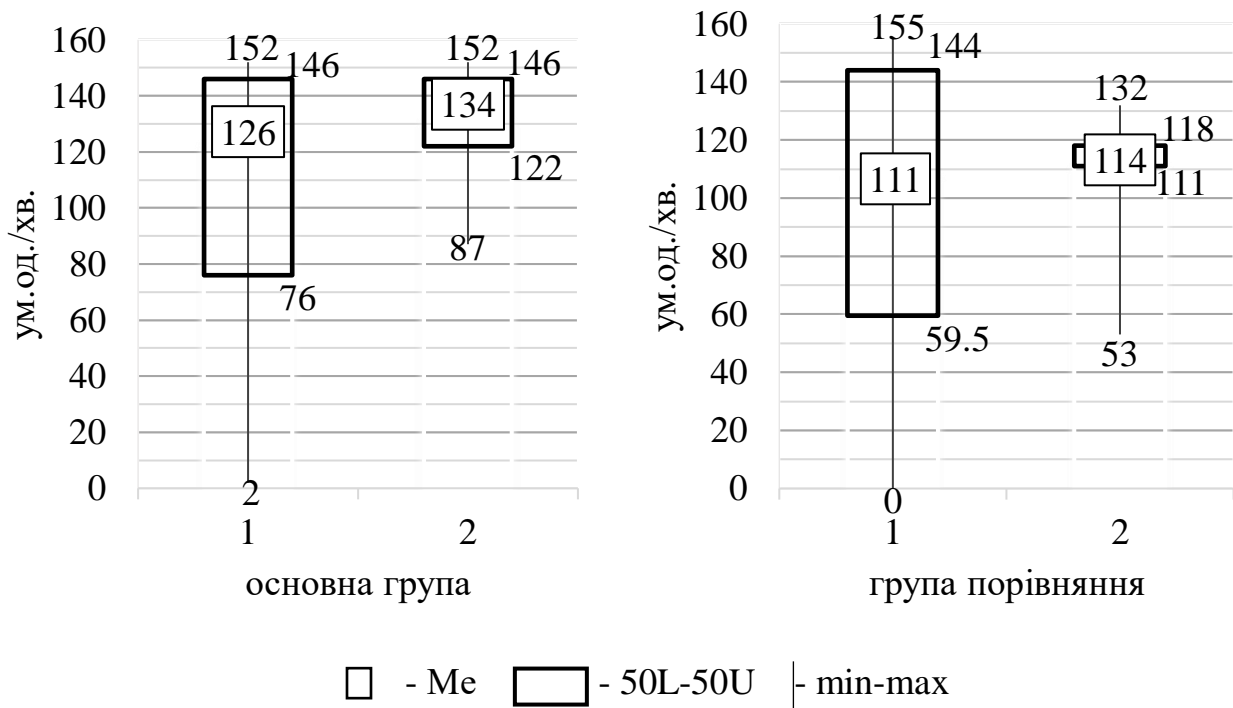


Рис. 7.7. Описові характеристики та динаміка Fs в групах дослідження.

Примітки:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

Дані рис. 7.7 демонструють, що середня величина Fs в основній групі не змінилась ($G=75$; $z=1,75$; $p=0,08$); в групі порівняння, хоча і відбулося зниження показника Fs, воно не мало статистичної значущості ($G=52,6$; $z<-0,01$; $p=1$). Не було встановлено статистично значимої відмінності в значенні Fs в групах дослідження на початку спостереження ($U=145$; $z=-0,45$; $p=0,656$), проте наприкінці спостереження цей показник в основній групі був значимо вищий, ніж в групі порівняння ($U=54$; $z=-3,35$; $p<0,001$).

Таким чином, у пацієнтів, яким застосовувалась оптимізована тактика ІТ констатувалось клінічне покращення моторної функції ШКТ за винятком показника Ab, який продемонстрував лише виразнішу тенденцію до підвищення.

7.3 Характеристика мікробіоценозу кишечника при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених залежно від тактики інтенсивної терапії.

Описові характеристики кількості ББ та ЛБ в групах дослідження представлена на рис. 7.8.

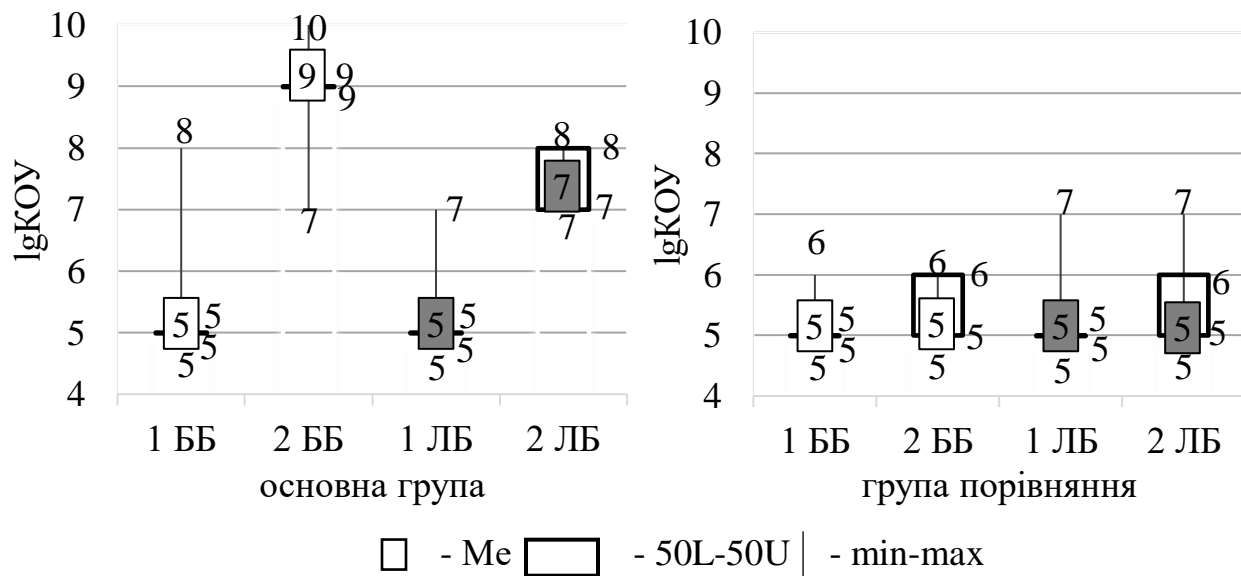


Рис. 7.8. Описові характеристики та динаміка змін вмісту ББ і ЛБ в групах дослідження.

Примітки:

- 1 – початок спостереження;
- 2 – кінець спостереження.

Як демонструють дані рис. 7.8, середні показники кількості ББ та ЛБ в основній групі збільшились, в той час, як в групі порівняння – практично не змінились. При аналізі динамічних змін в групах за критерієм знаків ці тенденції виявились значимими в основній групі як для ББ, так і для ЛБ ($G=0$; $z=2,85$; $p=0,004$ та $G=0$; $z=2,67$; $p=0,008$ відповідно); в групі порівняння статистичної значимості за показниками динаміки ББ та ЛБ не встановлено ($G=16,7$; $z=1,22$; $p=0,221$ та $G=40$;

$z < -0,001$; $p = 1$ відповідно). При цьому наприкінці спостереження кількість ББ і ЛБ в основній групі статистично не відрізнялись від контрольних показників здорових новонароджених ($G = 20$; $z = 1,58$; $p = 0,114$ та $G = 0$; $z = 1,5$; $p = 0,133$ відповідно), а в групі порівняння були значимо нижчими від них ($G = 100$; $z = 2,85$; $p = 0,004$ та $G = 100$; $z = 2,67$; $p = 0,008$ відповідно).

При порівнянні статистичних значень за критерієм Мана-Уїтні кількість ББ та ЛБ в групах дослідження на початку спостереження статистично не відрізнялась ($U = 44$; $z = 0,42$; $p = 0,667$ та $U = 50$; $z < 0,001$; $p = 1$ відповідно), однак наприкінці спостереження виявлена статистично значима більша кількість ББ і ЛБ у новонароджених основної групи відносно групи порівняння ($U = 0$; $z = 3,74$; $p < 0,001$ та $U = 3$; $z = 3,51$; $p < 0,001$ відповідно).

Відповідно значенням концентрації ББ та ЛБ змінювалось і їх співвідношення. Як демонструють дані рис. 7.9, середні значення ББ/ЛБ в основній групі збільшилось, в той час, як в другій практично не змінилось. При аналізі динамічних змін в групах за критерієм знаків ці тенденції виявились не значимими в основній групі як в динаміці, так і відносно контрольного значення у здорових новонароджених ($G = 12,5$; $z = 1,77$; $p = 0,077$ та $G = 60$; $z = 0,31$; $p = 0,75$ відповідно). В групі порівняння ББ/ЛБ також не становило статистичної значимості при аналізі в динаміці, але було значимо нижчим за контрольний показник ($G = 25$; $z = 0,5$; $p = 0,617$ та $G = 90$; $z = 2,21$; $p = 0,027$ відповідно).

Таблиця 7.3

Кореляційні зв'язки кількісного вмісту ББ та ЛБ

Кореляційні зв'язки кількісного вмісту ББ із	Кореляційні зв'язки кількісного вмісту ЛБ із
ВЧТ: $R = -0,49$; $p = 0,029$	ВЧТ: $R = -0,56$; $p = 0,001$
наявністю ІАГ: $R = -0,77$; $p < 0,001$	наявністю ІАГ: $R = -0,67$; $p = 0,001$
ступенем ІАГ: $R = -0,57$; $p = 0,008$	ступенем ІАГ: $R = -0,63$; $p = 0,002$

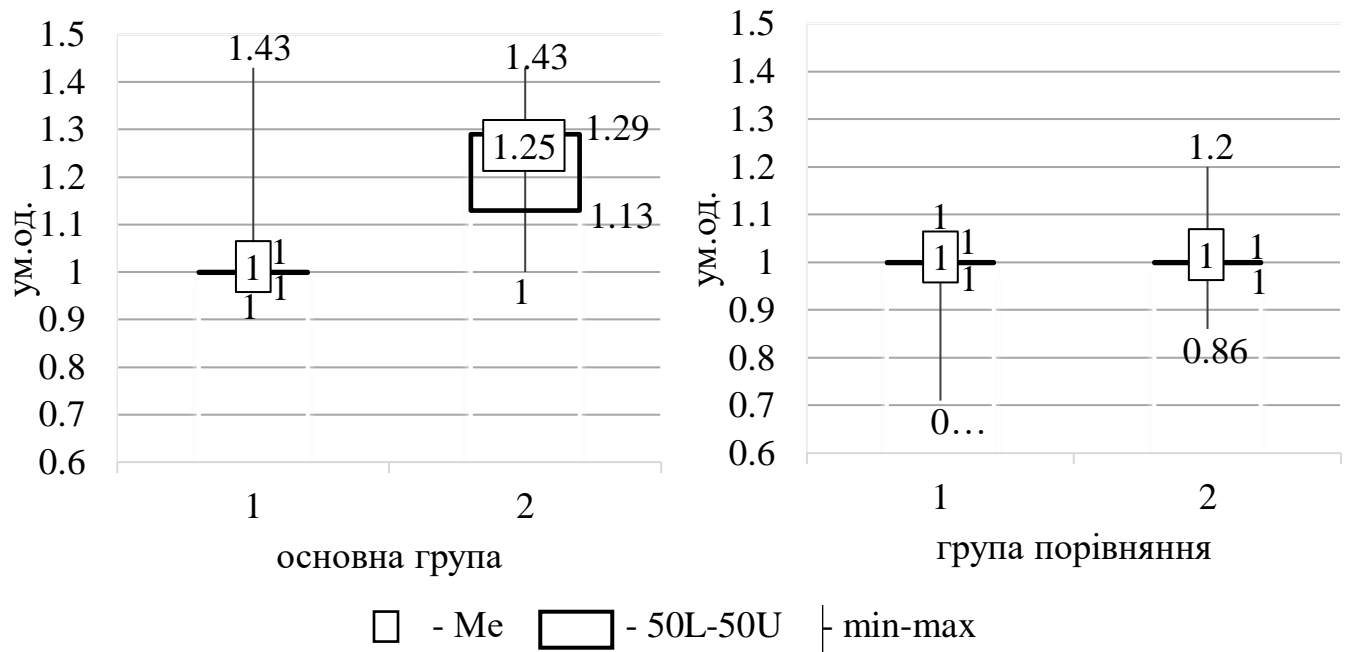


Рис. 7.9. Описові характеристики та динаміка змін співвідношення ББ/ЛБ в групах дослідження.

Примітки:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

При порівнянні статистичних значень за критерієм Мана-Уїтні в обох групах ББ/ЛБ на початку дослідження не мало статистично значимої різниці між групами дослідження ($U=44$; $z=0,42$; $p=0,678$), але було значимо вищим наприкінці дослідження в основній групі ($U=14$; $z=2,68$; $p=0,007$).

В табл. 7.3 відображена частота, характер порушень кишкової мікробіоти наприкінці спостереження залежно від тактики ІТ і їх ступінь, визначений за показником ББ/ЛБ. Як демонструють ці дані, в основній групі наприкінці спостереження значимо збільшилась частка осіб, у яких не були констатовані порушення співвідношення мікробної флори. В обох групах із статистично

незначимою різницею зустрічались представники патогенної і умовно-патогенної флори, в т.ч. – негемолітичний стафілокок (10% (1/10) в групі порівняння), гриби роду *Candida* (по 10% (1/10) в основній і порівняльній групах).

Таблиця 7.4

Частота, виразність і характер порушень кишкової мікробіоти наприкінці спостереження залежно від тактики ІТ

Показник		Група дослідження, % (n/N)		χ^2 ; p
		основна	порівняльна	
Ступінь дисбіозу	0	60 (6/10)	10 (1/10)	6,54; 0,011
	1 ст.	10 (1/10)	0 (0/10)	1,05; 0,305
	2 ст.	30 (3/10)	80 (8/10)	5,05; 0,025
	3 ст	0 (0/10)	10 (1/10)	1,05; 0,305
Патогенна та умовно-патогенна флора		20 (2/10)	30 (3/10)	0,27; 0,606

Таким чином, оптимізована тактика ІТ дозволила збільшити концентрацію ЛБ, ББ в кишковому мікробіоценозі, змінити співвідношення ББ/ЛБ на користь перших, зменшити частку пацієнтів з дисбіотичними порушеннями. Ці зміни створюють умови для позитивних клінічних змін за фоноентерографічними показниками, концентрацією I-FABP, про- і протизапальних цитокінів.

7.4 Характеристика стану слизової оболонки кишечника за вмістом інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від тактики інтенсивної терапії.

Описові характеристики та динаміка змін концентрації I-FABP в плазмі крові в групах дослідження представлена на рис. 7.10.

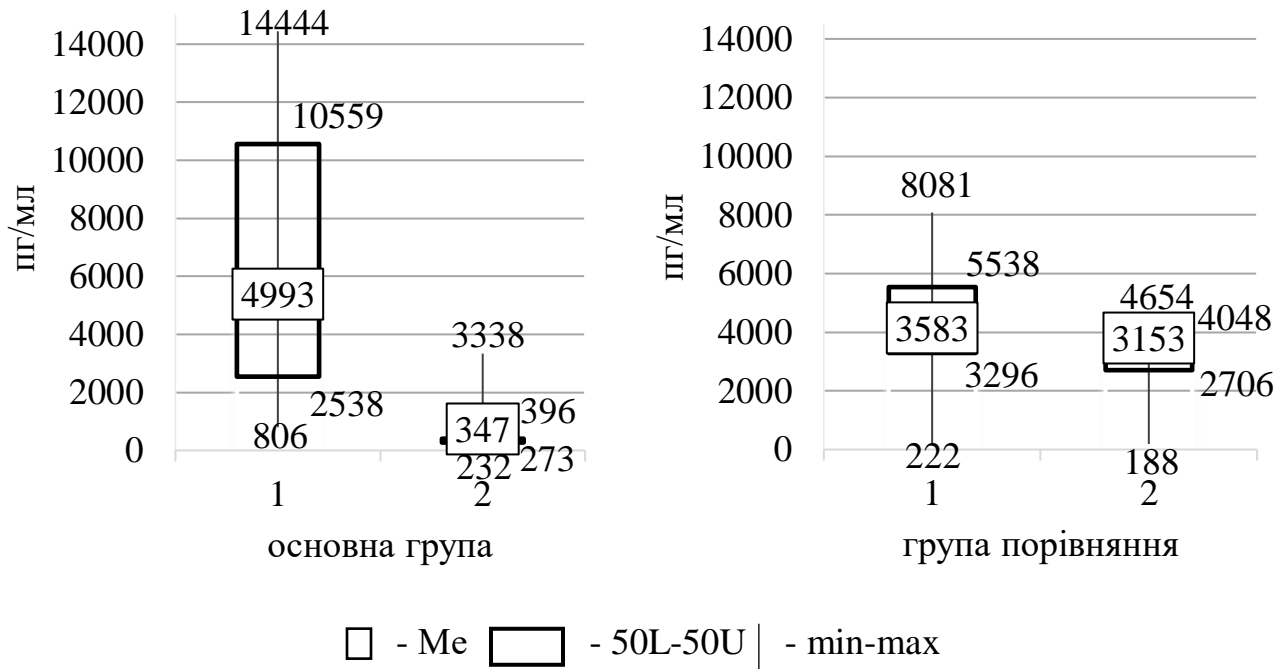


Рис. 7.10. Описові характеристики та динаміка змін концентрації I-FABP в плазми крові в групах дослідження.

Примітки:

- 1 – початок спостереження;
- 2 – кінець спостереження.

Як демонструють дані рис. 7.10, середня величина концентрації I-FABP в плазмі крові в обох групах зменшилась. При аналізі динамічних змін в групах за критерієм знаків ці тенденції виявились значними як в основній групі, так і в групі порівняння з однаковою частотою ($G=100$; $z=0,84$; $p=0,004$ в обох групах).

При порівнянні статистичних значень за критерієм Мана-Уїтні концентрація I-FABP плазми крові на початку і наприкінці спостереження в основній групі і групі порівняння статистично не відрізнялась ($U=37$; $z=-0,94$; $p=0,344$ та $U=29$; $z=1,55$; $p=0,121$ відповідно), однак абсолютні показники динаміки зменшення концентрації I-FABP плазми крові в основній групі була значно більша ($U=9$; $z=3,06$; $p=0,002$). При

цьому середні показники динаміки концентрації I-FAВР плазми крові склали -4631 (-9332; -2265) пг/мл в основній групі та -775 (-1674; -543) пг/мл в групі порівняння.

Таким чином, при використанні оптимізованої тактики ІТ спостерігається сильніша динаміка до зменшення концентрації I-FAВР плазми крові.

7.5 Характеристика клітинного енергозабезпечення у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від тактики інтенсивної терапії.

Описові характеристики та динаміка змін вмісту МК плазми крові в групах дослідження представлена на рис. 7.11.

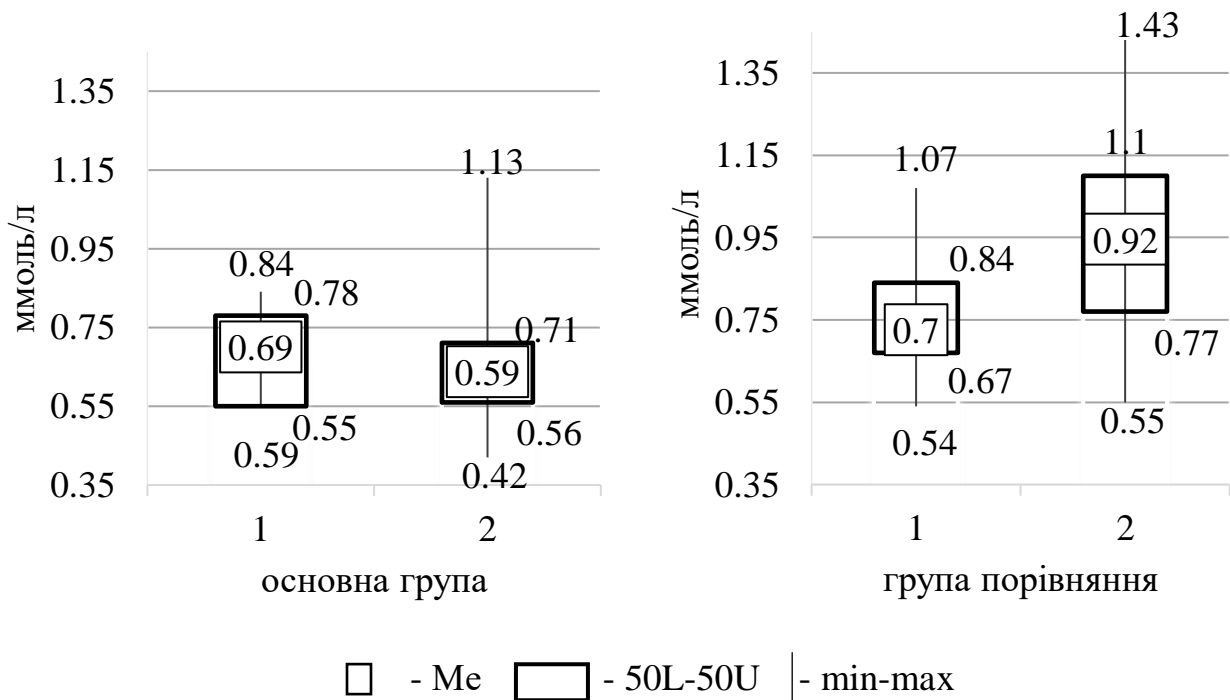


Рис. 7.11. Описові характеристики та динаміка змін вмісту МК плазми крові в групах дослідження.

Примітки:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

Відповідно даним рис. 7.11, середня величина концентрації МК в основній групі зменшились, в той час, як в групі порівняння – підвищилась. При аналізі динамічних змін в групах за критерієм знаків ці тенденції виявились незначними як в основній групі ($G=36,8$; $z=0,92$; $p=0,359$), так і в групі порівняння ($G=70,8$; $z=1,84$; $p=0,066$).

При порівнянні статистичних значень за критерієм Мана-Уїтні концентрація МК на початку спостереження в групах дослідження статистично не відрізнялась, однак наприкінці спостереження виявлена статистично значима менша її концентрація у новонароджених основної групи відносно групи порівняння ($U=75$; $z=3,73$; $p<0,001$).

Описові характеристики та динаміка змін вмісту ПВК плазми крові в групах дослідження представлена на рис. 7.12.

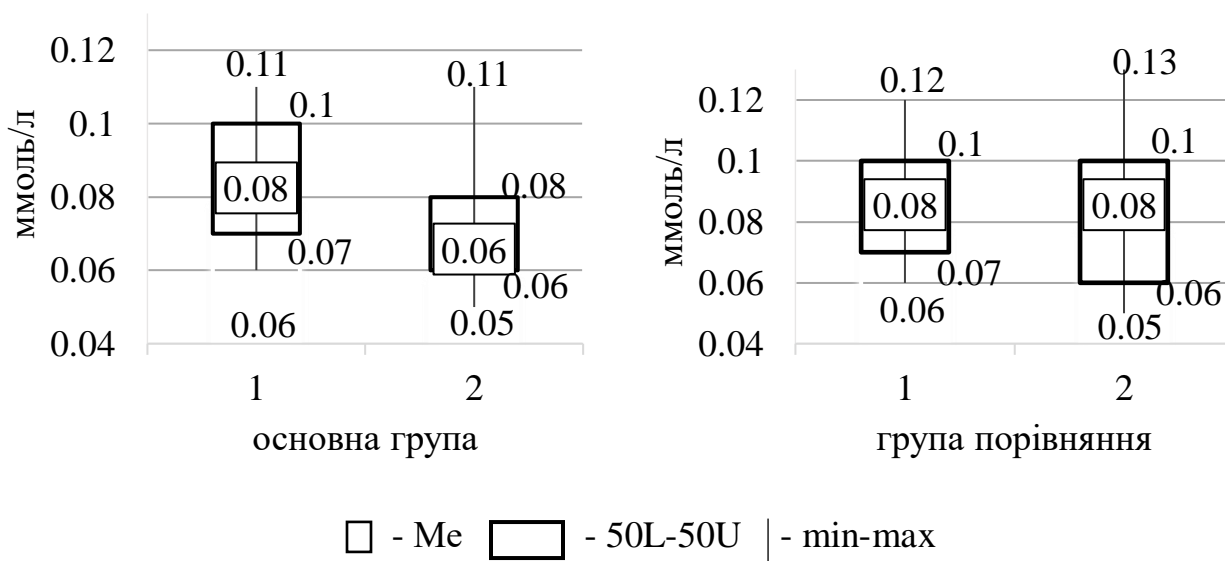


Рис. 7.12. Описові характеристики та динаміка змін вмісту ПВК плазми крові в групах дослідження.

Примітки:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

Дані рис. 7.12 демонструють, що середня величина концентрації ПВК в групі порівняння не змінилась, в основній групі - зменшилась, однак ці зміни не були статистично значимими ($G=45,8$; $z=0,2$; $p=0,838$ та $G=33,33$; $z=1,18$; $p=0,239$ відповідно). Не було встановлено статистично значимих відмінностей в концентрації ПВК в групах дослідження як на початку ($U=222$; $z=0,13$; $p=0,893$), так і наприкінці спостереження ($U=165$; $z=1,53$; $p=0,126$).

Зміни в концентраціях МК та ПВК плазми крові в групах дослідження відбулись на їх співвідношенні (рис. 7.13).

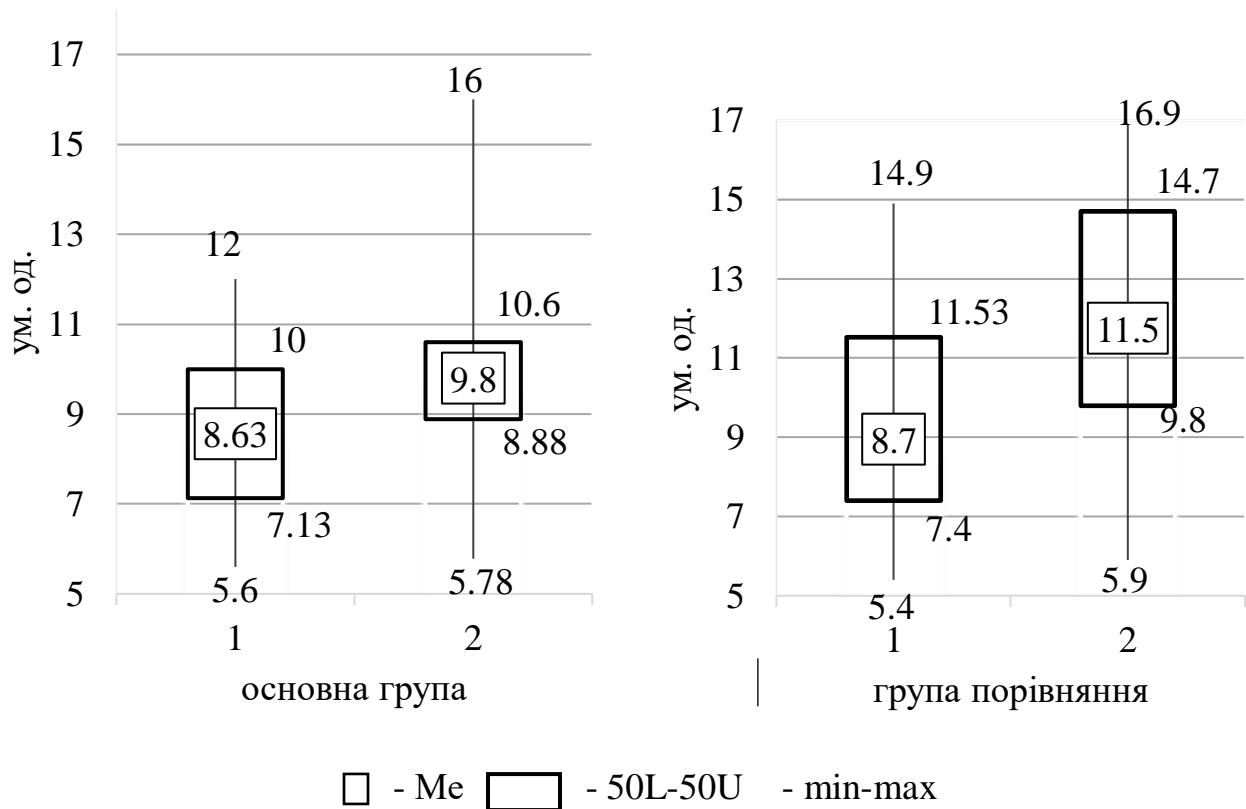


Рис. 7.13. Описові характеристики та динаміка змін співвідношення МК/ПВК плазми крові в групах дослідження.

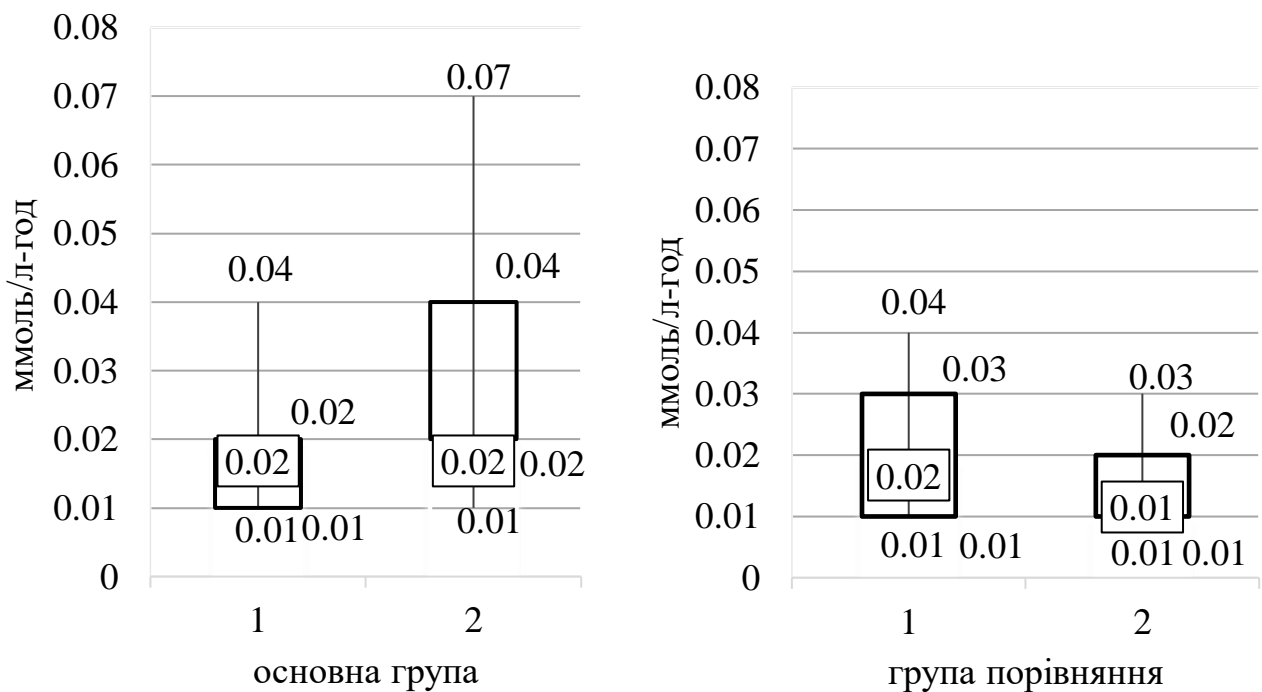
Примітки:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

Аналіз динамічних змін продемонстрував відсутність статистичної значимості змін в співвідношенні МК/ПВК у новонароджених основної групи ($G=57,9$; $z=0,46$; $p=0,646$), в той час, як в групі порівняння рівень цього співвідношення значимо зріс ($G=75$; $z=0,204$; $p=0,024$). Аналіз відмінностей між групами дослідження в співвідношенні МК/ПВК на початку спостереження не був статистично значимим ($U=202$; $z=0,61$; $p=0,541$), але наприкінці спостереження така значимість була встановлена ($U=124$; $z=2,43$; $p=0,011$).

Схожі зміни були встановлені і в активності СДГ плазми крові (рис. 7.14).



□ - Me □ - 50L-50U | min-max

Рис. 7.14. Описові характеристики та динаміка змін активності СДГ плазми крові в групах дослідження.

Примітки:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

Виражені динамічні реакції в активності СДГ не були відмічені ні в основній групі ($G=68,75$; $z=1,25$; $p=0,211$), ні в групі порівняння ($G=34,78$; $z=1,25$; $p=0,211$). На початку спостереження активність цього ферменту значимо не відрізнялась в групах дослідження ($U=193$; $z=-0,28$; $p=0,78$), однак наприкінці спостереження активність СДГ крові в групі порівняння знизилась і значимо різнилась відносно основної групи ($U=69$; $z=-3,56$; $p<0,001$).

Таким чином, застосування оптимізованої тактики ІТ у новонароджених із СГІН дозволяє знизити рівень МК, змінює співвідношення МК/ПВК на користь останнього, запобігає пригніченню активності СДГ.

7.6 Характеристика імунологічних реакцій у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності залежно від тактики інтенсивної терапії.

Табл. 7.4. демонструє описові характеристики та динаміку змін концентрації ІЛ плазми крові у обстежених новонароджених залежно від тактики ІТ. Як свідчать дані цієї таблиці, в основній групі, відносно групи порівняння, на початку спостереження середні значення ІЛ-1 були більшими, а ІЛ-6 та ІЛ-10 – меншими; наприкінці спостереження вміст всіх трьох ІЛ в основній групі був меншим, ніж в групі порівняння, при цьому динаміка його зниження в основній групі була більш виразною. В основній групі направленість змін до зменшення рівня ІЛ була статистично значимою, чого не спостерігалось в групі порівняння.

Таблиця 7.5

**Описові, порівняльні характеристики та динаміка змін концентрації ІЛ плазми крові
у обстежених новонароджених залежно від тактики ІТ**

Показник	Основна група				Група порівняння			
	n; Me (50L; 50U)			G; z; p	n; Me (50L; 50U)			G; z; p
	початок	кінець	динаміка		початок	кінець	динаміка	
ІЛ-1, пг/мл	73; 270 (175; 394)	73; 179 (28,2; 393)	73; -133; (-28; 129)	37; 2,11; 0,035	40; 115 (22,5; 277)	40; 208 (57,3; 338)	40; 0 (-25; 163)	50; -0,16; 0,874
ІЛ-6, пг/мл	16; 29,8 (4,44 219)	16; 22,5 (21,4; 23,1)	16; -10,5 (-201; -2,08)	0; 3,75; <0,001	20; 36,7 (23,7; 91,8)	20; 30,1 (23,7; 37,4)	20; -3,38 (-29,8; 0,17)	27,8; 1,64; 0,1
ІЛ-10, пг/мл	16; 7,8 (6,1; 73,4)	16; 4,5 (4,3; 5,3)	16; -2,5 (-7,6; -1,6)	0; 3,75; <0,001	20; 12 (5,7; 15,7)	20; 8,1 (5,8; 12,1)	20; -2 (5-9,85; 0,35)	30; 1,57; 0,12

При оцінці обох груп за вмістом і динамікою ІЛ наприкінці спостереження за критерієм Мана-Уїтні були отримані дані, які засвідчили значимість різниці як у вмісті ІЛ (за винятком ІЛ-1), так і в динаміці їх зниження:

- ІЛ-1: $U=1397$; $z=-0,38$; $p=0,705$;
- динаміка ІЛ-1: $U=945$; $z=-3,09$; $p=0,002$;
- ІЛ-6: $U=54$; $z=-3,36$; $p<0,001$;
- динаміка ІЛ-6: $U=88$; $z=-2,28$; $p=0,022$;
- ІЛ-10: $U=52,56$; $z=-3,04$; $p<0,001$;
- динаміка ІЛ-10: $U=92$; $z=-2,15$; $p=0,031$.

Описові та порівняльні характеристики та динаміка змін співвідношень ІЛ плазми крові ту обстежених новонароджених наведені в табл. 7.5

Таблиця 7.6

Описові та порівняльні характеристики співвідношень ІЛ плазми крові у обстежених новонароджених залежно від тактики ІТ

Показник	Основна група			Група порівняння		
	Me (50L; 50U)		G; z; p	Me (50L; 50U)		G; z; p
	початок	кінець		початок	кінець	
ІЛ-1/ІЛ-6, ум. од.	4,7 (1,47; 6,84)	0,89 (0,98; 1,17)	12,5; 2,75; 0,005	3,26 (0,94; 6,22)	3,79 (1,72; 6,39)	75; 2,01 0,04;
ІЛ-1/ІЛ-10, ум. од.	19,3 (4,09; 26,7)	4,08 (2,89; 5,47)	6,25; 3,25; 0,001	17,05 (4,05; 21,7)	13,9 (5,07; 23,7)	60; 0,67; 0,502
ІЛ-6/ІЛ10, ум. од.	3,89 (2,91; 4,03)	4,81 (3,51; 5,06)	93,8; 3,25; 0,001	4,09 (3,08; 4,69)	3,81 (3,12; 4,08)	40; 0,67; 0,502

Дані табл. 7.5. демонструють значиму спрямованість до зниження всіх трьох співвідношень ІЛ за активністю як прозапальних так і регуляторного індексів в основній групі; в групі порівняння відмічена значима спрямованість до збільшення співвідношення ІЛ-1/ІЛ-7.

При оцінці обох груп за співвідношеннями ІЛ наприкінці спостереження за критерієм Мана-Уїтні, встановлена наявність значимо меншого рівня всіх трьох ІЛ в основній групі:

- ІЛ-1/ІЛ6: $U=40$; $z=-13,8$; $p<0,001$;
- ІЛ-1/ІЛ10: $U=67$; $z=-2,94$; $p=0,003$;
- ІЛ-6/ІЛ10: $U=84$; $z=2,4$; $p=0,016$.

Описові характеристики та динаміка кількості CD4 крові в групах дослідження представлені на рис. 7.15.

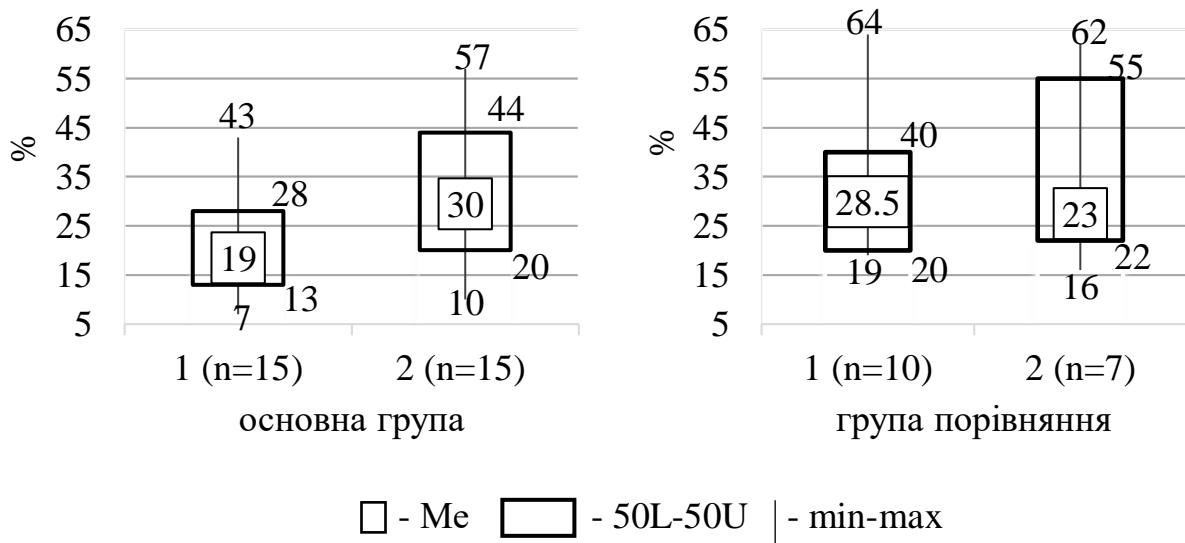


Рис. 7.15. Описові характеристики та динаміка кількості CD4 крові в групах дослідження:

- 1 – початок спостереження;
- 2 – кінець спостереження.

Динаміка змін кількості CD4 крові в групах дослідження не мала статистичної значущості ні в основній групі ($G=72,7$; $z=1,21$; $p=0,228$), ні в групі порівняння ($G=66,7$; $z=0,41$; $p=0,68$). Слід зазначити, що значення цього показника на початку дослідження статистично різнились ($U=36,5$; $z=2,11$;

$p=0,035$). Наприкінці дослідження, хоча середній показник вмісту CD4 був вищим в основній групі, статистично значущої різниці цього показника відносно групи порівняння виявлено не було ($U=51$; $z=-0,07$; $p=0,944$).

Схожі результати статистичного аналізу отримані і при визначенні показника кількості CD8, описові характеристики та динаміка якого в групах дослідження наведена на рис. 7.16.

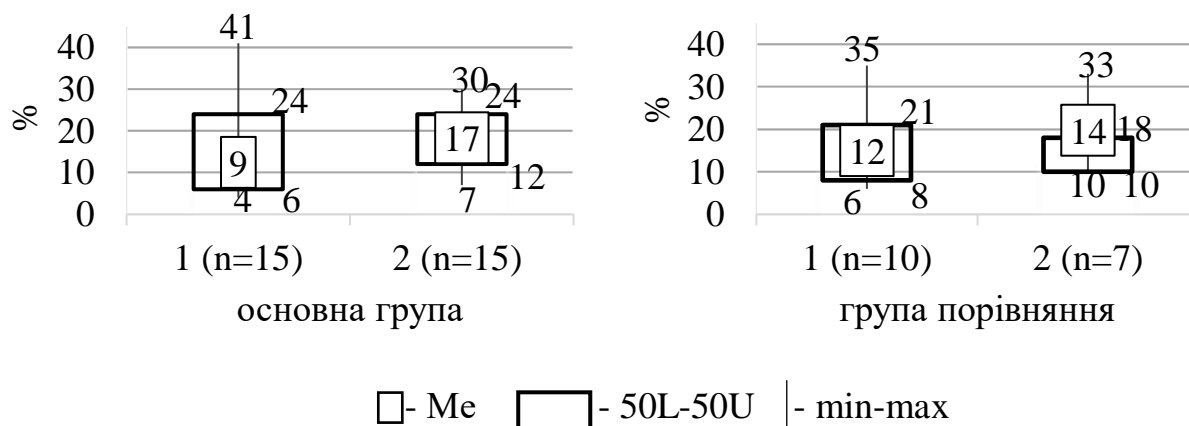


Рис. 7.16 Описові характеристики та динаміка кількості CD8 в групах дослідження:

- 1 – початок спостереження;
- 2 – кінець спостереження.

Динаміка змін кількості CD8 в групах дослідження також не мала статистичної значущості ні в основній групі ($G=72,7$; $z=1,21$; $p=0,228$), ні в групі порівняння ($G=50$; $z=-0,41$; $p=0,683$). Не була відмічена статистично значима різниці у вказаному показнику при порівнянні груп дослідження ні на його початку ($U=56,5$; $z=1$; $p=0,318$), ні наприкінці ($U=39$; $z=-0,92$; $p=0,359$).

Відповідно, не було отримано і статистично значимих відмінностей за показником ІРІ (рис. 7.17). Динамічні зміни інтегрального показника співвідношення CD4/CD8, або ІРІ в групах дослідження не мали статистичної значущості, як в основній групі ($G=50$; $z=-0,39$; $p=0,793$), так і в групі порівняння ($G=50$; $z=-0,41$; $p=0,683$). Також не було відмічено статистично значимої різниці у

показнику ІРІ при порівнянні груп дослідження, як на початку ($U=40,5$; $z=0,31$; $p=0,755$), так і наприкінці дослідження ($U=43$; $z=0,63$; $p=0,526$).

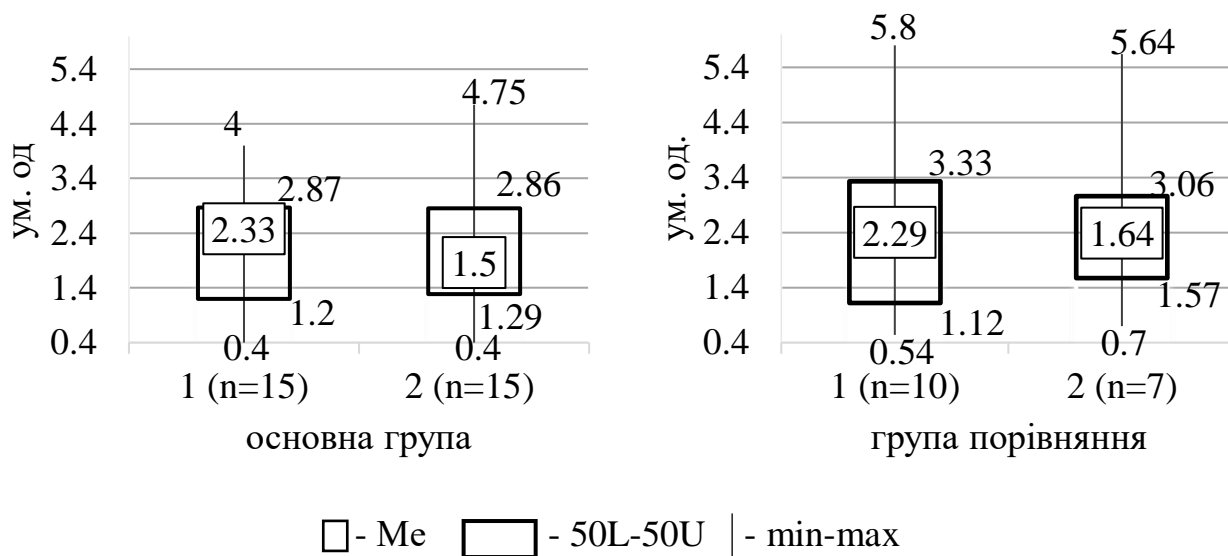


Рис. 7.17. Описові характеристики та динаміка ІРІ в групах дослідження:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

Описові характеристики та динаміка кількості CD95 представлені на рис. 7.18. Зміни кількості CD95 в динаміці не були статистично значимими ні в основній групі ($G=72,7$; $z=1,21$; $p=0,228$), ні в групі порівняння ($G=25$; $z=-0,5$; $p=0,617$).

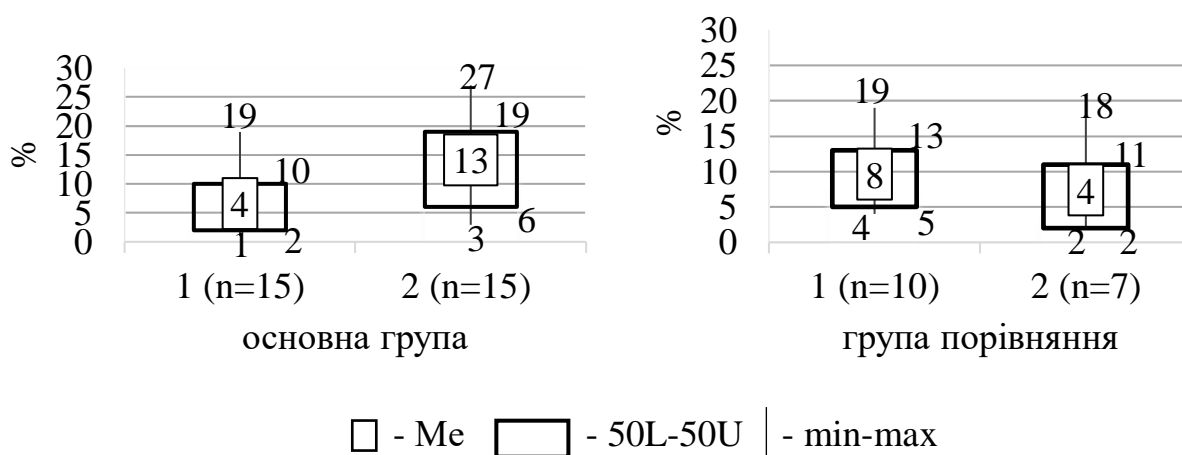


Рис. 7.18. Описові характеристики та динаміка кількості CD95 в групах дослідження:

1 – початок спостереження;

2 – кінець спостереження.

На початку дослідження кількість клітин з експресією CD95 також статистично не відрізнялась в групах дослідження ($U=49,5$; $z=1,39$; $p=0,166$), однак наприкінці дослідження було встановлено, що зростання кількості клітин, маркованих як CD95 в основній групі було значимо вищим відносно групи порівняння ($U=22,5$; $z=-2,08$; $p=0,038$).

Отримані результати свідчать, що у новонароджених із СГІН оптимізована тактика ІТ зменшує концентрації ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, що відображаються на зменшенні їх співвідношень та збільшує експресію CD95. В той же час, використання оптимізованої тактики ІТ не впливає на експресію CD4, 8 та ІРІ.

Кореляційний аналіз визначив наявність статистично значимих зв'язків між оптимізованою тактикою ІТ і оціночними параметрами клінічних патернів СГІН, ФЕГ, кишкової мікрофлори, цитоенергетичного забезпечення і імунологічних змін, що свідчили про позитивний клінічний вплив цієї лікувальної тактики.

Узагальнюючи матеріали, наведені в розділі 6, можна стверджувати, що в результаті досліджень була розв'язана задача обґрунтування тактики оптимізації ІТ СГІН у новонароджених та зроблені висновки про те, що у новонароджених із СГІН в результаті оптимізації тактики ІТ пробіотичною корекцією мікробної флори і донацією енергетичного забезпечення меглюміну натрію сукцинатом:

1. Клінічні патерни СГІН демонструють позитивну клінічну динаміку: зменшується обвід живота ($p=0,003$), ВЧТ ($p=0,002$), рівень ІАГ з переважанням ІАГ І ст. ($p=0,01$);
2. Активізується моторна функція ШКТ за даними ФЕГ: спостерігається значиме збільшення A_b відносно початку спостереження ($p=0,016$), ріст показників A_s ($p=0,001$), F_b ($p=0,033$), F_s ($p<0,001$);
3. Відбувається оптимізація складу кишкового мікробіоценозу: підвищення кількості ББ і ЛБ ($p<0,001$) до рівня фізіологічних значень, зміна їх співвідношення на користь ББ., збільшення частки пацієнтів без дисбіотичних змін ($p=0,011$);

4. Зменшується рівень I-FABP в плазмі крові ($p=0,002$);
5. Підвищується клітинна енергоефективність, про що свідчить зниження концентрації МК ($p<0,001$), зміна співвідношення МК/ПВК на користь ПВК ($p=0,011$), стабілізація активності СДГ ($p<0,001$).
6. Спостерігається значима динаміка зменшення прозапального ІЛ-1 ($p=0,002$), зменшується концентрація про- і протизапальних ІЛ-6, 10 ($p<0,001$), співвідношень ІЛ-1/ІЛ-6 ($p<0,001$), ІЛ-1/ІЛ-10 ($p=0,003$), ІЛ-6/ІЛ10 ($p=0,016$);
7. Активізується механізм апоптозу за показником CD95 ($p=0,038$);
8. Не відбувається значимих змін за показниками ЗШЄ, частоти дефекацій, ПВК.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях [Додаток А: 6, 11, 12, 15, 17].

РОЗДІЛ 8

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ОПТИМІЗОВАНОЇ ТАКТИКИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Результати досліджень наведених в розділі 7, свідчать про можливість лікувального впливу на патогенетичні ланки розвитку і наслідків СГІН у новонароджених. Припущено, що такі впливи відобразяться на клінічних показниках перебігу і фіналу захворювання, що буде відображати клінічну ефективність оптимізованої тактики ІТ СГІН у новонароджених.

Для оцінки клінічної ефективності оптимізованої тактики ІТ в групах дослідження, сформованих залежно від застосованої тактики ІТ за принципом, наведеним в розділах 2 та 6, було оцінене досягнення кінцевих точок дослідження.

В основній групі на тлі оптимізованої тактики ІТ була констатована значимо більша частота відсутності потреби в прокінетиках в 2,2 рази, що підтверджується обрахунком відношення шансів (рис. 8.1).

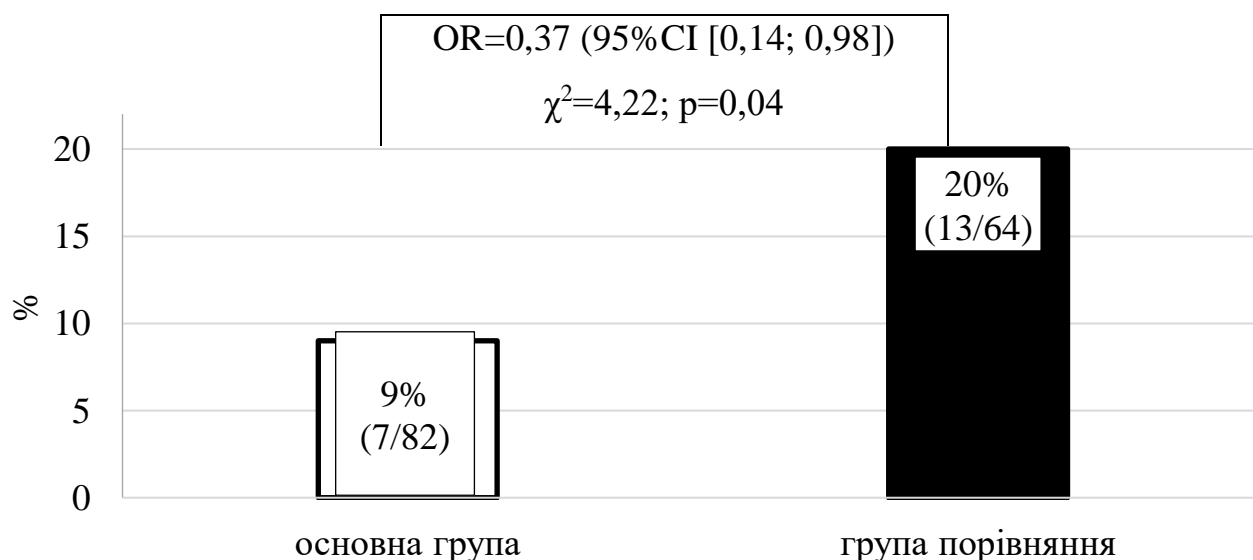


Рис. 8.1. Частота призначення прокінетиків в групах дослідження.

За кількістю проведених ліжко-днів в умовах ІТ значимої різниці між обома групами отримано не було: в основній групі цей показник склав 8 (5; 12) ліжко-днів, а в групі порівняння – 9,5 (6,5; 16) ліжко-днів ($U=2200$; $z=1,67$; $p=0,094$).

Динаміка середніх значень клінічної значимості СГІН на початку і наприкінці спостереження в групах дослідження представлена на рис. 8.2.

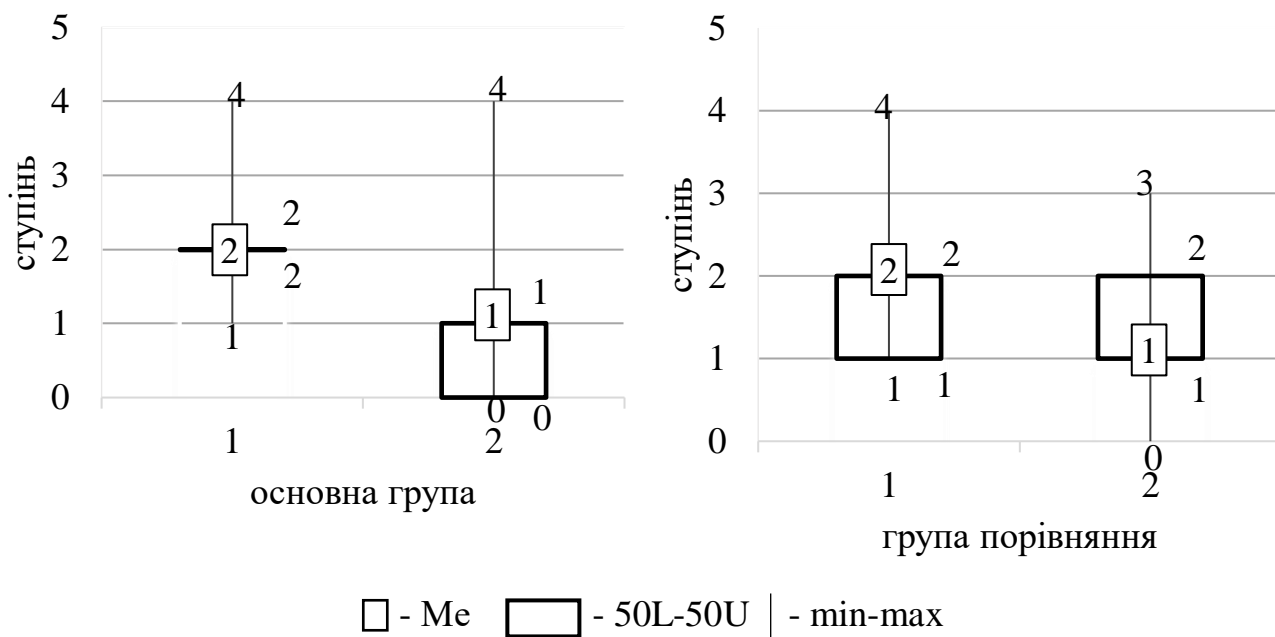


Рис. 8.2. Описові характеристики клінічної значимості СГІН в групах дослідження в динаміці.

Примітки:

- 1 – початок спостереження;
- 2 – кінець спостереження.

Як свідчать дані рис. 8.2, на початку спостереження ступінь СГІН в обох групах статистично не відрізнялась ($U=2453$; $z=0,67$; $p=0,501$). Наприкінці дослідження в обох групах було констатоване зменшення виразності СГІН, але в основній групі межі квартильного розмаху свідчать про більш суттєві зміни, які доводять наявність різниці за цим показником в групах дослідження ($U=1575$; $z=4,14$; $p<0,001$). Це відобразилось на частоті верифікації КЗ СГІН, який зустрічався значимо рідше в 1,35 рази при оптимізованій тактиці ІТ (рис. 8.3).

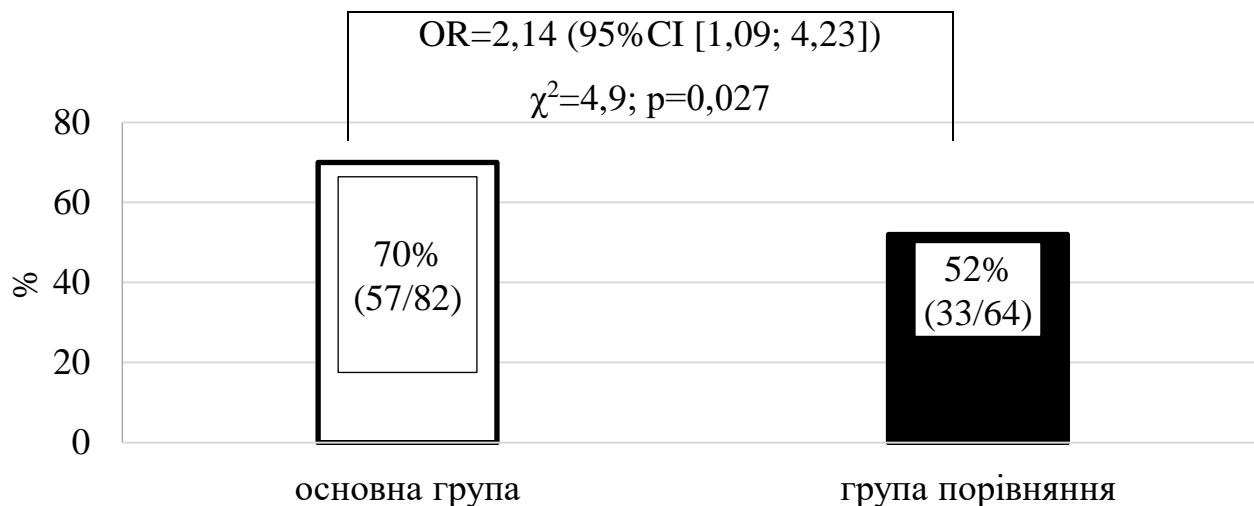


Рис. 8.3. Частота верифікації КЗ СГІН в групах дослідження.

На рис. 8.4 представлені в динаміці описові характеристики оцінки тяжкості стану обстежених новонароджених за шкалою NTISS.

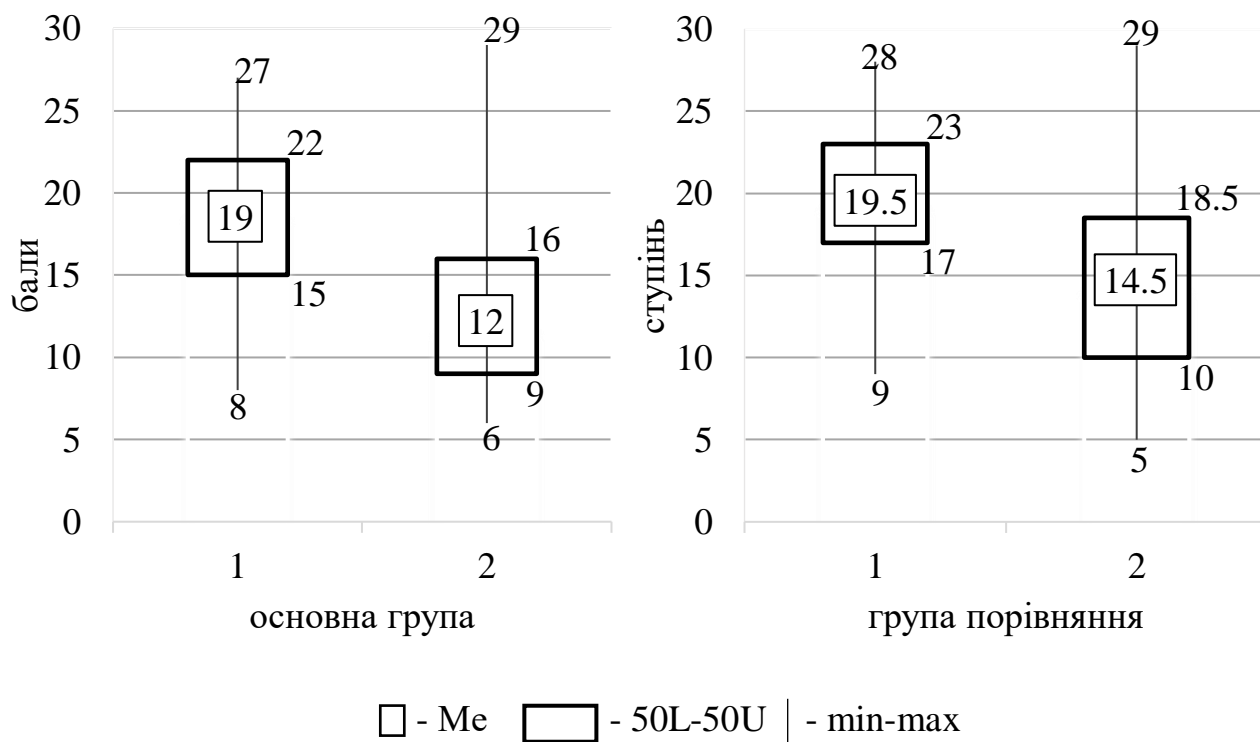


Рис. 8.4. Описові характеристики оцінки тяжкості стану обстежених новонароджених за шкалою NTISS в групах дослідження в динаміці.

- 1 – початок спостереження;
- 2 – кінець спостереження.

Як свідчать дані рис. 8.4, на початку спостереження оцінка за шкалою NTISS в обох групах статистично не відрізнялась ($U=2264$; $z=1,42$; $p=0,156$). Наприкінці дослідження в обох групах було констатоване зменшення значення оцінки за цією шкалою, але в основній групі ці зміни були більш виразними ($U=2062$; $z=2,21$; $p=0,027$). При цьому оцінка тяжкості стану за шкалою NTISS не вище 19 балів значимо рідше в 1,16 рази зустрічалась при оптимізованій тактиці ІТ, що свідчило про переважання серед новонароджених з оптимізованою ІТ пацієнтів із рівнем прогнозованої летальності менше 5% (рис. 8.5).

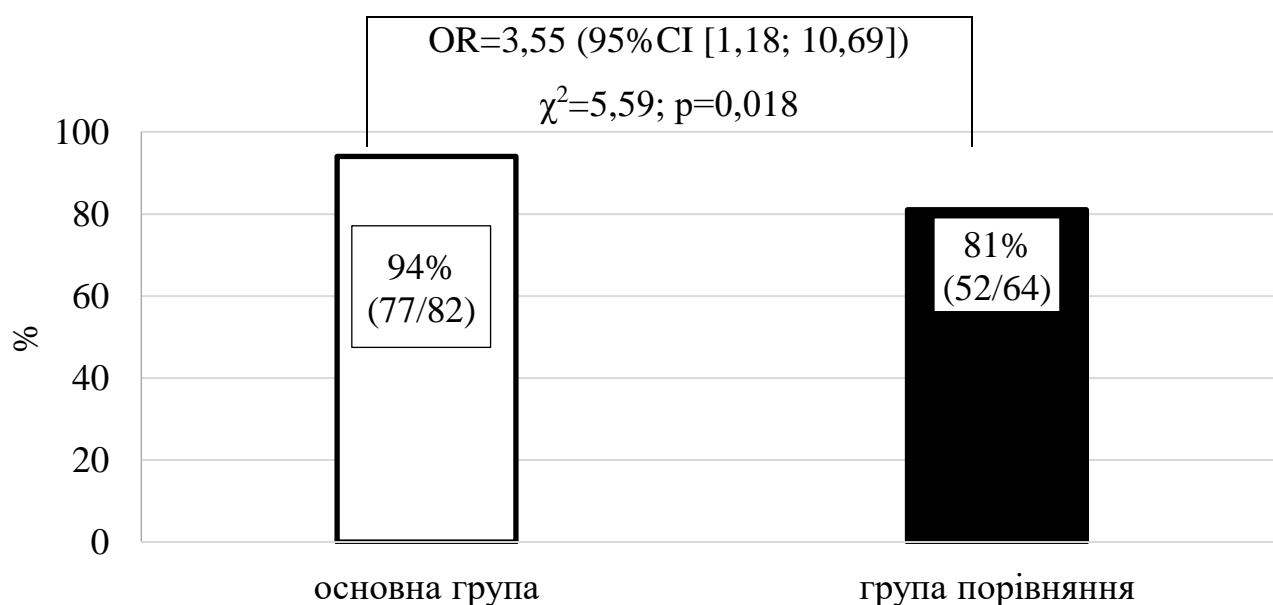


Рис. 8.5. Частота оцінки шкали NTISS не вище 19 балів (рівень прогнозованої летальності 5%) в групах дослідження.

Оптимізація тактики ІТ позначилась на показнику виживаємості, який збільшився в 1,11 рази (рис. 8.6.).

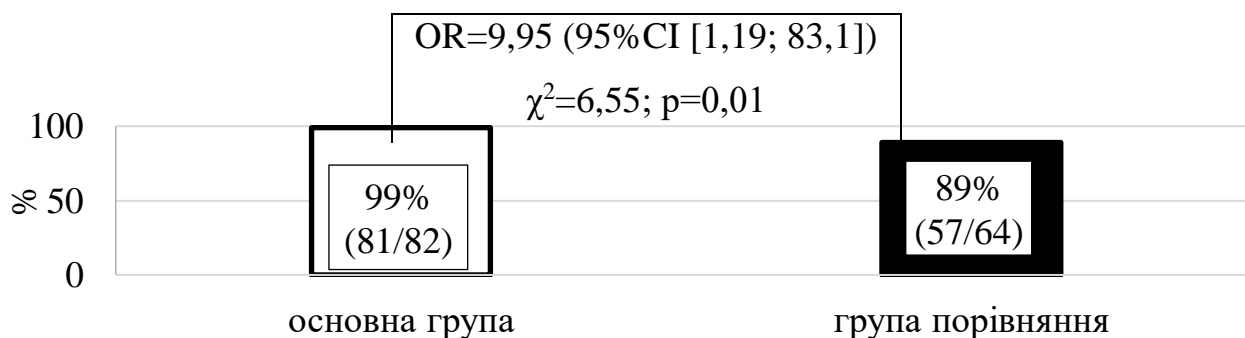


Рис. 8.6. Виживаємість в групах дослідження.

Таким чином, в основній групі, де була застосована оптимізована тактика ІТ констатується позитивна клінічна динаміка, яка полягає в більшій динаміці зменшення клінічної значимості СГІН, меншій оцінці тяжкості стану за шкалою NTISS наприкінці спостереження, зменшенні частоти призначення прокінетиків, збільшенні показнику виживаємості. Проте не було зареєстровано значимих впливів на тривалість лікування в умовах ІТ.

Отримані дані впливу оптимізованої тактики ІТ на медичко-соціальні показники, в .т.ч. – на ті, що були визначені як кінцеві точки дослідження, додатково підтверджуються результатами кореляційного аналізу (додаток Г).

Узагальнюючи матеріали, наведені в розділі 8, можна стверджувати, що в результаті досліджень була розв’язана задача оцінки клінічної ефективності оптимізованої тактики ІТ СГІН у новонароджених, досягнуті всі жорсткі кінцеві точки дослідження та зроблені висновки про те, що застосування оптимізованої тактики ІТ з пробіотичною корекцією мікробної флори і донацією енергетичного забезпечення меглюміну натрію сукцинатом у новонароджених із СГІН:

1. Знижує шанси потреби в прокінетиках (OR=0,37 (95%CI [0,14; 0,98]);
2. Підвищує шанси пацієнтів на прогнозовану летальність не більше 5%, що відповідає оцінці шкали NTISS не вище 19 балів (OR=2,14 (95%CI [1,09; 4,23]));
3. Знижує шанси формування КЗ СГІН (OR=3,55 (95%CI [1,18; 10,69]));
4. Підвищує шанси на виживаємість (OR=9,98 (95%CI [1,19; 83,1]));
5. Не впливає на тривалість перебування на ліжку ІТ.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях [Додаток А: 2, 6, 13, 17].

РОЗДІЛ 9

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ, РОЗРОБКА І ОЦІНКА
ЕФЕКТИВНОСТІ ОПТИМІЗОВАНОЇ ТАКТИКИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
СИНДРОМУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У
НОВОНАРОДЖЕНИХ
(АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Критичний стан - розлади фізіологічних функцій та порушення діяльності окремих систем, що не можуть коригуватися шляхом саморегуляції та потребують часткової або повної корекції чи заміщення. Розвиток такого стану, навіть в сучасних умовах високотехнологічного і витратного лікування, супроводжується високим рівнем летальності інвалідизації [16, 66, 172].

Провідними універсальними механізмами формування критичного стану є синдром гіперметаболізму-гіперкатаболізму резистентний до стандартної нутритивної підтримки, гіпоксія і ішемія, які посилюють явища клітинного гіпоергозу за принципом хибного кола [50, 75, 97, 238].

Організація покриття таких специфічних метаболічних потреб в умовах ІТ шляхом клінічного харчування ускладнюється тим, що сам шлунково-кишковий тракт ушкоджується універсальними патогенетичними ланками критичного стану, що формує СГІН. Наявність СГІН, в свою чергу, не лише перешкоджає адекватному надходженню нутрієнтів, а й запускає низку системних реакцій на організаційному рівні, зокрема – спотворення імунної відповіді і бактеріальну транслокацію з розвитком сепсису і поліорганної недостатності [64, 97, 144].

За даними літератури, у відділеннях ІТ загального профілю частота розвитку СГІН становить не менш ніж у 50%. У новонароджених частота цього синдрому сягає не менше 70% [92, 180, 250]. Високу ймовірність формування СГІН у новонароджених у порівнянні із іншими віковими групами, обумовлена їх АФО і особливостями патогенезу неонатальних нозологічних форм, що створює умови для реалізації як даного стану, так і його наслідків [62, 69, 125, 151, 192, 253].

При цьому різноспрямованість лікувально-діагностичних підходів свідчить про відсутність загальноприйнятого погляду на розвиток і лікування СГІН у новонароджених [6, 55, 56, 162, 213, 241], що обґрунтовує потребу подальшого детальнішого та глибшого дослідження цієї нозології.

Мета дослідження: підвищення ефективності інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності шляхом удосконалення лікувальної тактики на основі визначення клінічних, функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати клінічні патерни, фоноентерографічні показники моторної функції ШКТ, мікробіоценоз кишечника при СГІН у новонароджених;
2. Оцінити стан слизової оболонки ШКТ та клітинного енергозабезпечення при СГІН у новонароджених;
3. Проаналізувати імунологічні зміни у новонароджених із СГІН;
4. Розробити тактику оптимізації ІТ СГІН у новонароджених;
5. Оцінити клінічну ефективність оптимізованої тактики ІТ СГІН у новонароджених.

Логіка дослідження була спрямована на досягнення сформульованої мети і завдань та включала клініко-функціональну оцінку стану ШКТ, виразність органічного ураження його слизової оболонки, дослідження стану цитоенергетичного забезпечення як ймовірної патогенетичної ланки формування СГІН, аналіз стану імунологічних реакцій як провідної ланки формування системних екстрагастроінтестинальних уражень, обґрунтування і оцінку ефективності запропонованої на основі результатів вище зазначених досліджень тактики оптимізації інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених.

Дослідження було побудоване як: клінічне комбіноване обсерваційне двоетапне дослідження: аналітичне дослідження «випадок-контроль» та описове

дослідження (I етап); двоспрямоване контрольоване когортне дослідження (II етап).

Дизайн дослідження включав два етапи:

- I етап. Визначення клінічних проявів, патогенетичних ланок і системних наслідків формування СГІН у новонароджених, які потребують ІТ (ретроспективні дослідження): організація обсерваційного аналітичного дослідження методом «випадок-контроль» в групі новонароджених із СГІН та констатуючого дослідження морфологічних змін кишечника у померлих новонароджених:

- стадія I.A: визначення клініко-функціональних проявів формування СГІН;
- стадія I.B: визначення органічних змін слизової оболонки ШКТ та їх зв'язок із цитоенергетичним забезпеченням при СГІН з описом морфологічних змін кишечника у померлих новонароджених;
- стадія I.C.: визначення імунологічних реакцій, пов'язаних із формуванням СГІН;

- II етап. Обґрунтування оптимізації тактики ІТ СГІН у новонароджених та оцінка її ефективності (обсерваційне аналітичне двоспрямоване когортне дослідження) у пацієнтів із СГІН з оптимізованою (основа група) чи традиційною (група порівняння) тактикою ІТ.

Обґрунтування тактичних підходів до ІТ СГІН у новонароджених відбулось завдяки дослідженню його проявів, механізмів та наслідків на різних рівнях біологічної організації, а саме:

1. На біохімічному рівні – аналіз стану клітинного енергозабезпечення за вмістом МК, ПВК, активністю СДГ; аналіз вмісту ІЛ-1, 6, 10;
2. На клітинному рівні – аналіз експресії CD4⁺, CD8⁺ CD95⁺, ІРІ;
3. На тканинному рівні – аналіз морфологічних змін у тканинах ШКТ, методом світлової мікроскопії; визначення рівня тканино-специфічного маркера ураження слизової оболонки ШКТ - I-FABP;

4. На органному і системному рівнях – клінічні ознаки СГІН (оцінка ЗШЄ, частоти і характеру випорожнень, динаміка обводу живота, ВЧТ, АПТ, ступінь ІАГ, ступінь СГІН); аналіз показників ФЕГ (Ab, As, Fb, Fs); характеристика мікробіоценозу кишечника та кількісні показники його складу (ББ, ЛБ, їх співвідношення);
5. На організаційному рівні – тяжкість стану за шкалою NTISS;
6. На популяційному рівні – визначення медико-статистичних показників оцінки ефективності оптимізованої тактики ІТ (потреби в прокінетиках, тривалість перебування на ліжку ІТ, виживаємість).

На I етапі дослідження (стадія І.А) було встановлено що у обстежених новонароджених із СГІН в умовах ІТ ЗШЄ реєструвалась у 23% (18/80) випадків ($G=0$; $z=34,75$; $p<0,001$ відносно контрольних значень), та жодного разу не перевищувала 50% від об'єму попереднього введення, що є критерієм можливості використання ентерального шляху надходження нутрієнтів [5, 22, 213, 241]. При цьому у всіх випадках ЗШЄ реєструвалась лише у пацієнтів із КЗ СГІН 25% (18/72). Таким чином, у більшості новонароджених в умовах ІТ можна очікувати наявність, принаймні мінімальної можливості використання ентерального шляху харчування, навіть на тлі СГІН, що обґрунтовує сучасні принципи ентерального нутритивного забезпечення, зокрема – трофічного живлення [5, 162, 241].

Частота випорожнень лише у 9% (7/80) була в фізіологічних межах, переважно – в 89% (71/80) нижчою за межі норми. Середня частота дефекацій на початку спостереження становила 1 (0; 2,5), що було в 4 рази меншим за фізіологічні значення ($G=90,9$; $z=7,07$; $p<0,001$). Ці характеристики є клінічним проявом пригнічення моторної функції кишечника, що було підтверджено в подальшому за даними ФЕГ.

При аналізі рівня ВЧТ визначено його підвищення у 97% випадків (35/36), а його середня величина була вища за контрольні показники в 2,1 рази ($G=2,78$; $z=5,5$; $p<0,001$). Рівень ВЧТ залежав від клінічної значимості СГІН, що було статистично підтверджено ($U=2$; $z=-2,18$; $p=0,03$). На основі вимірів ВЧТ вдалося

визначити частоту розвитку ІАГ у пацієнтів, поширеність якої сягала 92% випадків (33/36). Чисельно переважала ІАГ II ст. і жодного разу не зустрічалась ІАГ I ст. Це також вказує на безпосередній патофізіологічний вплив ВЧТ на прогресування СГІН та дає можливість використовувати його як один із критеріїв верифікації даного синдрому [71, 109, 112, 226]. Варто зауважити, що на фоні підвищеного ВЧТ і, відповідно, розвитку ІАГ у групі дослідження рівень АПТ за розрахованим показником склав 30,5 (26,5; 33) мм рт.ст. і статистично не мав різниці з емпіричним показником ($G=38,9$; $z=1,16$; $p=0,243$), хоча порушення абдомінальної перфузії в ІТ вважається характерним, принаймні для пацієнтів старшого віку [33, 175, 226]. Це вказує на збереження мікроциркуляції на рівні кишкової стінки [2], а значить - дає можливість для прямого фармакологічного впливу на неї. Цього не можна сказати про слизовий шар, живлення якого забезпечують нутрієнти в просвіті кишки [137, 247]. З огляду на це корекцію СГІН необхідно проводити звертаючи увагу на ранній початок ентерального навантаження та заселення кишечника пробіотичною флорою, яка є одним із компонентів внутрішньо порожнинного травлення [155, 221].

За результатами аналізу ФЕГ у групі дослідження 100% (36/36) випадків спостерігались порушення в роботі моторики. Аб в 100% (36/36) випадків, а As в 94% (34/36) випадків була нижчою за мінімальну межу фізіологічних значень. За показниками Fb та Fs зниження констатоване в 50% випадків (18/36) та в 44% випадків (16/36) відповідно. Це свідчить про наявність гіпомоторного варіанту СГІН [47, 56]. Звернувши увагу на те, що базові і стимульовані показники ФЕГ різнились між собою, вони були співставлені із клінічними класами СГІН та контрольними показниками. Це дало можливість виділити чіткі діагностичні критерії ФЕГ для кожного класу СГІН. Так для СГІН I характерні середні показники, які в більшості випадків не відрізняються від контрольних значень, ймовірно клінічні прояви на цій стадії спровоковані дискоординацією в роботі моторної функції ШКТ. Подальше наростання тяжкості порушень функцій ШКТ до СГІН II-III характеризується поступовим чисельним зменшенням сили і

частоти звукових феноменів за даними ФЕГ у відповідь на стимуляцію та без неї. При СГІН ІV класу відповідь на стимуляцію відсутня як за силою, так і за частотою звукових феноменів, що характеризує кишкову трубку, як неспроможну до виконання основних функцій [52, 56, 225].

При порівнянні ФЕГ із провідною патологією відмічається найбільше пригнічення кишкової моторики у пацієнтів із ХП, що можна пов'язати із впливом хірургічної агресії, застосуванням засобів для знеболення [22, 41, 80, 225], та в подальшому відносити всіх післяопераційних пацієнтів до групи ризику за можливістю реалізації СГІН.

При дослідженні вмісту ЛБ та ББ їх рівень становив 5 (5; 5) ІgКОУ для кожної з цих бактерій, а їх співвідношення 0,72 (1; 1) ум.од., що було в 1,4, 1,6 та 1,6 разів меншим за контрольні значення відповідно. Після порівняння із контрольними значеннями встановлено, що серед пацієнтів із СГІН зниження кількості ББ спостерігалось у 90% випадків (18/20), ЛБ – у 80% випадків (16/20), а зміна їх співвідношення – в 90% випадків (18/20). Це вказує на недостатню абсолютну кількість пробіотичної мікрофлори в кишечнику та зміну її співвідношення. У 25% випадків (5/20) у пацієнтів було виділено патогенну та умовно-патогенну флору (кишкова паличка із зміненими ферментативними властивостями і гриби роду *Candida*). Такі зміни, на фоні порушення перистальтики за гіпомоторний типом, гіпоксично-ішемічних змін слизової оболонки кишки та спровокованим імунним захистом, може призвести до патологічного збільшення чисельності умовно патогенних/патогенних мікроорганізмів з подальшою їх транслокацією через стінку кишечника та розвитком септичних процесів [64, 183, 266].

Результати, отримані в стадії І.В за результатами морфологічного аналізу кишкової стінки у померлих новонароджених із СГІН довели зниження регенеративної здатності кишечника. Про це свідчить деформація, руйнування кишкових ворсин, ознаки зниження мітотичної активності недиференційованих епітеліоцитів [67]. Наявність ознак зниження мітотичної активності клітин

слизової оболонки кишечника свідчить про формування клітинного енергодефіциту, оскільки відомо, що мітоз є енергозалежним процесом [182, 232].

Універсальними наслідком зниження ефективності клітинної енергетики можна вважати дистрофічно-некротичні зміни покривного епітелію у вигляді вакуолізації, десквамації, мукоїдного набухання [167], а органоспецифічним - зменшення функціональної кількості екзокриноцитів, внаслідок чого знижується ефективність мукозального захисту. При цьому виразність зменшення функціональної активності епітеліальних клітин кишечника принципово різниться не лише від кількості і якості енергетично активних речовин, що надходять, а й від якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори [246, 268]. Це пояснює вище наведені морфологічні і функціональні зміни кишечника у новонароджених із СГІН, а також обґрунтовує можливість збереження структурної цілісності кишкової стінки за умов цитоенергетичної і мікробіотичної корекції.

Морфологічні зміни кишечника у померлих новонароджених свідчать не лише про механізм, а й про тяжкість перебігу СГІН. Так, реєстрація набряку, судинного повнокрів'я, паренхіматозної дистрофії, гідропічної дистрофії у вигляді вакуолізації і епітеліальної десквамації є свідченням сучасних особливостей перебігу критичних станів і незворотності наявних патологічних механізмів [39, 65].

Виразність органічного ушкодження слизової оболонки ШКТ підтверджується концентрацією I-FABP в плазмі крові, яка в 95% (19/20) випадків була вищою за мінімальну межу фізіологічних значень в 16,3 рази аж до 4412 (2917-5707) пг/мл ($G=5$; $z=3,8$; $p<0,001$).

Аналіз показників цитоенергетичного забезпечення у новонароджених із СГІН довів наявність порушень клітинного енергообміну. Так, у обстежених новонароджених показник МК був в 1,4 рази вище за контрольний показник і складав 0,69 (0,61-0,81) ммоль/л ($G=100$; $z=6,4$; $p<0,001$). Показник ПВК також був вищим в 1,1 рази і складала 0,08 (0,07-0,1) ммоль/л ($G=79,5$; $z=3,52$; $p<0,001$). Показники цих величин відбилися і на їх співвідношенні, яке продемонструвало збільшення в 1,2 рази у новонароджених із СГІН склало 8,62 (7,2-10,4) ум. од.

($G=74,4$; $z=3,05$; $p=0,007$). Активності СДГ у новонароджених із СГІН навпаки, була в 1,3 рази нижчою за контрольний показник і склала 0,015 (0,013; 0,023) ммоль/л-год ($G=34,2$; $z=1,78$; $p=0,074$). Наведені результати аналізу стану клітинного енергозабезпечення у новонароджених із СГІН свідчать про пригнічення фізіологічних механізмів клітинного енергозабезпечення.

За результатами стадії дослідження І.С. були виявлені зміни вмісту про- і протизапальних цитокінів у новонароджених із СГІН. Зокрема, встановлено збільшення відносно контрольного показника в плазмі крові у новонароджених із СГІН вмісту ІЛ-1 в 102 рази до 226 (113,5; 330) пг/мл ($G=100$; $z=10,5$; $p<0,001$); ІЛ-6 в 5,5 разів до 33,6 (24,3-156) пкг/мл ($G=100$; $z=5,83$; $p<0,001$); ІЛ-10 в 3,3 рази до 10,4 (6,1-44,9) пкг/мл ($G=100$; $z=5,5$; $p<0,001$).

У новонароджених із СГІН відносно контрольних значень співвідношення про- і протизапального цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10 значно збільшилось на користь першого в 24,8 рази до 17,1 (1,05-24,9). Показники за участю ІЛ-6, який є певним регулятором запальної рівноваги, збільшились в 9,3 рази для співвідношення ІЛ-1/ІЛ-6 до 3,25 (1,45-6,52) ум. од.; та лише в 2,05 для співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 до 3,98 (3,02-4,32) ум. од. При цьому для всіх трьох показників встановлена однаково висока розбіжність відносно контролю ($G=100$; $z=5,83$; $p<0,001$). Ряд авторів відмічає що при гострих станах ІЛ-6 є показником запальної реакції кишкової стінки. Таким чином, можна стверджувати, що у новонароджених із СГІН активується як локальна, так і системна прозапальна реакція. При цьому активація протизапальної відповіді по відношенню до прозапальної є неадекватною [11].

Аналіз змін експресії кластерів диференціювання лімфоцитів у новонароджених із СГІН продемонстрував зменшення фракції CD4 в 2,8 рази до 21(18-35)% відносно контрольного показника ($G=8$; $z=4$; $p<0,001$), але не залежав від виразності СГІН. Вміст CD4, значення ІРІ не мали статистичної значущості ні відносно наявності СГІН, ні відносно його виразності.

Були встановлені характерні особливості перебігу РР і КЗ СГІН. Так, при КЗ СГІН частота випорожнень була втричі меншою, що було статистично значимим відносно РР СГІН ($U=81,5$; $z=3,3$; $p<0,001$). Рівень І-FABP у новонароджених із

КЗ СГІН був в 9,4 рази вищим від такого у новонароджених із РР СГІН ($U=0$; $z=-2,2$; $p=0,027$), що робить його діагностичним критерієм виразності СГІН. Також при КЗ СГІН вміст ІЛ-6 і ІЛ-10 були значимо вищими, ніж при РР СГІН ($U<0,01$; $z=-2,31$; $p=0,021$ та $U=2$; $z=-2,18$; $p=0,03$). При цьому збільшення рівня ІЛ-1 спостерігалось як при РР СГІН так і при КЗ СГІН, що не мало статистично значимої різниці. Значне підвищення рівня ІЛ-1 при відсутності його залежності від клінічної виразності СГІН і основного захворювання, імовірно, обумовлено його неспецифічним синтезом. Цей ІЛ синтезується низкою клітин як стартовий прозапальний цитокін, який ініціює прозапальні реакції [11]. Модуляція імунної відповіді із спробою активації протизапальної реакції є фізіологічно обґрунтованою, але неадекватною по відношенню до масивного синтезу прозапального ІЛ-1. Таким чином, формується збочена системна імунна відповідь. Про це свідчить співвідношення вказаних ІЛ. Вміст CD95 також не був пов'язаний із формуванням СГІН, але різнився залежно від його виразності. Так, рівень CD95 у новонароджених із КЗ СГІН був статистично нижчим в 2,6 рази до 4 (2; 8)% ($G=19$; $z=2,39$; $p=0,017$). Це свідчить про порушення процесу апоптозу лімфоцитів, який мав би активуватись за наявності і при прогресуванні бактеріальної транслокації на тлі запуску прозапальних механізмів [266]. Оскільки процес апоптозу є енергозалежним, не виключена реалізація цього механізму в зв'язку із порушенням клітинного енергозабезпечення. Ця ланка також була пригніченою, при цьому значення досліджених цитоенергетичних показників не мали залежності від клінічної виразності СГІН, що свідчить про їх універсальність і притаманність критичним станам [50, 64, 75].

Аналіз формування СГІН залежно від провідної патології показав більш виразні зміни у пацієнтів із ХП, зокрема у виразності клінічних патернів цього синдрому. Так, у новонароджених із ХП значимо частіше реєструвались ЗШЄ була ($\chi^2=5,6$; $p=0,018$) і зниження частоти випорожнень ($U=349$; $z=2,6$; $p=0,009$), середні величини амплітудних характеристик ФЕГ у новонароджених із ХП була значимо нижчою, відносно новонароджених із СП як для базового ($U=68,5$;

$z=2,93$; $p=0,003$), стимульованого ($U=77,5$; $z=2,64$; $p=0,008$) показників амплітуди так і для базового ($U=31$; $z=4,11$; $p<0,001$), стимульованого ($U=74,5$; $z=2,74$; $p=0,006$) показників частоти, а також було констатоване зменшення рівня ІЛ-6 ($U=69,5$; $z=-2,89$; $p=0,003$) та співвідношень ІЛ-1/ІЛ-6 ($U=91,5$; $z=2,2$; $p=0,028$) та ІЛ-1/ІЛ-10 ($U=80$; $z=2,57$; $p=0,001$). Такі результати частково збігаються із результатами новонароджених із КЗ СГІН і пояснюються тим, що саме новонароджені із ХП мали найбільш клінічно виражені ступені цього синдрому.

Результати кореляційного аналізу (додаток Г) підтверджували вище наведені тенденції і демонстрували численні статистично значимі зв'язки між клінічними патернами СГІН, імунологічними змінами, змінами ФЕГ, кишкового мікробіоценозу, концентрацією I-FABP, клінічною значимістю СГІН, ХП. Це підтверджувало думку про роль порушеної функції ШКТ і стану його мікрофлори у формуванні системних імунологічних реакцій [99, 186, 247]. При цьому зв'язки концентрації I-FABP із прозапальними цитокінами демонстрували провідну роль проникності ушкодженої слизової оболонки ШКТ в розвитку системних прозапальних імунологічних реакцій [1, 38, 41, 51, 75, 137, 209]. Також було встановлено, що наявність ХП прямо корелює із зростанням рівня I-FABP, що підтверджує раніше обговорений вплив хірургічної агресії на формування СГІН [27]. Звертає на себе увагу той факт, що у новонароджених із ХП відмічені зворотні значимі зв'язки із ІЛ-1/ІЛ-6 та ІЛ-1/ІЛ-10, що імовірно обумовлено проведенням оперативного втручання в першу добу життя на тлі незавершеної контамінації кишечника [109, 170].

Результати отримані на I етапі дослідження дозволили припустити, що вплив на патогенетичні ланки формування СГІН, такі як цитоенергетичний статус та склад кишкової мікробіоти, дозволять підвищити ефективність ІТ СГІН у зазначеного контингенту пацієнтів. Тому на II етапі дослідження було проведено порівняння оптимізованої тактики ІТ СГІН, де додатково була застосована пробіотична корекція мікробної флори і донація енергетичного забезпечення

меглюміну натрію сукцинатом (основна група) проти традиційної лікувальної тактики (група порівняння).

Оптимізована тактика ІТ не призвела до суттєвих змін виразності клінічних проявів, які рутинно застосовуються для оцінки СГІН (об'єм ЗШЄ, частота дефекацій, обвід живота), але дозволила знизити ВЧТ в 1,34 рази до 11,4 (3; 16,4) мм.рт.ст. як за абсолютним показником ($U=62,5$; $z=3,09$; $p=0,002$), так і відносно початку лікування ($G=0$; $z=3,75$; $p<0,001$), із середнім динамічним показником в -3,6 (-5,6; -2,4) мм.рт.ст. ($U=24$; $z=4,31$; $p<0,001$). Це знизило виразність ІАГ: в основній групі з частотою 44% переважала ІАГ І ст. ($\chi^2 = 10,9$; $p=0,001$), в той час як в групі порівняння значимо частіше (в 35%) зустрічалась ІАГ ІІІ ст. ($\chi^2 = 6,46$; $p=0,011$). Іншими авторами також не рекомендується брати до уваги рутинне використання даних ЗШЄ і обводу живота у новонароджених, натомість контроль ВЧТ рекомендується для моніторингу розвитку СГІН міжнародними дослідницькими групами [162, 169, 213].

При застосуванні оптимізованої тактики ІТ відносно початку спостереження збільшились середні величини A_b в 1,38 рази до 11 (10; 13) мВ/хв. ($G=85,71$; $z=2,41$; $p=0,016$), A_s в 2,32 рази до 25,5 (17; 27,5) мВ/хв. ($G=93,75$; $z=3,25$; $p=0,001$). При цьому показник A_s наприкінці спостереження був більшим відносно групи порівняння в 2,12 рази ($U=59$; $z=-3,2$; $p=0,001$). Показник F_b в основній групі наприкінці спостереження залишався стабільним, проте в групі порівняння він продемонстрував негативну динаміку і був в 1,23 рази меншим за основну групу, де його значення становили 109 (84,5; 120) ум.од./хв. ($U=93$; $z=2,12$; $p=0,033$). Показник F_s також був вищим в основній групі в 1,18 разів до 134 (122; 146) ум.од./хв. ($U=54$; $z=-3,35$; $p<0,001$). Таким чином, у пацієнтів, яким застосовувалась оптимізована тактика ІТ констатувалось клінічне покращення моторної функції ШКТ як за силою так і за частотою кишкових скорочень. Відомо, що пригнічення кишкової моторики є характерним для пацієнтів відділень ІТ [135]. Але також відомо, в т.ч. – і в педіатричній практиці, що і нормалізація кишкової мікрофлори, і підвищення якості клітинного

енергетичного гомеостазу позитивно відбиваються на моториці кишечника [1, 26, 200], що і мало місце в нашому дослідженні.

Оптимізована ІТ дозволила відкоригувати знижений вміст ББ і ЛБ. Їх вміст збільшився в 1,8 до 9 (9; 9) lgКОУ ($G=0$; $z=2,85$; $p=0,004$) та в 1,4 (7; 8) lgКОУ рази ($G=0$; $z=2,67$; $p=0,008$) відповідно. Ці показники були значимо вищі і відносно групи порівняння ($U=0$; $z=3,74$; $p<0,001$ та $U=3$; $z=3,51$; $p<0,001$ відповідно). В 1,25 разів до 1,25 (1,13; 1,29) ум.од. зросло і співвідношення ББ/ЛБ ($G=12,5$; $z=1,77$; $p=0,077$), що також в 1,25 разів було вищим відносно групи порівняння ($U=14$; $z=2,68$; $p=0,007$). Це призвело до нормалізації мікробного пейзажу кишечника в основній групі, де частка осіб, у яких не були констатовані порушення співвідношення мікробної флори, значимо збільшилась до 60 (6/10)% ($\chi^2=6,54$; $p=0,011$). Наприкінці спостереження були встановлені численні статистично значимі кореляційні зв'язки між складом мікробної флори кишечника, оптимізованою тактикою ІТ, системними, в т.ч. – екстрагастроінтестинальними реакціями. Вважається, що корекція кишкової мікробіоти у пацієнтів в критичних станах патогенетично обґрунтована, оскільки її порушення у цих хворих є необхідним фактором контролю не лише роботи самого кишечника, а й пов'язаних з ним патологічних імунних реакцій [202, 265].

На тлі оптимізації ІТ концентрації I-FABP в плазмі крові пацієнтів основної групи була в 9,08 рази менша відносно групи порівняння і склала 347 (232; 396) пг/мл ($U=9$; $z=3,06$; $p=0,002$). Зниження концентрації I-FABP свідчить про активацію протекторних механізмів в слизовій оболонці ШКТ, що може відбуватися як за відновлення цитоенергетичного пулу, так і за відновлення адекватного складу кишкової мікробіоти. Остання може бути джерелом сукцинату, створюючи місцеву енергопротективну дію [103, 152, 188, 194, 220].

Концентрація МК під впливом оптимізованої тактики ІТ була в 1,56 разів меншою відносно групи порівняння і знизилась до рівня 0,59 (0,56; 0,71) ммоль/л ($U=75$; $z=3,73$; $p<0,001$). Крім того, був встановлений статистично значимий зворотній кореляційний зв'язок між рівнем МК крові і тактикою ІТ ($R= -0,58$; $p<0,001$). Зміни рівня МК призвели до зменшення в 1,17 разів співвідношення

МК/ПВК в основній групі до рівня 9,8 (8,88; 10,6) ум.од. ($U=124$; $z=2,43$; $p=0,011$). При цьому відносно початку лікування рівень цього показника на тлі оптимізації ІТ був відносно стабільним, в той час, як з традиційним лікуванням він збільшився у значимо значимої кількості пацієнтів ($G=75$; $z=0,204$; $p=0,024$). Активності СДГ плазми крові під впливом оптимізованої тактики ІТ була вдвічі вища і склала 0,02 (0,01; 0,02) ммоль/л-год ($U=69$; $z=-3,56$; $p<0,001$). Отримані результати пояснюються енергозабезпечуючою дією екзогенного сукцинату, який може виступати донатором енергії навіть в умовах тканинної ішемії і гіпоксії, в т.ч. – при порушеннях кишкової функції [13, 49, 57].

Оптимізована тактика ІТ вплинула на динаміку зменшення прозапального ІЛ-1 на -133 (-28; 129) пг/мл ($p=0,002$), чого не відмічено в групі порівняння, зменшення концентрація про- і протизапальних ІЛ-6 в 1,34 рази до 22,5 (21,4; 23,1) пг/мл ($p<0,001$), ІЛ-10 в 1,8 рази до 4,5 (4,3; 5,3) пг/мл ($p<0,001$), зміну співвідношень ІЛ-1/ІЛ-6 в 4,26 разів до 0,89 (0,98; 1,17) ум. од. ($p<0,001$), ІЛ-1/ІЛ-10 в 3,41 рази до 4,08 (2,89; 5,47) ум. од. ($p=0,003$), ІЛ-6/ІЛ10 в 1,26 рази до 4,81 (3,51; 5,06) ум. од. ($p=0,016$). Вплив оптимізованої тактики ІТ на показники цитокінового статусу вочевидь є опосередкованим. В даний час незаперечним є розвиток екстрагастроінтестинальних системних патологічних реакцій у вигляді синдрому поліорганної недостатності, запуск яких ініціюється саме СГІН. Наразі існують декілька теорій, щодо цього механізму: теорія трьох ударів (вісцеральна гіпоперфузія, ішемічно-реперфузійна травма кишечника, бактеріальна транслокація), теорія кишково-лімфоїдних процесів, головним механізмом якого є незавершений макрофагальний фагоцитоз в стінці кишечника, теорія кишкових перехресних перешкод, за якою порушення однієї з трьох взаєморегулюючих ланок (епітелію кишечника, імунної тканини та ендогенної мікрофлори) призводить до дисрегуляції інших [238]. Регуляторний вплив запропонованої оптимізованої тактики ІТ може бути обґрунтований кожною з цих теорій і співпадає із класичним уявленням про профілактику екстрагастроінтестинальних системних наслідків СГІН [166, 183, 189]. В умовах порушеної функції слизової кишечника важливою є роль апоптичних процесів. Їх посилення зменшує

бактеріальну транслокацію та сприяє відновленню тканин після травми ішемічно-реперфузійної кишки [266]. На тлі оптимізованої ІТ відмічена активація механізму апоптозу лімфоцитів, про що свідчив вищий в 3,25 рази показник CD95 на рівні 13 (6; 19)% ($p=0,038$) та статистично значимий прямий корелятивний зв'язок цього показника із призначенням оптимізованої тактики ІТ ($R=0,462$; $p=0,03$). Це може бути одним із механізмів підвищення ефективності ІТ за умови використання оптимізованої лікувальної тактики і, імовірно, обумовлено покращенням цитоенергетичного статусу за рахунок сукцинату, оскільки апоптоз є енергозалежним процесом [171].

Завдяки оптимізації тактики ІТ у новонароджених були досягнуті значимі шанси зниження потреби в прокінетиках ($OR=0,37$ (95% CI [0,14; 0,98])); ризику прогнозованої летальності не більше 5%, що відповідає оцінці шкали NTISS не вище 19 балів ($OR=2,14$ (95% CI [1,09; 4,23])); зниження формування КЗ СГІН ($OR=3,55$ (95% CI [1,18; 10,69])); підвищення виживаємості ($OR=9,98$ (95% CI [1,19; 83,1])). Ці результати свідчать про досягнення всіх жорстких кінцевих точок, заявлених в даному дослідженні.

Отримані результати ефективності оптимізованої тактики ІТ були підтверджені і результатами кореляційного аналізу (додаток Г). Ці результати свідчать про досягнення кінцевих точок дослідження. Покращення медико-соціальних показників, пов'язаних із адекватністю енергетичних надходжень і корекцією мікробіоценозу кишечника підтверджуються іншими авторами [136, 206, 219, 227].

Узагальнюючи матеріали, наведені в розділі 9, можна стверджувати, що в результаті дослідження була досягнена його мета - підвищення ефективності ІТ новонароджених із СГІН шляхом удосконалення лікувальної тактики на основі визначення клінічних, функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв. Досягнення мети відбулось шляхом розв'язання задач дослідження з формулюванням таких висновків:

1. Охарактеризовані клінічні патерни при СГІН у новонароджених (оцінка ЗШЄ, частоти і характеру випорожнень, динаміка обводу живота, ВЧТ, АПТ, ступінь ІАГ, ступінь СГІН), фоноентерографічні показники моторної функції ШКТ (Ab, As, Fb, Fs), мікробіоценоз кишечника (ББ, ЛБ, їх співвідношення), які дозволили довести наявність порушень моторної функції ШКТ, розробити фоноентерографічні критерії діагностики СГІН, встановити зміни складу кишкової мікробіоти та зменшення кількості еубіотичної флори;

2. Проведена оцінка стану слизової оболонки ШКТ (морфологічний аналіз змін у тканинах ШКТ методом світлової мікроскопії, вміст I-FABP) та клітинного енергозабезпечення при СГІН у новонароджених (МК, ПВК, СДГ), які довели наявність пошкодження слизової оболонки ШКТ та зниження цитоенергетичного забезпечення;

3. Проаналізований стан імунологічних реакцій у новонароджених із СГІН (ІЛ-1, 6, 10, CD4⁺, CD8⁺ CD95⁺, ІРІ), який довів зсув цитокінової відповіді на користь прозапальних механізмів, депресію модулюючої фракції лейкоцитів CD4⁺, пригнічення апоптозу при прогресуванні СГІН;

4. Розроблена тактика оптимізації ІТ СГІН у новонароджених, яка включала додаткове введення до програми ІТ меглюміну натрію сукцинату в концентрації 15 г/л в дозі 5 мл/кг/добу та пробіотик з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій: не менше 4,5×10⁶ колонієутворюючих одиниць (КУО) *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), не менше 3,0×10⁶ КУО *Bifidobacterium infantis*, не менше 4,5 × 10⁶ КУО *Enterococcus faecium* в дозі вміст 1 капсули тричі на добу;

5. Досягнуті жорсткі кінцеві точки дослідження, що свідчить про клінічну ефективність оптимізованої тактики ІТ СГІН у новонароджених, яка дозволила знизити потребу в прокінетиках, частоту формування КЗ СГІН,

підвищити кількість пацієнтів із прогнозованою летальністю не більше 5% і їх виживаємість.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях [Додаток А: 1-7, 9, 20, 21].

ВИСНОВКИ

В дисертації здійснено теоретичне узагальнення і запропоновані практичні шляхи розв'язання наукової задачі - підвищення ефективності ІТ новонароджених із СГІН шляхом удосконалення лікувальної тактики на основі визначення клінічних, функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв. Досягнення мети відбулось шляхом розв'язання задач дослідження з формулюванням таких висновків:

1. Охарактеризовані клінічні патерни, фоноентерографічні показники моторної функції ШКТ, мікробіоценоз кишечника при СГІН у новонароджених відносно контрольних показників, які доводять пригнічення моторно-евакуаторної функції ШКТ наявністю ЗШЄ у 23% випадків, зменшенням кількості дефекацій в 4 рази ($p < 0,001$), порушенням моторної функції ШКТ за даними ФЕГ в 100% випадків; констатують підвищення ВЧТ у 97% випадків в 2,1 рази ($p < 0,001$) і розвиток ІАГ ($p < 0,001$), що є більш характерним для КЗ СГІН і ХП, відбивають формування дисбіотичних змін в 90% випадків із зменшенням вмісту ББ в 1,6 разів, ЛБ – в 1,4 рази ($p < 0,001$), їх співвідношення – в 1,6 рази ($p = 0,001$), які спостерігаються не залежно від провідної патології і КЗ СГІН і лише посилюються при його прогресуванні;

2. Оцінений стан слизової оболонки ШКТ та клітинного енергозабезпечення при СГІН у новонароджених відносно контрольних показників, що демонструє наявність пошкодження слизової оболонки ШКТ і підтверджується зниженням регенеративної здатності кишечника, дистрофічно-некротичними змінами покривного епітелію, зниженням ефективності мукозального захисту за даними морфологічного аналізу, підвищенням в 95% випадків в 16,3 рази рівня I-FAVP плазми крові ($p < 0,001$), що є більш характерним для КЗ СГІН і ХП; а також доводить зниження ефективності цитоенергетичного забезпечення підвищенням МК в 1,4 рази ($p < 0,001$), ПВК в 1,1 рази ($p < 0,001$), їх

співвідношення в 1,2 рази ($p=0,007$), зниженням активності СДГ в 1,3 рази ($p=0,024$) не залежно від КЗ СГІН і провідної патології;

3. Проаналізований стан імунологічних реакцій у новонароджених із СГІН відносно контрольних показників, який доводить активацію прозапальної цитокінової відповіді, що підтверджується збільшенням ІЛ-1 в 102 рази ($p<0,001$); ІЛ-6 в 5,5 разів ($p<0,001$), ІЛ-10 в 3,3 рази ($p<0,001$) з відповідними змінами їх співвідношень, що є більш характерним для КЗ СГІН і ХП; демонструє депресію модулюючого потенціалу лімфоцитів за рахунок зменшення CD4 в 2,8 рази ($p<0,001$) та пригнічення апоптозу при прогресуванні СГІН, що підтверджується зменшенням CD95 у новонароджених із КЗ СГІН в 2,6 рази ($p=0,017$);

4. Розроблена тактика оптимізації ІТ СГІН у новонароджених шляхом донації енергетичного забезпечення меглюміну натрію сукцинатом і корекція мікробної флори кишечника пробіотиком з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій, яка відносно традиційної терапії дозволила знизити ВЧТ в 1,34 рази ($p=0,002$), зменшити виразність ІАГ ($p=0,001$), покращити показники ФЕГ підвищенням Аs в 2,12 рази ($p=0,001$), Fs в 1,18 разів ($p<0,001$), збереженням стабільно вищого Fb в 1,23 рази ($p=0,033$), оптимізувати якісний і кількісний склад кишкової мікробіоти збільшенням ББ в 1,8 ($p=0,004$), ЛБ в 1,4 рази ($p<0,001$), співвідношення ББ/ЛБ в 1,25 разів ($p=0,007$) із відсутністю дисбіозу у 60% випадків ($p=0,011$), здійснити протективний вплив на слизову оболонку кишечника, що підтверджується зниженням І-FABP в 9,08 рази ($p=0,002$), покращити цитоенергетичне забезпечення, про що свідчить зменшення МК в 1,56 рази ($p<0,001$), зниження співвідношення МК/ПВК в 1,17 рази ($p=0,011$), підвищення активності СДГ в 2 рази ($p<0,001$), зменшити прозапальну активність досягнувши негативної динаміки ІЛ-1 ($p=0,002$), зменшивши вміст ІЛ-6 в 1,34 рази ($p<0,001$), ІЛ-10 в 1,8 рази ($p<0,001$), що відобразилось на нормалізації їх співвідношень, досягнути активації механізму апоптозу лімфоцитів, про що свідчить вищий в 3,25 рази показник CD95 ($p=0,038$);

5. Оцінена клінічна ефективність оптимізованої тактики ІТ СГІН у новонароджених відносно традиційної лікувальної тактики: доведений її

позитивний клінічний та медико-соціальний вплив, який полягає у формуванні значимих шансів зниження потреби в прокінетиках (OR=0,37 (95%CI [0,14; 0,98]); ризику прогнозованої летальності не більше 5% (OR=2,14 (95%CI [1,09; 4,23]); формування КЗ СГІН (OR=3,55 (95%CI [1,18; 10,69])); підвищення виживаємості (OR=9,98 (95%CI [1,19; 83,1])), що свідчить про досягнення жорстких кінцевих точок дослідження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В рутинній діагностиці СГІН у новонароджених в умовах ІТ показники ЗШЄ і динаміки обводу живота рекомендується використовувати для оцінки наявності КЗ СГІН, але не для верифікації його ступеня, де ці показники є малоінформативними.

2. При клінічній діагностиці СГІН у новонароджених слід враховувати показники ВЧТ із визначенням рівня ІАГ, як діагностично значимих ознак виразності і прогресування СГІН.

3. Для інструментальної діагностики СГІН у новонароджених в умовах ІТ запропоновано використовувати такі критерії ФЕГ:

- СГІН I ст. має середні показники A_b в 12,5 (10; 15) мв/хв, A_s в 17 (15; 19) мв/хв, F_b в 128,5 (110; 147) ум.од./хв, F_s в 150 (149; 152) ум.од./хв., статистично значима відповідь на стимуляцію відсутня як за силою, так і за частотою звукових феноменів;
- СГІН II ст. має середні показники A_b в 12 (9; 14) мв/хв, A_s в 15 (11; 16) мв/хв, F_b в 125 (118; 130) ум.од./хв, F_s в 143 (134; 150) ум.од./хв.; статистично значима відповідь на стимуляцію наявна як за силою, так і за частотою звукових феноменів;
- СГІН III має середні показники A_b в 6 (4; 8) мв/хв, A_s в 9 (7; 11) мв/хв, F_b в 48 (37; 88) ум.од./хв, F_s в 87 (63; 97) ум.од./хв.; статистично значима відповідь на стимуляцію наявна за силою звукових феноменів, але відсутня за частотою;
- СГІН IV ст. має середні показники A_b в 2 (2; 2) мв/хв, A_s в 1,5 (1; 3) мв/хв, F_b в 1 (0; 2) ум.од./хв, F_s в 1,5 (1; 3) ум.од./хв.; статистично значима відповідь на стимуляцію відсутня як за силою, так і за частотою звукових феноменів.

4. Для підвищення якості інструментальної діагностики СГІН у новонароджених методом ФЕГ рекомендується використовувати пристрій для транскутанної діагностики порушень моторної функції кишечника у

новонароджених, що включає комбінацію гарнітури і портативного реєструючого пристрою, який відрізняється тим, що в якості звукосприймаючого пристрою гарнітури використовується неонатальний стетоскоп лійкоподібної форми із гнучкою звукопровідною трубкою.

5. Для лабораторної діагностики виразності ушкодження слизової оболонки кишечника при СГІН у новонароджених рекомендується використовувати визначення рівня I-FABP плазми крові, орієнтуючись на показники 4849 (3296; 5877) пг/мл.
6. Для підвищення ефективності ІТ СГІН у новонароджених запропоновано додатково використовувати полііонний розчин, який містить меглюміну натрію сукцинату в концентрації 15 г/л в дозі 5 мл/кг/добу та пробіотик з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій: не менше $4,5 \times 10^6$ колонієутворюючих одиниць (КУО) *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), не менше $3,0 \times 10^6$ КУО *Bifidobacterium infantis*, не менше $4,5 \times 10^6$ КУО *Enterococcus faecium* в дозі вмісту 1 капсули тричі на добу протягом 5 днів відповідно інструкцій виробників, затверджених у встановленому порядку.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Барская МА, Завьялкин ВА, Быков ДВ, Варламов АВ, Кузьмин АИ, Терехина МИ. Опыт лечения детей с острым деструктивным панкреатитом. *Хирургия*. 2017;9:74–7.
2. Басараб ДА. Реперфузионные нарушения при критической ишемии тонкой кишки и их коррекция перфтораном [автореферат]. Москва, 2004. 28 с.
3. Бондарь МВ, Пилипенко МН, Бондарь АН, Арешников ДБ, Свинтуковский МЮ, Щупачинский ВБ. Диагностика и интенсивная терапия функциональной кишечной непроходимости. *Мед неот сост*. 2016;1(72):65–9.
4. Габулов ГГ, Джабраилова ГИ. О влиянии селена на иммунный статус в комплексной терапии у детей с аутоиммунным тиреоидитом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(2):87–93.
5. Галушко ОА. Нутритивная поддержка больных в отделении интенсивной терапии: старые правила и новые возможности. *Мед неот сост*. 2015;4:58–62.
6. Гельфанда БР, Салтанова АИ, редактор. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 1. 960 с.
7. Георгіянц МА, Жовнір ВА, Корсунов ВА, Дмитрієв ДВ, Постернак ГІ, Снісарь ВІ. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та інтенсивної терапії. Септичний шок у дітей (проект). *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2017;3:11–24.
8. Герхардт Ф. редактор. Методы общей бактериологии: пер с англ. М.: МИР, 1984. 472 с.
9. Гржибовский АМ, Унгурияну ТН. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS: учебное пособие. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета; 2017. 293 с.

10. Держаний формуляр лікарських засобів. Випуск одинадцятий. МОЗ України. Неонатологія. Лікарські засоби. Київ; 2019:749–765.
11. Дмитриева ОС, Шиловский ИП, Хаитов МР, Гривенников СИ. Интерлейкин 1 и интерлейкин 6 как главные медиаторы воспаления при развитии рака. *Биохимия*. 2016;81(2):166–178.
12. Завада НВ, Гаин ЮМ, Алексеев СА. Хирургический сепсис: Учебное пособие. Минск: новое издание; 2003. 237 с.
13. Завьялкин ВЛ, Барская МА, Варламов АВ, Быков ДВ, Кузьмин АИ, Бородин РВ. Оптимизация лечения распространенного гнойного перитонита у детей. *Хирургия*. 2015;7:65–8. DOI: 10.17116/hirurgia2015765-68.
14. Залесский ВН. Молекулярная диагностика: лазерная сканирующая и проточная цитометрия в исследовании апоптоза. *Укр мед часопис*. 2010;78(4):27–31.
15. Захарова И, Андрюхина Е. Синдром срыгивания и рвоты у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2010;7(4):106-112.
16. Знаменська ТК, Шунько ЄЄ, Ковальова ОМ, Похилько ВІ, Мавропуло ТК. Пріоритети національного плану дій з припинення смертей новонароджених, які можна попередити, в рамках глобальної стратегії ООН "Кожна жінка, кожна дитина". *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016;6(1):5–11.
17. Иванов ДО, Курзина ЕА, Жидкова ОБ, Петренко ЮВ. Способ оценки тяжести болезни перинатального периода. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2012;4(40):52–8.
18. Иванов ДО, Новикова ВП. Диагностика лактазной недостаточности у новорожденных. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3: 124–130.
19. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. М.: МЕДпресс.-информ. 2009. 896 с.
20. Карпова ИЮ, Паршиков ВВ, Егорская ЛЕ. Роль инструментальных методов исследования в диагностике некротического энтероколита у

новорожденных. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012;5(2):411-4.

21. Койчубеков БК, Сорокина МА, Мхитарян КЭ. Определение размера выборки при планировании научного исследования. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;4:71-4.

22. Коньков ДГ. Особенности профилактики послеоперационного пареза кишечника в гинекологической практике. *Новости медицины и фармации*. 2013;17(471):10–12.

23. Коротько ГФ. Собственное и аутолитическое пищеварение при лактотрофии. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017;3:3–13.

24. Коротько ГФ. Пищеварение при грудном вскармливании детей (Энзимологические акценты). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;3:12–20.

25. Кузьмичев ПП, Воронов АВ, Кузьмичева НЕ. Абдоминальный компартмент-синдром у детей. М-во здравоохранения Хабаров. края, КГБОУ ДПО «Ин-т повышения квалификации специалистов здравоохранения»; Хабаровск. Ред.-изд. центр ИПКСЗ; 2017. 96 с.

26. Лазарев ВВ, Гадамский ИВ. Сукцинатсодержащие препараты в структуре терапевтических средств у больных в неотложных состояниях (обзор литературы) *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2016;6(3):111-6.

27. Ли ИА, Носкова КК, Варванина ГГ. Связывающий жирные кислоты белок (i-fabp) — диагностический маркер повреждения кишечника. *Лабораторная служба*. 2015;4(1):26-9. <https://doi.org/10.17116/labs20154126-29>.

28. Мальков ПГ, Франко ГА редакторы. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: Руководство. М. 2011. 108 с.

29. Мальцева ЛО, Мосенцев МФ, Гришин ВІ, Базиленко ДВ, Кунік ЛВ. Определения и классификации интестинальной недостаточности у взрослых. *Мед неот сост*. 2018;1(88):76–81.

30. Марушко ЮВ, Иовица ТВ. Водородный дыхательный тест с нагрузкой пищевой лактозой для определения транзиторной лактазной недостаточности у детей первого полугодия жизни. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015;1(60):50-3.

31. Меньшиков ВВ редактор. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М.: Медицина. 1987. 368 с.

32. Минаев СВ, Товкань ЕА, Качанов АВ, Исаева АВ. Оптимизация лечебного подхода у новорожденных с некротизирующим энтероколитом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013;3:30-4.

33. Морозов ДА, Морозова ОЛ, Ключев СА, Будник ИА, Мальцева ЛД, Морозов КД. Синдром интраабдоминальной гипертензии у детей. *Новости хирургии*. 2017;25(6):621–631.

34. Наказ МОЗ України від 21 серпня 2008 року № 484 «Про затвердження Клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами».

35. Наказ МОЗ України від 28 березня 2014 року № 225 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні».

36. Наказ МОЗ України від 30 березня 2004 року № 88-Адм «Про затвердження Протоколів лікування дітей зі спеціальності «Дитяча хірургія».

37. Негребов МГ, Ачкасов ЕЕ, Александров ЛВ, Ба МР. Эволюция подходов к классификационным критериям кишечной непроходимости. *Хирургическая практика*. 2013;1:24–9.

38. Останин АА, Леплина ОЮ, Шевела ЕЯ, Черных ЕР, Коненков ВИ. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюорометрии (Bio-Плех-анализа). *Цитокины и воспаление*. 2004;1:20–7.

39. Пальцев МА, Кактурский ЛВ, Зайратьянц ОВ гл. редакторы. Патологическая анатомия: национальное руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2011. 1264 с.

40. Передерий ВГ, Ткач СМ, Сизенко АК, Швец ОВ. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии. *Сучасна гастроентерологія*. 2010;4:26-3.

41. Плотников ГП, Шукевич ДЛ, Григорьев ЕВ. Абдоминальные осложнения при операциях на сердце с искусственным кровообращением. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;1:75-86. DOI:10.17802/2306-1278-2014-1-75-86

42. Плохих ДА. Результаты исследования физиологических показателей внутрибрюшного давления у новорожденных детей. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2010;2:30–3.

43. Ребров ОЮ. Современные требования к описанию в публикациях. Процедуры и результатов статистического анализа медико-биологических данных. *Dental Science and Practice* 2014;1:44–8.

44. Ребров ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. 2006. 312 с.

45. Реброва ОЮ. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2010;11:71–4.

46. Руднов ВА. Интенсивная терапия: краткая история становления, современное значение, проблемы и перспективы в обозримом будущем. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(2):15–24. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-15-24.

47. Салехов СА. и др. Фоноэнтерография в оценке состояния моторно-эвакуаторной функции кишечника. *Клиническая медицина*. Великий Новгород. 2000;6:122-6.

48. Сафронов БГ. и др. Физическое обоснование метода компьютерной фоноэнтерографии. *Физическая медицина*. 2005;15(1):41-4.

49. Саьдулаев ДШ, Багненко СФ, Дубикайтис ПА, Джусоев ИГ, Лапицкий АВ. Роль субстратных антигипоксантов в коррекции нарушений миоэлектрической активности желудочно-кишечного тракта у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2015;6: 35–41. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-6-35-41.

50. Селиванова А.В., Яковлев В.Н., Мороз В.В., Марченков Юрий Викторович, Алексеев В.Г. Изменения гормонально-метаболических показателей у пациентов, находящихся в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2012;8(5):70.

51. Сипливый ВА. Энтеральная недостаточность и ее оценка у больных с острым некротическим панкреатитом. *Харківська хірургічна школа*. 2015;2: 40–4.

52. Тимербулатов ВМ, Мустафин ТИ, Куклин ДС, Сафинова ЛШ. Морфофункциональные проявления синдрома кишечной недостаточности при экспериментальном перитоните в условиях антигипоксической терапии *Медицинский вестник Башкортостана*. 2007;2(3-4):91-6.

53. Тихова ГП. Планируем клиническое исследование. Вопрос № 1: как определить необходимый объем выборки. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2014;8(3):57–63.

54. Унгуряну ТН, Гржибовский АМ. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях. *Экология человека*. 2011;5:55–60.

55. Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» // Наказ Міністерства охорони здоров'я України 28.03.2014 № 225 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні». http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140328_0225.html. (дата звернення: 12.12.2019).

56. Урсу ТН. Характеристика моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта у новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы [автореферат] Иваново, 2013. 22 с.

57. Усенко ЛВ, Царев АВ. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях. *Меда неот сост.* 2016; 4:72–8.

58. Файзуллина РА. Сорбенты в педиатрической практике: дифференцированный подход к назначению. *Педиатрия/неонатология.* 2016;4(4):24–9.

59. Хасанова СС, Камилова АТ. Особенности экзокринной функции поджелудочной железы и непереносимости лактозы у недоношенных детей. *Современная педиатрия.* 2018;8:42–9.

60. Холматова КК, Харьковская ОА, Гржибовский АМ. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении. *Экология человека.* 2016;4:56–64.

61. Холод ДА, винахідник; Українська медична стоматологічна академія, власник; Пристрій для транскутанної діагностики порушень моторно-евакуаторної функції кишечника у новонароджених. Україна, пат. на корисну модель UA № 127157. 2018 Лип 25.

62. Шкурупій ДА, Могильник АІ, Сонник ЄГ. Порівняльно-вікова характеристика стану нейровегетативної регуляції шлунково-кишкового тракту у хворих в умовах інтенсивної терапії. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА.* 2019;19(3):100–3.

63. Шкурупій ДА. Вікові особливості дитячого віку в аспекті перебігу і фізикальної діагностики невідкладних станів на етапі первинної медико-санітарної допомоги. *Сімейна медицина.* 2016;3:142–4.

64. Шкурупій ДА. Загальні тенденції клінічного перебігу синдрому поліорганної недостатності у новонароджених. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* 2013;1:46–51.

65. Шкурупій ДА. Морфологічна характеристика органних уражень у немовлят з асфіксією при народженні, померлих після інтенсивної терапії. *Гал. лік. вісник*. 2010;17(2):103–5.

66. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. Укр. ін-т стратег. дослідж. МОЗ України; редкол.: П. С. Мельник та ін. Київ: Медінформ, 2018. 458 с.

67. Яковлева ЛМ. Структурно-функціональна характеристика тощей кишки крыс при продолжительной алкоголизации. *Морфология*. 2012;141(2):45–8.

68. Якубова ЛТ. Методологические аспекты исследования антрального отдела желудка у новорожденных. *Молодой учёный*. 2015;16(96):104–7.

69. Abrahamse E, Minekus M, van Aken GA, van de Heijning B, Knol J, Bartke N, et al. Development of the Digestive System-Experimental Challenges and Approaches of Infant Lipid Digestion. *Food Dig*. 2012 Dec;3(1-3):63-77.

70. Agarwala R, Rana SS, Sharma R, Kang M, Gorski U, Gupta R. Gastrointestinal Failure Is a Predictor of Poor Outcome in Patients with Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2019 Nov 13. doi: 10.1007/s10620-019-05952-5.

71. Al-Dorzi HM, Tamim HM, Rishu AH, Aljumah A, Arabi YM. Intra-abdominal pressure and abdominal perfusion pressure in cirrhotic patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2012;2 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi:10.1186/2110-5820-2-S1-S4

72. Alkan Ozdemir S, Ozer EA, Kose S, Ilhan O, Ozturk C, Sutcuoglu S. Reference values of serum IgG and IgM levels in preterm and term newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(6):972-976. doi:10.3109/14767058.2015.1027680

73. Allan P, Lal S. Intestinal failure: a review. *F1000Res*. 2018 Jan 18;7:85. doi:10.12688/f1000research.12493.1.

74. Altshuler AE, Kistler EB, Schmid-Schönbein GW. Autodigestion: Proteolytic Degradation and Multiple Organ Failure in Shock. *Shock*. 2016;45(5):483–489. doi:10.1097/SHK.0000000000000544

75. Alverdy JC. Hypermetabolism and Nutritional Support in Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2):163–167. doi:10.1089/sur.2017.313
76. American academy of pediatrics committee on fetus and newborn; American college of obstetricians and gynecologists committee on obstetric practice. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015. 136(4): 819-22. DOI: 0.1542/peds.2015-2651.
77. Asrani VM, Brown A, Huang W, Bissett I, Windsor JA. Gastrointestinal Dysfunction in Critical Illness: A Review of Scoring Tools. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020 Feb;44(2):182-196. doi: 10.1002/jpen.1679.
78. Athalye-Jape G, Patole S. Probiotics for preterm infants - time to end all controversies. *Microb Biotechnol*. 2019;12(2):249–253. doi:10.1111/1751-7915.13357
79. Baez AA. Development of multiple organ dysfunction syndrome in older and young adult trauma patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2019 Jan-Mar;9(1):21-24. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_56_18.
80. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, Ben-Ishay O, Rubinstein C, Balogh ZJ, Civil I, Coccolini F, Leppaniemi A, Peitzman A, Ansaloni L, Sugrue M, Sartelli M, Di Saverio S, Fraga GP, Catena F. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2017 Aug 7;12:38. doi: 10.1186/s13017-017-0150-5. Review.
81. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(3): 395–404. DOI:10.1111/bcp.12267.
82. Bellaiche M, Oozeer R, Gerardi-Temporel G, Faure C, Vandenplas Y. Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life. *Acta Paediatr*. 2018;107(7):1276-1282. doi:10.1111/apa.14348
83. Berni CR, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients*. 2016;8(3):157. Published 2016 Mar 10. doi:10.3390/nu8030157
84. Bharadwaj S, Tandon P, Rivas JM, et al. Update on the management of intestinal failure. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(11):841-848. doi:10.3949/ccjm.83a.15045

85. Bielawska B, Allard JP. Parenteral Nutrition and Intestinal Failure. *Nutrients*. 2017; 6;9(5). pii: E466. DOI: 10.3390/nu9050466.
86. Billiauws L, Maggiori L, Joly F, Panis Y. Medical and surgical management of short bowel syndrome. *J Visc Surg*. 2018;155(4):283-291. doi:10.1016/j.jviscsurg.2017.12.012
87. Bonanno FG. Clinical pathology of the shock syndromes. *J Emerg Trauma Shock*. 2011; 4(2): 233-43. DOI: 10.4103/0974-2700.82211.
88. Bourlieu C, Ménard O, Bouzerzour K, et al. Specificity of infant digestive conditions: some clues for developing relevant in vitro models. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(11):1427-1457. doi:10.1080/10408398.2011.640757
89. Bouveresse S, Piton G, Badet N, Besch G, Pili-Floury S, Delabrousse E. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension in critically ill patients: diagnostic value of computed tomography. *Eur Radiol*. 2019 Jul;29(7):3839-3846. doi: 10.1007/s00330-018-5994-x.
90. Bozzetti V, Tagliabue PE. Enteral nutrition for preterm infants: by bolus or continuous? An update. *Pediatr Med Chir*. 2017; 28;39(2): 159. DOI: 10.4081/pmc.2017.159.
91. Bruns H, Kortendieck V, Raab HR, Antolovic D. Intraoperative Fluid Excess Is a Risk Factor for Pancreatic Fistula after Partial Pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg*. 2016;2016:1601340. doi:10.1155/2016/1601340
92. Cakir M, Senyuva S, Kul S, et al. Neurocognitive Functions in Infants with Malnutrition; Relation with Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids, Micronutrients Levels and Magnetic Resonance Spectroscopy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(2):171-180. doi:10.5223/pghn.2019.22.2.171
93. Çamurdan AD, Beyazova U, Özkan S, Tunç VT. Defecation patterns of the infants mainly breastfed from birth till the 12th month: Prospective cohort study. *Turk J Gastroenterol*. 2014 Dec;25 Suppl 1:1-5. doi: 10.5152/tjg.2014.5218.

94. Chan TS, Cassim S, Raymond VA, et al. Upregulation of Krebs cycle and anaerobic glycolysis activity early after onset of liver ischemia. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199177. Published 2018 Jun 14. doi:10.1371/journal.pone.0199177
95. Chandel DS, Braileanu GT, Chen JH, Chen HH, Panigrahi P. Live colonocytes in newborn stool: surrogates for evaluation of gut physiology and disease pathogenesis. *Pediatr Res*. 2011;70(2):153-158. doi:10.1203/PDR.0b013e3182225ac9
96. Cheah IGS. Economic assessment of neonatal intensive care. *Transl Pediatr*. 2019; 8(3): 246–256. DOI:10.21037/tp.2019.07.03.
97. Chen H, Zhang H, Li W, Wu S, Wang W. Acute gastrointestinal injury in the intensive care unit: a retrospective study. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1523–1529. Published 2015 Oct 5. doi:10.2147/TCRM.S92829
98. Ching SS, Tan YK. Spectral analysis of bowel sounds in intestinal obstruction using an electronic stethoscope. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(33): 4585–4592. DOI:10.3748/wjg.v18.i33.4585.
99. Cho SX, Berger PJ, Nold-Petry CA, Nold MF. The immunological landscape in necrotising enterocolitis. *Expert Rev Mol Med*. 2016;18:e12. Published 2016 Jun 24. doi:10.1017/erm.2016.13
100. Chougnet CA. Human fetal immune cells fight back. *Sci Transl Med*. 2018; 10(438): eaat3910. DOI:10.1126/scitranslmed.aat3910.
101. Citerio G, Bakker J, Bassetti M, et al. Year in review in Intensive Care Medicine 2014: I. Cardiac dysfunction and cardiac arrest, ultrasound, neurocritical care, ICU-acquired weakness, nutrition, acute kidney injury, and miscellaneous. *Intensive Care Med*. 2015;41:179-191. doi:10.1007/s00134-015-3665-9
102. Clark MA, Stein REK, Silver EJ, Khalid S, Fuloria M, Esteban-Cruciani NV. Carnitine deficiency in preterm infants: A national survey of knowledge and practices. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(4):381-386. doi: 10.3233/NPM-16146.
103. Connors J, Dawe N, Van Limbergen J. The Role of Succinate in the Regulation of Intestinal Inflammation. *Nutrients*. 2018;11(1):25. Published 2018 Dec 22. doi:10.3390/nu11010025

104. Curan GRF, Rossetto EG. Scoring system for neonatal therapeutic intervention: a descriptive study. *Online Brazilian Journal of Nursing*. 2014; 13(4) URL:http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:yKHxjrVZmnMJ:www.oajb nursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/4632/html_346+&cd=19&hl=ru&ct=clnk&gl=ua.
105. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants : when and how to treat. *Paediatr Drugs*. 2013; 15(1): 19-27. DOI: 10.1007/s40272-012-0004-2.
106. Däbritz J, Mühlbauer M, Domagk D, et al. Significance of hydrogen breath tests in children with suspected carbohydrate malabsorption. *BMC Pediatr*. 2014;14:59. Published 2014 Feb 27. doi:10.1186/1471-2431-14-59
107. Dallas DC, Underwood MA, Zivkovic AM, German JB. Digestion of Protein in Premature and Term Infants. *J Nutr Disord Ther*. 2012;2(3):112. doi:10.4172/2161-0509.1000112
108. de Vries FEE, Atema JJ, van Ruler O, Vaizey CJ, Serlie MJ, Boermeester MA. A Systematic Review and Meta-analysis of Timing and Outcome of Intestinal Failure Surgery in Patients with Enteric Fistula. *World J Surg*. 2018 Mar;42(3):695-706. doi: 10.1007/s00268-017-4224-z. Review.
109. Defontaine A, Tirel O, Costet N. Transvesical Intra-Abdominal Pressure Measurement in Newborn: What Is the Optimal Saline Volume Instillation? *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(2): 144-9. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000580.
110. Demers-Mathieu V, Qu Y, Underwood MA, Borghese R, Dallas DC. Premature Infants have Lower Gastric Digestion Capacity for Human Milk Proteins than Term Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(5):816-821. doi:10.1097/MPG.0000000000001835
111. Demers-Mathieu V, Qu Y, Underwood MA, Dallas DC. The preterm infant stomach actively degrades milk proteins with increasing breakdown across digestion time. *Acta Paediatr*. 2018 Jun;107(6):967-974. doi: 10.1111/apa.14244.
112. Depauw PRAM, Groen RJM, Van Loon J, Peul WC, Malbrain MLNG, De Waele JJ. The significance of intra-abdominal pressure in neurosurgery and

neurological diseases: a narrative review and a conceptual proposal. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(5):855-864. doi:10.1007/s00701-019-03868-7

113. Di Nardo G, Viscogliosi F, Esposito F, et al. Pyridostigmine in Pediatric Intestinal Pseudo-obstruction: Case Report of a 2-year Old Girl and Literature Review. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(4):508-514. doi:10.5056/jnm19078

114. Diguisto C, Foix L'Helias L, Morgan AS, et al. Neonatal Outcomes in Extremely Preterm Newborns Admitted to Intensive Care after No Active Antenatal Management: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018;203:150-155. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.072

115. Dong YR, Hohyun K, June PS, Chan KL, Kwang-Hee Y, Seon-Uoo C, et al. Clinical Effects of Intra-Abdominal Pressure in Critically Ill Trauma Patients / Dong Yeon Ryu et al. *Journal of Trauma and Injury* 2019; 32(2): 86-92. DOI.org/10.20408/jti.2018.052.

116. Dumas J, Hill KM, Adrezin RS, Alba J, Curry R, Campagna E, et al. Feasibility of an electronic stethoscope system for monitoring neonatal bowel sounds. *Conn Med*. 2013 Sep;77(8):467-71.

117. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients*. 2015 Jan 8;7(1):423-42. doi: 10.3390/nu7010423. PMID: 25580815; PMCID: PMC4303848.

118. Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016 Apr 29;20(1):117. doi: 10.1186/s13054-016-1298-1.

119. Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I, Ricart E, Gompertz M, Torradeflot M, et al. Immunological Changes in Blood of Newborns Exposed to Anti-TNF- α during Pregnancy. *Front Immunol*. 2017 Sep 21;8:1123. doi: 10.3389/fimmu.2017.01123. PMID: 28983301; PMCID: PMC5613099.

120. Faingold R. Technical aspects of abdominal ultrasound and color Doppler assessment of bowel viability in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol.* 2018; 48(5): 617–619. DOI:10.1007/s00247-018-4077-0.

121. Forbes JD, Azad MB, Vehling L. Association of Exposure to Formula in the Hospital and Subsequent Infant Feeding Practices With Gut Microbiota and Risk of Overweight in the First Year of Life [published correction appears in *JAMA Pediatr.* 2018 Jul 1;172(7):704]. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):e181161. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.1161

122. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(2): 273–279. DOI:10.1093/ajcn/nqz104.

123. Fu W, Shi N, Wan Y, et al. Risk Factors of Acute Gastrointestinal Failure in Critically Ill Patients With Traumatic Brain Injury. *J Craniofac Surg.* 2020;31(2):e176-e179. doi:10.1097/SCS.00000000000006130

124. Gallacher DJ, Hart K, Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe (Sheff).* 2016; 12(1): 30-42. DOI: 10.1183/20734735.000716.

125. Gan J, Bornhorst GM, Henrick BM, German JB. Protein Digestion of Baby Foods: Study Approaches and Implications for Infant Health. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(1):10.1002/mnfr.201700231. doi:10.1002/mnfr.201700231

126. Garcia LS, Arrowood M, Kokoskin E, et al. Laboratory Diagnosis of Parasites from the Gastrointestinal Tract. *Clin Microbiol Rev.* 2017;31(1):e00025-17. Published 2017 Nov 15. doi:10.1128/CMR.00025-17

127. Garzoni L, Faure C, Frasch MG. Fetal cholinergic anti-inflammatory pathway and necrotizing enterocolitis: the brain-gut connection begins in utero. *Front Integr Neurosci.* 2013; 7:57. DOI:10.3389/fnint.2013.00057.

128. Gerscovich EO, Sekhon S, Loehfelm TW, Wootton-Gorges SL, Greenspan A. A reminder of peristalsis as a useful tool in the prenatal differential diagnosis of abdominal cystic masses. *J Ultrason.* 2017;17(69):129–132. doi:10.15557/JoU.2017.0019

129. Góes CR, Balbi AL, Ponce D. Evaluation of Factors Associated with Hypermetabolism and Hypometabolism in Critically Ill AKI Patients. *Nutrients*. 2018;19;10(4). pii: E505. DOI: 10.3390/nu10040505.

130. González I, Roper S. Elevated Lipase in an Infant with Altered Mental Status. *Lab Med*. 2019;13. pii: lmz090. DOI: 10.1093/labmed/lmz090.

131. Grainger JT, Maeda Y, Donnelly SC, Vaizey CJ. Assessment and management of patients with intestinal failure: a multidisciplinary approach. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:233–241. Published 2018 Jun 12. doi:10.2147/CEG.S122868

132. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol*. 2015; 6: 524-551. DOI:10.1016/j.redox.2015.08.020.

133. Groenland CNL, Termorshuizen F, Rietdijk WJR, van den Brule J, Dongelmans DA, de Jonge E, et al. Emergency Department to ICU Time Is Associated With Hospital Mortality: A Registry Analysis of 14,788 Patients From Six University Hospitals in The Netherlands. *Crit Care Med*. 2019 Nov;47(11):1564-1571. doi:10.1097/CCM.0000000000003957.

134. Gubernatorova EO, Perez-Chanona E, Koroleva EP, Jobin C, Tumanov AV. Murine Model of Intestinal Ischemia-reperfusion Injury. *J Vis Exp*. 2016;(111):53881. Published 2016 May 11. doi:10.3791/53881

135. Guerra TL, Mendonça SS, Marshall NG. Incidence of constipation in an intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013; 25(2): 87-92. DOI: 10.5935/0103-507X.20130018.

136. Harbeson D, Francis F, Bao W, Amenyogbe NA, Kollmann TR. Energy Demands of Early Life Drive a Disease Tolerant Phenotype and Dictate Outcome in Neonatal Bacterial Sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:1918. Published 2018 Aug 23. doi:10.3389/fimmu.2018.01918

137. Haussner F, Chakraborty S, Halbgebauer R, Huber-Lang M. Challenge to the Intestinal Mucosa During Sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:891. Published 2019 Apr 30. doi:10.3389/fimmu.2019.00891

138. Hay WW Jr. Nutritional Support Strategies for the Preterm Infant in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018; 21(4): 234–247. DOI:10.5223/pghn.2018.21.4.234.

139. Hayakawa S, Ohno N, Okada S, Kobayashi M. Significant augmentation of regulatory T cell numbers occurs during the early neonatal period. *Clin Exp Immunol.* 2017;190(2):268-279. doi:10.1111/cei.13008

140. Hopson P, Patel S, Bornstein J, Mehta D, Horvath K. Isolated Amylase Deficiency in Children and Its Clinical Implication. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Jun;68(6):854-860. doi: 10.1097/MPG.0000000000002317.

141. Houben E, De Preter V, Billen J, Van Ranst M, Verbeke K. Additional Value of CH₄ Measurement in a Combined (13)C/H₂ Lactose Malabsorption Breath Test: A Retrospective Analysis. *Nutrients.* 2015 Sep 7;7(9):7469-85. doi: 10.3390/nu7095348.

142. Hourigan SK, Subramanian P, Hasan NA. Comparison of Infant Gut and Skin Microbiota, Resistome and Virulome Between Neonatal Intensive Care Unit (NICU) Environments. *Front Microbiol.* 2018;9:1361. Published 2018 Jun 25. doi:10.3389/fmicb.2018.01361

143. Howell CA, Mikhalovsky SV, Markaryan EN, Khovanov AV. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs. *Sci Rep.* 2019;9(1):5629. Published 2019 Apr 4. doi:10.1038/s41598-019-42176-z

144. Huizinga JD, Chen JH, Zhu YF, et al. The origin of segmentation motor activity in the intestine. *Nat Commun.* 2014;5:3326. doi:10.1038/ncomms4326

145. Humphries RM, Linscott AJ. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(1): 3–31. DOI:10.1128/CMR.00073-14.

146. Inderjeeth AJ, Webberley KM, Muir J, Marshall BJ. The potential of computerised analysis of bowel sounds for diagnosis of gastrointestinal conditions: a systematic review. *Syst Rev.* 2018;7(1):124. Published 2018 Aug 17. doi:10.1186/s13643-018-0789-3

147. Indrio F, Di Mauro A, Di Mauro A, et al. Prevention of functional gastrointestinal disorders in neonates: clinical and socioeconomic impact. *Benef Microbes*. 2015;6(2):195-198. doi:10.3920/BM2014.0078

148. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Updated December 2019. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>. (дата звернення: 12.12.2019).

149. Isayama T. The clinical management and outcomes of extremely preterm infants in Japan: past, present, and future. *Transl Pediatr*. 2019; 8(3): 199–211. DOI:10.21037/tp.2019.07.10.

150. Iwańczak B, Iwańczak F. Functional gastrointestinal disorders in neonate and toddler. The Rome IV criteria [Article in Polish]. *Pol Merkur Lekarski*. 2017; 21;43(253): 35-40. PMID: 28805200.

151. Jacobi SK, Odle J. Nutritional factors influencing intestinal health of the neonate. *Adv Nutr*. 2012; 1;3(5): 687-96. DOI: 10.3945/an.112.002683.

152. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787

153. Jeong SJ. The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean J Pediatr*. 2019; 62(8): 287–291. DOI:10.3345/kjp.2019.00059.

154. Jin C, Fu WL, Zhang DD, et al. The protective role of IL-1Ra on intestinal ischemia reperfusion injury by anti-oxidative stress via Nrf2/HO-1 pathway in rat. *Biomed J*. 2019;42(1):36-45. doi:10.1016/j.bj.2018.11.001

155. Johnson-Henry KC, Abrahamsson TR, Wu RY, Sherman PM. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Adv Nutr*. 2016;7(5):928-937. Published 2016 Sep 15. doi:10.3945/an.116.012237

156. Kallapur SG, Presicce P, Rueda CM, Jobe AH, Chougnnet CA. Fetal immune response to chorioamnionitis. *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):56–67. doi:10.1055/s-0033-1361823

157. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol*. 2016;7(1):113–170. Published 2016 Dec 6. doi:10.1002/cphy.c160006
158. Kasırğa E. The importance of stool tests in diagnosis and follow-up of gastrointestinal disorders in children. *Turk Pediatri Ars*. 2019; 54(3): 141–8. DOI:10.14744/TurkPediatriArs.2018.00483.
159. Kępka A, Chojnowska S, Okungbowa OE, Zwierz K. The role of carnitine in the perinatal period. *Dev Period Med*. 2014;18(4):417-425.
160. Keusch GT, Rosenberg IH, Denno DM, Duggan C, Guerrant RL, Lavery JV, et al. Implications of acquired environmental enteric dysfunction for growth and stunting in infants and children living in low- and middle-income countries. *Food Nutr Bull*. 2013 Sep;34(3):357-64. DOI:10.1177/156482651303400308.
161. Kiernan EA, Wang T, Vanderplow AM, Cherukuri S, Cahill ME, Watters JJ. Neonatal Intermittent Hypoxia Induces Lasting Sex-Specific Augmentation of Rat Microglial Cytokine Expression. *Front Immunol*. 2019;10:1479. Published 2019 Jul 2. doi:10.3389/fimmu.2019.01479
162. Klek S, Forbes A, Gabe S, et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1209-1218. doi:10.1016/j.clnu.2016.04.009
163. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2016; 32(2): 203-12. DOI:10.1016/j.ccc.2015.11.004.
164. Korsmo HW, Jiang X, Caudill MA. Choline: Exploring the Growing Science on Its Benefits for Moms and Babies. *Nutrients*. 2019; 11(8): 1823. DOI:10.3390/nu11081823.
165. Korzeniewski SJ, Romero R, Cortez J, Pappas A, Schwartz AG, Kim CJ, Kim JS, Kim YM, Yoon BH, Chaiworapongsa T, Hassan SS. A "multi-hit" model of neonatal white matter injury: cumulative contributions of chronic placental inflammation, acute fetal inflammation and postnatal inflammatory events. *J Perinat*

Med. 2014 Nov;42(6):731-43. doi: 10.1515/jpm-2014-0250. PubMed PMID: 25205706; PubMed Central PMCID: PMC5987202.

166. Koutelidakis IM, Bezirtzoglou E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Grosomanidis V, Kotzampassi K. Impact of synbiotics on the intestinal flora of critically ill patients with multiple injuries. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Jul;36(1):90-1. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.02.012.

167. Kramerova I, Kudryashova E, Wu B, et al. Mitochondrial abnormalities, energy deficit and oxidative stress are features of calpain 3 deficiency in skeletal muscle. *Hum Mol Genet*. 2009;18(17):3194-3205. doi:10.1093/hmg/ddp257

168. Krawinkel MB, Scholz D, Busch A, Kohl M, Wessel LM, Zimmer KP. Chronic intestinal failure in children. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Jun;109(22-23):409-15. doi: 10.3238/arztebl.2012.0409.

169. Kumar RK, Singhal A, Vaidya U, Banerjee S, Anwar F, Rao S. Optimizing Nutrition in Preterm Low Birth Weight Infants-Consensus Summary. *Front Nutr*. 2017;4:20. Published 2017 May 26. doi:10.3389/fnut.2017.00020

170. Kumar SK, Bhat BV. Distinct mechanisms of the newborn innate immunity. *Immunol Lett*. 2016; 173: 42–54. DOI:10.1016/j.imlet.2016.03.009.

171. Kushnareva Y, Newmeyer DD. Bioenergetics and cell death. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1201:50-7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05633.x.

172. Levels & Trends in Child Mortality. Report 2015. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank and United Nations. New York (NY). P. United Nations Children's Fund. 2015. http://www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2015_Web_9_Sept_15.pdf. (дата звернення: 12.12.2019).

173. MacIntyre NR. Tissue hypoxia: implications for the respiratory clinician. *Respir Care*. 2014;59(10):1590-1596. doi:10.4187/respcare.03357

174. MacLeod EL, Hall KD, McGuire PJ. Computational modeling to predict nitrogen balance during acute metabolic decompensation in patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(1):17-24. doi:10.1007/s10545-015-9882-0
175. Maddison L, Starkopf J, Reintam Blaser A. Mild to moderate intra-abdominal hypertension: Does it matter?. *World J Crit Care Med*. 2016;5(1):96-102. Published 2016 Feb 4. doi:10.5492/wjccm.v5.i1.96
176. Maguire JM, Carson SS. Strategies to combat chronic critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(5):480-487. doi:10.1097/MCC.0b013e328364d65e
177. Mangalat N, Teckman J. Pediatric Intestinal Failure Review. *Children (Basel)*. 2018;5(7):100. Published 2018 Jul 20. doi:10.3390/children5070100
178. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 2016;8(5):279. Published 2016 May 11. doi:10.3390/nu8050279
179. Mastoraki A, Mastoraki S, Tziava E, et al. Mesenteric ischemia: Pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(1):125-130. doi:10.4291/wjgp.v7.i1.125
180. McCarthy A, Delvin E, Marcil V, et al. Prevalence of Malnutrition in Pediatric Hospitals in Developed and In-Transition Countries: The Impact of Hospital Practices. *Nutrients*. 2019;11(2):236. Published 2019 Jan 22. doi:10.3390/nu11020236
181. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Feb;40(2):159-211. doi:10.1177/0148607115621863.
182. McIntosh JR. Mitosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(9):a023218. Published 2016 Sep 1. doi:10.1101/cshperspect.a023218

183. Medeiros Ada C, Araújo-Filho I, Tôres ML, Sá Cde V, Jácome DT, Rêgo AC. Ischemic preconditioning in different times and its effect on bacterial translocation induced by intestinal ischemia and reperfusion in rats. *Rev Col Bras Cir.* 2013 Jan-Feb;40(1):55-9.
184. Meldere I, Urtans V, Petersons A, Abola Z. Measurement of abdominal circumference in preterm infants. *BMC Res Notes.* 2015;8:725. Published 2015 Nov 26. doi:10.1186/s13104-015-1657-z
185. Mercado EH, Ochoa TJ, Ecker L. Fecal leukocytes in children infected with diarrheagenic *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1376–1381. doi:10.1128/JCM.02199-10
186. Miranda-Ribera A, Ennamorati M, Serena G, Cetinbas M, Lan J, Sadreyev RI, et al. Exploiting the Zonulin Mouse Model to Establish the Role of Primary Impaired Gut Barrier Function on Microbiota Composition and Immune Profiles. *Front Immunol.* 2019 Sep 19;10:2233. doi: 10.3389/fimmu.2019.02233.
187. Mirza A, Mao-Draayer Y. The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2017;183:213-224. doi:10.1016/j.clim.2017.03.001
188. Mithieux G. Gut nutrient sensing and microbiota function in the control of energy homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(4):273-276. doi:10.1097/MCO.0000000000000478
189. Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: an update. *Nutrition.* 2010;26(7-8):701-707. doi:10.1016/j.nut.2009.11.010
190. Moe-Byrne T, Brown JV, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD001457. Published 2016 Apr 18. doi:10.1002/14651858.CD001457.pub6
191. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):341. doi:10.21037/atm.2018.07.22

192. Mulkey SB, du Plessis AJ. Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome. *Pediatr Res.* 2019;85(2):120-126. doi:10.1038/s41390-018-0155-0
193. Nadatani Y, Watanabe T, Shimada S, Otani K, Tanigawa T, Fujiwara Y. Microbiome and intestinal ischemia/reperfusion injury. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;63(1):26-32. doi:10.3164/jcbn.17-137
194. Nadsombati MS, McGinty JW, Lyons-Cohen MR, Jaffe JB, DiPeso L, Schneider C, et al. Detection of Succinate by Intestinal Tuft Cells Triggers a Type 2 Innate Immune Circuit. *Immunity.* 2018 Jul 17;49(1):33-41.e7. doi:10.1016/j.immuni.2018.06.016.
195. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Aug 15;182(4):446-54. doi: 10.1164/rccm.201002-0210CI.
196. Neumann RP, von Ungern-Sternberg BS. The neonatal lung--physiology and ventilation. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(1):10-21. doi:10.1111/pan.12280
197. Norsa L, Nicastro E, Di Giorgio A, Lacaille F, D'Antiga L. Prevention and Treatment of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Children. *Nutrients.* 2018;10(6):664. Published 2018 May 24. doi:10.3390/nu10060664
198. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2016;7:925. Published 2016 Jun 15. doi:10.3389/fmicb.2016.00925
199. Oh DK, Na W, Park YR, et al. Medical resource utilization patterns and mortality rates according to age among critically ill patients admitted to a medical intensive care unit. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(22):e15835. doi:10.1097/MD.00000000000015835
200. Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:19. Published 2019 Feb 12. doi:10.3389/fmed.2019.00019
201. Ortigoza EB, Cagle J, Chien JH, Oh S, Brown LS, Neu J. Electrogastrography, Near-infrared Spectroscopy, and Acoustics to Measure

Gastrointestinal Development in Preterm Babies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(6):e146–e152. doi:10.1097/MPG.0000000000001867

202. Otani S, Chihade DB, Coopersmith CM. Critical illness and the role of the microbiome. *Acute Med Surg.* 2018;6(2):91-94. Published 2018 Dec 27. doi:10.1002/ams2.383

203. Ozturk MA, Kardas Z, Kardas F, Gunes T, Kurtoglu S. Effects of L-carnitine supplementation on respiratory distress syndrome development and prognosis in premature infants: A single blind randomized controlled trial. *Exp Ther Med.* 2016 Mar;11(3):1123-1127.

204. Padar M, Starkopf J, Uusvel G, Reintam Blaser A. Gastrointestinal failure affects outcome of intensive care. *J Crit Care.* 2019;52:103-108. doi:10.1016/j.jcrc.2019.04.001

205. Padar M, Uusvel G, Starkopf L, Starkopf J, Reintam Blaser A. Implementation of enteral feeding protocol in an intensive care unit: Before-and-after study. *World J Crit Care Med.* 2017 Feb 4;6(1):56-64. doi: 10.5492/wjccm.v6.i1.56.

206. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol.* 2015;52(12):7577-7587. doi:10.1007/s13197-015-1921-1

207. Parker T, Brealey D, Dyson A, Singer M. Optimising organ perfusion in the high-risk surgical and critical care patient: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):170-176. doi:10.1016/j.bja.2019.03.027

208. Passannanti F, Nigro F, Gallo M, Tornatore F, Frasso A, Saccone G, et al. In vitro dynamic model simulating the digestive tract of 6-month-old infants. *PLoS One.* 2017 Dec 20;12(12):e0189807. doi: 10.1371/journal.pone.0189807. PMID: 29261742; PMCID: PMC5738106.

209. Patricio P, Paiva JA, Borrego LM. Immune Response in Bacterial and *Candida* Sepsis. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2019;9(4):105-113. Published 2019 Oct 4. doi:10.1556/1886.2019.00011

210. Pawłowska K, Seredyński R, Umławska W, Iwańczak B. Hydrogen excretion in pediatric lactose malabsorbers: relation to symptoms and the dose of lactose. *Arch Med Sci*. 2018;14(1):88–93. doi:10.5114/aoms.2016.57884
211. Phan K, Kim JS, Xu J, et al. Nutritional Insufficiency as a Predictor for Adverse Outcomes in Adult Spinal Deformity Surgery. *Global Spine J*. 2018;8(2):164-171. doi:10.1177/2192568217708777
212. Pillay T, Modi N, Rivero-Arias O, et al. Optimising neonatal service provision for preterm babies born between 27 and 31 weeks gestation in England (OPTI-PREM), using national data, qualitative research and economic analysis: a study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(8):e029421. Published 2019 Aug 22. doi:10.1136/bmjopen-2019-029421
213. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Burgos PR, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2015; 34(2): 171-80. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017.
214. Prasad GR, Aziz A. Abdominal Plain Radiograph in Neonatal Intestinal Obstruction. *J Neonatal Surg*. 2017;6(1):6. Published 2017 Jan 1. doi:10.21699/jns.v6i1.483
215. Prasad GR, Subba Rao JV, Aziz A, Rashmi TM. The Role of Routine Measurement of Intra-abdominal Pressure in Preventing Abdominal Compartment Syndrome. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2017;22(3):134-138. doi:10.4103/jiaps.JIAPS_222_15
216. Quigley EMM. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(10):53. Published 2017 Sep 8. doi:10.1007/s11894-017-0593-6
217. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD002971. Published 2014 Apr 22. doi:10.1002/14651858.CD002971.pub3
218. Raghunathan V, Dhaliwal MS, Khilnani P, Mehta Y. An Update on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 3(4): 63-72.

219. Ramel SE, Brown LD, Georgieff MK. The Impact of Neonatal Illness on Nutritional Requirements-One Size Does Not Fit All. *Curr Pediatr Rep*. 2014;2(4):248-254. doi:10.1007/s40124-014-0059-3
220. Rao R, Samak G. Role of Glutamine in Protection of Intestinal Epithelial Tight Junctions. *J Epithel Biol Pharmacol*. 2012;5(Suppl 1-M7):47-54. doi:10.2174/1875044301205010047
221. Rao SC, Patole SK. Probiotic research in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions - Now is the time. *Microb Biotechnol*. 2019;12(2):254-258. doi:10.1111/1751-7915.13358
222. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med*. 2019;8(8):1211. Published 2019 Aug 14. doi:10.3390/jcm8081211
223. Reber E, Messerli M, Stanga Z, Mühlebach S. Pharmaceutical Aspects of Artificial Nutrition. *J Clin Med*. 2019;8(11):2017. Published 2019 Nov 19. doi:10.3390/jcm8112017
224. Regli A, Pelosi P, Malbrain MLNG. Ventilation in patients with intra-abdominal hypertension: what every critical care physician needs to know. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):52. Published 2019 Apr 25. doi:10.1186/s13613-019-0522-y
225. Reintam BA, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients:terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):384-94. doi:10.1007/s00134-011-2459-y.
226. Reintam BA, Regli A, De Keulenaer B, Kimball EJ, Starkopf L, Davis WA, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Intra-Abdominal (IROI) Study Investigators. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Intra-Abdominal Hypertension in Critically Ill Patients-A Prospective Multicenter Study (IROI Study). *Crit Care Med*. 2019 Apr;47(4):535-542. doi: 10.1097/CCM.0000000000003623.

227. Rodriguez J, Jordan S, Mutic A, Thul T. The Neonatal Microbiome: Implications for Neonatal Intensive Care Unit Nurses. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2017;42(6):332-337. doi:10.1097/NMC.0000000000000375
228. Rogatzki MJ, Ferguson BS, Goodwin ML, Gladden LB. Lactate is always the end product of glycolysis. *Front Neurosci.* 2015;9:22. Published 2015 Feb 27. doi:10.3389/fnins.2015.00022
229. Roger T, Schneider A, Weier M, Sweep FC, Le Roy D, Bernhagen J, et al. High expression levels of macrophage migration inhibitory factor sustain the innate immune responses of neonates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Feb 23;113(8):E997-1005. doi: 10.1073/pnas.1514018113.
230. Roggero P, Mosca F, Motta G, et al. Sugar absorption in healthy preterm and full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5(2):214-219.
231. Rouch JD, Dunn JC. New insights and interventions for short bowel syndrome. *Curr Pediatr Rep.* 2017;5(1):1-5. doi:10.1007/s40124-017-0119-6
232. Salazar-Roa M, Malumbres M. Fueling the Cell Division Cycle. *Trends Cell Biol.* 2017;27(1):69-81. doi:10.1016/j.tcb.2016.08.009
233. Saleem B, Okogbule-Wonodi AC, Fasano A, Magder LS, Ravel J, Kapoor S, et al. Intestinal Barrier Maturation in Very Low Birthweight Infants: Relationship to Feeding and Antibiotic Exposure. *J Pediatr.* 2017 Apr;183:31-36.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.013. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28159311; PMCID: PMC5367935.
234. Sarkar M, Niranjana N, Banyal PK. Mechanisms of hypoxemia [published correction appears in *Lung India.* 2017 Mar-Apr;34(2):220]. *Lung India.* 2017;34(1):47-60. doi:10.4103/0970-2113.197116
235. Sava F, Toldi G, Treszl A. Expression of lymphocyte activation markers of preterm neonates is associated with perinatal complications. *BMC Immunol.* 2016;17(1):19. Published 2016 Jun 21. doi:10.1186/s12865-016-0159-7
236. Schurink M, Kooi EM, Hulzebos CV, Kox RG, Groen H, Heineman E, et al. Intestinal fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for complicated and

uncomplicated necrotizing enterocolitis: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3):e0121336. doi: 10.1371/journal.pone.0121336.

237. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015;136(2):e463-e473. doi:10.1542/peds.2014-3819

238. Sertaridou E, Papaioannou V, Kolios G, Pneumatikos I. Gut failure in critical care: old school versus new school. *Ann Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;28(3):309-322.

239. Shores DR, Alaish SM, Aucott SW, et al. Postoperative Enteral Nutrition Guidelines Reduce the Risk of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Surgical Infants. *J Pediatr*. 2018;195:140-147.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.11.058

240. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282(1821):20143085. doi:10.1098/rspb.2014.3085

241. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.

242. Singh B, Rochow N, Chessell L, Wilson J, Cunningham K, Fusch C, et al. Gastric Residual Volume in Feeding Advancement in Preterm Infants (GRIP Study): A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2018 Sep;200:79-83.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.04.072.

243. Sprooten RTM, Lenaerts K, Braeken DCW, et al. Increased Small Intestinal Permeability during Severe Acute Exacerbations of COPD. *Respiration*. 2018;95(5):334-342. doi:10.1159/000485935

244. Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, et al. Congenital diarrheal disorders: an updated diagnostic approach. *Int J Mol Sci*. 2012;13(4):4168-4185. doi:10.3390/ijms13044168

245. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, et al. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology*. 2018;154(8):2045-2059.e6. doi:10.1053/j.gastro.2018.03.067

246. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. Published 2017 May 16. doi:10.1042/BCJ20160510
247. Torow N, Marsland BJ, Hornef MW, Gollwitzer ES. Neonatal mucosal immunology. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):5-17. doi:10.1038/mi.2016.81
248. Trivić I, Hojsak I. Evaluation and Treatment of Malnutrition and Associated Gastrointestinal Complications in Children with Cerebral Palsy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(2):122-131. doi:10.5223/pghn.2019.22.2.122
249. Tso P, Vurma M, Ko CW, Lee D, DeMichele S. Effect of mono- and diglycerides on the digestion and absorption of lutein in lymph fistula rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Jul 1;315(1):G95-G103. doi:10.1152/ajpgi.00236.2017.
250. Tuokkola J, Hilpi J, Kolho KL, Orell H, Merras-Salmio L. Nutritional risk screening-a cross-sectional study in a tertiary pediatric hospital. *J Health Popul Nutr*. 2019;38(1):8. Published 2019 Mar 25. doi:10.1186/s41043-019-0166-4
251. UNICEF. The state of the world's children 2019. Children, food and nutrition. Growing well in a changing world. UNICEF, New York. 2019. 258 p.
252. Van Belkum M, Mendoza Alvarez L, Neu J. Preterm neonatal immunology at the intestinal interface. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(7):1209-1227. doi:10.1007/s00018-019-03316-w
253. van de Heijning BJ, Berton A, Bouritius H, Goulet O. GI symptoms in infants are a potential target for fermented infant milk formulae: a review. *Nutrients*. 2014;6(9):3942–3967. Published 2014 Sep 25. doi:10.3390/nu6093942
254. Van Spaendonk H, Ceuleers H, Witters L, et al. Regulation of intestinal permeability: The role of proteases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(12):2106-2123. doi:10.3748/wjg.v23.i12.2106
255. van Well GTJ, Daalderop LA, Wolfs T, Kramer BW. Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. *Mol Cell Pediatr*. 2017;4(1):4. doi:10.1186/s40348-017-0070-1

256. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):821-834. doi:10.1080/17474124.2017.1343143
257. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(3):207-216. doi:10.5223/pghn.2019.22.3.207
258. Vazquez-Sandoval A, Ghamande S, Surani S. Critically ill patients and gut motility: Are we addressing it?. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(3):174-179. doi:10.4292/wjgpt.v8.i3.174
259. Vega-Bautista A, de la Garza M, Carrero JC, Campos-Rodríguez R, Godínez-Victoria M, Drago-Serrano ME. The Impact of Lactoferrin on the Growth of Intestinal Inhabitant Bacteria. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4707. Published 2019 Sep 23. doi:10.3390/ijms20194707
260. Verstraete EH, Mahieu L, De Coen K, Vogelaers D, Blot S. Impact of healthcare-associated sepsis on mortality in critically ill infants. *Eur J Pediatr*. 2016 Jul;175(7):943-52. doi: 10.1007/s00431-016-2726-6.
261. Vilz TO, Stoffels B, Strassburg C, Schild HH, Kalff JC. Ileus in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(29-30):508–518. doi:10.3238/arztebl.2017.0508
262. Vincent JL, Singer M, Marini JJ, et al. Thirty years of critical care medicine. *Crit Care*. 2010;14(3):311. doi:10.1186/cc8979
263. Wang K, Tao G, Sun Z. Recent Potential Noninvasive Biomarkers in Necrotizing Enterocolitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019. 8413698. DOI:10.1155/2019/8413698.
264. Wang P, Zhang YJ, Li YR, Liu XM, Lv SY, Xia XY. A correlation between gastrointestinal dysfunction and cirrhosis severity. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12070. doi:10.1097/MD.00000000000012070
265. Wolff NS, Hugenholtz F, Wiersinga WJ. The emerging role of the microbiota in the ICU. *Crit Care*. 2018;22(1):78. Published 2018 Mar 20. doi:10.1186/s13054-018-1999-8

266. Wu R, Dong W, Wang Z, Jacob A, Cui T, Wang P. Enhancing apoptotic cell clearance mitigates bacterial translocation and promotes tissue repair after gut ischemia-reperfusion injury. *Int J Mol Med.* 2012;30(3):593–598. doi:10.3892/ijmm.2012.1044
267. Xu W, Judge MP, Maas K, et al. Systematic Review of the Effect of Enteral Feeding on Gut Microbiota in Preterm Infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2018;47(3):451-463. doi:10.1016/j.jogn.2017.08.009
268. Yang H, Wang X, Xiong X, Yin Y. Energy metabolism in intestinal epithelial cells during maturation along the crypt-villus axis. *Sci Rep.* 2016;6:31917. Published 2016 Aug 25. doi:10.1038/srep31917
269. Yang Y, Rader E, Peters-Carr M, et al. Ontogeny of alkaline phosphatase activity in infant intestines and breast milk. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):2. Published 2019 Jan 3. doi:10.1186/s12887-018-1379-1
270. Yin J, Chen JD. Electrogastrography: methodology, validation and applications. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):5-17. doi:10.5056/jnm.2013.19.1.5
271. Yu JC, Khodadadi H, Malik A, Davidson B, Salles ÉDSL, Bhatia J, et al. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol.* 2018 Jul 30;9:1759. doi:10.3389/fimmu.2018.01759.
272. Zadnipyanyy IV, Tretiakova OS, Sataieva TP. Cardio and cytoprotective effect of cytoflavin in terms of experimental perinatal hemic hypoxia. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2016;60(4):64-71.
273. Zhang D, Li Y, Ding L, Fu Y, Dong X, Li H. Prevalence and outcome of acute gastrointestinal injury in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(43):e12970. doi:10.1097/MD.00000000000012970
274. Zhang W, Sun H, Luo F. The efficiency of sonography in diagnosing volvulus in neonates with suspected intestinal malrotation. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):e8287. doi:10.1097/MD.00000000000008287

ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kholod D, Shkurupii D, Sonnik E. Immune changes in newborn infants with gastrointestinal failure requiring intensive care. *Georgian Med News*. 2016 Jul;(256-257): 62-6. PubMed PMID: 27661278. *(Автором проведений аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлений текст статті).*
2. Холод ДА, Шкурупій ДА. Стан та корекція цитоенергетичного забезпечення в комплексі інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*. 2018; 18(4): 84–7. *(Автором розроблена концепція дослідження, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).*
3. Холод ДА, Шкурупій ДА. Синдром гастроінтестинальної недостатності в структурі поліорганних уражень у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії: патоморфологічні паралелі. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018; 3: 191–4. *(Автором організований забір матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).*
4. Холод ДА. Інформативність рутинної діагностики гастроінтестинальної недостатності в неонатальній інтенсивній терапії. *Медицина неотложных состояний*. 2018; 7: 55–9.
5. Холод ДА. Білок, що зв'язує жирні кислоти – сучасний маркер діагностики і ефективності інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*. 2019; 19(2): 95–9.
6. Холод ДА, Шкурупій ДА. Цитоенергетична і пробіотична оптимізація інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених: оцінка клінічної ефективності. *Медицина невідкладних станів*. 2019; 6: 56–61. *(Автором розроблена концепція дослідження, організований забір матеріалу, проведена статистична обробка результатів дослідження).*

7. Холод ДА, Шкурупій ДА. Фоноентерографія як компонент діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених в умовах інтенсивної терапії. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. Київ. 2019; 1: 88–94. (Автором розроблена концепція дослідження, організований забір матеріалу, проведена статистична обробка результатів дослідження).

8. Kholod D, Shkurupii D. Gastrointestinal insufficiency syndrome in intensive care of newborn: literature review. *Wiad Lek*. 2019; 72(11 cz 1): 2182–6. Review. PubMed PMID: 31860868. (Автором проведений пошук і узагальнення матеріалу).

9. Kholod DA, Shkurupii DA. Changes in the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in neonates with gastrointestinal failure syndrome. *East european scientific journal* (Серія: Медичні науки). 2020; 52(2): 53–8. (Автором організований забір матеріалу, проведений статистичний аналіз отриманих результатів, підготовлений текст статті).

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Шкурупій ДА, Холод ДА. Інфекційний процес у новонароджених у критичних станах: імуногенетичні механізми та їх корекція. *Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря* (матеріали дев'ятого Британсько-Українського симпозиуму з анестезіології та інтенсивної терапії, 19-22 квітня 2017 року). 2017; 1/1: 112–3. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

11. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність у новонароджених: дискусійні питання класифікації та верифікації. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (Полтава, 17 лис 2017 року) / МОЗ України, УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2017; с. 56. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

12. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність як складова сучасного перебігу критичних станів у новонароджених. *Біль,*

знеболювання, і інтенсивна терапія. 2017; 3(80): с. 125. (Автором розроблена концепція роботи, проведений збір матеріалу, , підготовлений текст публікації).

13. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність в неонатальній інтенсивній терапії: механізми і наслідки. *Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих* : матеріали 1-ї Подільської міжрегіональної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Вінниця, 5-6 жов 2017 року. Вінниця, 2017; с. 106. (Автором проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).

14. Холод ДА, Шкурупій ДА. Оцінка клінічної ефективності оптимізованої тактики інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Полтавські дні громадського здоров'я* : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Полтава, 31 тра 2018 року) / МОЗ України, УМСА. Полтава. 2017; с. 82–4. (Автором проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).

15. Шкурупій ДА, Холод ДА. Клінічна діагностика гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Біль, знеболювання, і інтенсивна терапія*. 2018; 1(82): с. 103. (Автором проведено узагальнення матеріалу).

16. Шкурупій ДА, Холод ДА. Гастроінтестинальна недостатність в структурі гіпоксично-ішемічних уражень новонароджених: механізми формування та корекція. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. Київ. 2018; 3: с.103–4. (Автором проведено узагальнення матеріалу).

17. Холод ДА, Шкурупій ДА. Слизова оболонка шлунково-кишкового тракту: діагностика стану й оцінка протекції в новонароджених в інтенсивній терапії. *Медицина невідкладних станів*. 2019; 2: 249-250. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

18. Шкурупій ДА, Холод ДА. Об'єктивізація діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених в умовах інтенсивної терапії: можливості фоноентерографії. *Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих* : Журнал Подільських

конференцій, ТЗ ІІІ Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Вінниця, 3-4 жов 2019 р). Вінниця. 2019; с. 82–3. *(Автором проведений збір і узагальнення матеріалу).*

19. Шкурупій ДА, Холод ДА. Можливості оптимізації інтенсивної терапії гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку* : Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції. Київ. 2019; с. 15–16. *(Автор запропонував концепцію роботи, провів збір і узагальнення матеріалу).*

Наукові праці які додатково відображають наукові результати дисертації:

20. Шкурупій ДА, Шунько ЄЄ, Холод ДА. Діагностика і прогнозування розвитку синдрому множинного ураження органів у новонароджених: Методичні рекомендації / Міністерство охорони здоров'я України: Укрмедпатентінформ. Київ. 2016; 28 с. *(Автором на основі власних досліджень підготовлена частина тексту публікації).*

21. Холод ДА, Шкурупій ДА. Передумови і механізми формування синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії. *Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія / за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука*. Харків: Вид. Рожко С. Г. 2017; с. 171–7. *(Автором проведений аналіз і узагальнення матеріалу, написана частина глави публікації).*

22. Холод ДА, винахідник; Українська медична стоматологічна академія, власник; Пристрій для транскутанної діагностики порушень моторно-евакуаторної функції кишечника у новонароджених. Україна, пат. на корисну модель UA № 127157. 2018 Лип 25.

23. Холод ДА та ін. Спосіб діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я (вип. №20 з проблеми “Педіатрія”). МОЗ України : Укрмедпатентінформ. 2019; 4 с. *(Автору належить ідея, концепція роботи, організація і забір матеріалу дослідження, викладеного в публікації).*

ДОДАТОК Б
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Конгрес анестезіологів України-2017, м. Київ, 14-16 вересня 2017 року (тези, усна доповідь).
2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я», Полтава, 17 листопада 2017 року, (тези, усна доповідь).
3. Дев'ятий Британсько-Український симпозиум (19-22 квітня 2017 року) (тези).
4. IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії», м. Тернопіль 15-16 лютого 2018 року (тези).
5. Конгрес анестезіологів України-2018, Київ, 13–15 вересня 2018 року (тези).
6. 1-ша Подільська міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих», м. Вінниця, 5-6- жовтня 2017 року (тези, усна доповідь).
7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Полтавські дні громадського здоров'я», м. Полтава, 31 травня 2018 року(тези).
8. III Подільська всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих», м. Вінниця, 3-4 жовтня 2019 року (тези, усна доповідь).
9. Одинадцятий Британсько-Український симпозиум (17-20 квітня 2019 року) (тези).

10. Науково-практична конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку», м. Київ, 18-19 жовтня 2019 року (тези).

ДОДАТОК В

Таблиця В.1

КІЛЬКІСТЬ СПОСТЕРЕЖЕНЬ В ОЦІНОЧНИХ ПАРАМЕТРАХ, ВКЛЮЧЕНИХ ДО СТАТИСТИЧНОГО ОПРАЦЮВАННЯ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оціночний параметр	Етапи і групи дослідження						
	І етап					ІІ етап	
	пацієнти із СГІН	пацієнти з РР СГІН	пацієнти з КЗ СГІН	пацієнти із СП	пацієнти із ХП	пацієнти основної групи	пацієнти групи порівняння
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>
Клінічні патерни СГІН							
Об'єм ЗШЄ	80	8	72	61	19	42	38
Частота випорожнень	80	8	72	61	19	42	38
ВЧТ	36	2	34	17	19	16	20
Динаміка обводжу живота	36	2	34	17	19	23	21
ФЕГ							
Ab	36	2	34	17	19	16	20
As	36	2	34	17	19	16	20
Fb	36	2	34	17	19	16	20
Fs	36	2	34	17	19	16	20

Оцінка мікробіоценоз кишечника							
ЛБ	20	1	19	5	15	10	10
ББ	20	1	19	5	15	10	10
ЛБ/ББ	20	1	19	5	15	10	10
Оцінка стану слизової оболонки ШКТ							
Світлова мікроскопія гістологічних препаратів	7	-	-	-	-	-	-
I-ФАВР	20	2	18	7	13	10	10
Оцінка клітинного енергозабезпечення							
МК	43	20	23	-	-	19	24
ПВК	43	20	23	-	-	19	24
МК/ПВК	43	20	23	-	-	19	24
СДГ	41	20	21	-	-	17	24
Оцінка імунологічних змін							
ІЛ-1	117	39	74	94	19	73	40
ІЛ-6	36	2	34	17	19	16	20
ІЛ-10	36	2	34	17	19	16	20
ІЛ-1/ ІЛ-6	36	2	34	17	19	16	20

ІЛ-1/ ІЛ-10	36	2	34	17	19	16	20
ІЛ-1-6/ ІЛ-10	36	2	34	17	19	16	20
CD4	25	6	19	15	10	15	7
CD8	25	6	19	15	10	15	7
CD95	25	6	19	15	10	15	7
ІРІ	25	6	19	15	10	15	7
Оцінка медико-соціальних показників							
Потреба в прокінетиках	-	-	-	-	-	82	64
Клінічні ознаки ССЗВ	-	-	-	-	-	82	64
Тяжкість стану за шкалою NTISS	-	-	-	-	-	82	64
Клінічна динаміка СГІН	-	-	-	-	-	82	64
Тривалість перебування на ліжку ІТ	-	-	-	-	-	82	64
Вживаємість	-	-	-	-	-	82	64

ДОДАТОК Г

**СИЛА І ЗНАЧИМІСТЬ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ОЦІНОЧНИМИ
ПАРАМЕТРАМИ, ВКЛЮЧЕНИМИ ДО СТАТИСТИЧНОГО
ОПРАЦЮВАННЯ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. Кореляційні зв'язки клінічних патернів СГІН:

1.1. Кореляційні зв'язки ЗШЄ із:

- ІЛ-1: $R=0,26$; $p=0,024$;
- ІЛ-6: $R=0,48$; $p=0,003$;
- ІЛ-10: $R=0,49$; $p=0,002$;
- ІЛ-1/ІЛ-10: $R=-0,43$; $p=0,009$;
- ІЛ-6/ІЛ-10: $R=-0,47$; $p=0,009$;
- І-FABP: $R=0,59$; $p=0,006$;
- ББ/ЛБ: $R=-0,5$; $p=0,025$;
- ступенем дисбіозу: $R=0,5$; $p=0,025$;
- Ab: $R=-0,4$; $p=0,011$;
- Fb: $R=-0,42$; $p=0,011$;
- As: $R=-0,46$; $p=0,004$;
- Fs: $R=-0,35$; $p=0,039$;
- ступенем виразності СГІН: $R=0,35$; $p=0,001$.

1.2. Кореляційні зв'язки частоти дефекацій із:

- ІЛ-1: $R=-0,32$; $p=0,005$;
- ІЛ-6: $R=-0,38$; $p=0,023$;
- ІЛ-10: $R=-0,37$; $p=0,026$;
- As: $R=0,36$; $p=0,033$;
- Fs: $R=0,41$; $p=0,012$;
- ступенем виразності СГІН: $R=-0,52$; $p<0,001$.

1.3. Кореляційні зв'язки ВЧТ із:

- ІЛ-1: $R=0,75$; $p<0,001$;
- ІЛ-6: $R=0,76$; $p<0,001$;

- ІЛ-10: $R=0,75$; $p<0,001$;
- ІЛ-6/ІЛ-10: $R=-0,41$; $p=0,012$;
- І-FABP: $R=0,74$; $p<0,001$;
- ЛБ: $R=-0,56$; $p=0,009$;
- ББ: $R=-0,48$; $p=0,029$;
- Ab: $R=-0,68$; $p<0,001$;
- Fb: $R=-0,64$; $p<0,001$;
- As: $R=-0,65$; $p<0,001$;
- Fs: $R=-0,71$; $p<0,001$;
- КЗ СГІН: $R=0,37$; $p=0,02$;
- низькою частотою дефекацій: $R=-0,34$; $p=0,042$;
- ступенем виразності СГІН: $R=0,78$; $p<0,001$.

1.4. Кореляційні зв'язки ІАГ із:

- ВЧТ: $R=0,93$; $p<0,001$;
- частотою дефекацій: $R=-0,38$; $p=0,022$;
- ІЛ-1: $R=0,78$; $p<0,001$;
- ІЛ-6: $R=0,8$; $p<0,001$;
- ІЛ-10: $R=0,79$; $p<0,001$;
- ІЛ-6/ІЛ-10: $R=-0,36$; $p=0,032$;
- І-FABP: $R=0,77$; $p<0,001$;
- ЛБ: $R=-0,63$; $p=0,002$;
- ББ: $R=-0,58$; $p=0,008$;
- Ab: $R=-0,67$; $p<0,001$;
- Fb: $R=-0,71$; $p<0,001$;
- As: $R=-0,66$; $p<0,001$;
- Fs: $R=-0,73$; $p<0,001$;
- КЗ СГІН: $R=0,41$; $p=0,012$;
- ступенем виразності СГІН: $R=0,84$; $p<0,001$.

1.5. Кореляційні зв'язки у пацієнтів з ХП із:

- об'ємом ЗШЄ: $R=0,3$; $p=0,007$;
- % ЗШЄ від обсягу попередньо введеного об'єму: $R=-0,19$; $p=0,1$;
- рівнем ВЧТ: $R=0,38$; $p=0,024$;
- наявністю ІАГ: $R=-0,08$; $p=0,627$;
- ступенем ІАГ: $R=0,46$; $p=0,005$;
- АПТ: $R=-0,12$; $p=0,474$;
- частотою дефекацій: $R=-0,3$; $p=0,007$;

1.6. Кореляційні зв'язки оптимізованої тактики ІТ із:

- динамікою обводу живота: $R=-0,45$; $p<0,001$;
- динамікою ВЧТ: $R=-0,73$; $p<0,001$;
- ступенем ІАГ наприкінці лікування: $R=-0,52$; $p<0,001$;
- зниженням ступеня СГІН наприкінці спостереження: $R=-0,29$; $p=0,0024$
- динамікою виразності зниження ступеня СГІН наприкінці спостереження: $R=-0,23$; $p=0,014$.

2. Кореляційні зв'язки оціночних параметрів ФЕГ:

2.1. Кореляційні зв'язки Аb із:

- об'ємом ЗШЄ: $R= -0,4$; $p=0,016$;
- рівнем ВЧТ: $R= -0,68$; $p<0,001$;
- наявністю ІАГ: $R= -0,67$; $p<0,001$;
- частотою дефекацій: $R= 0,36$; $p=0,033$;
- І-FABP: $R= -0,86$; $p<0,001$;
- ІЛ-1: $R= -0,69$; $p<0,001$;
- ІЛ-6: $R=-0,72$; $p<0,001$;
- ІЛ-10: $R=-0,72$; $p<0,001$;
- ІЛ-1/10: $R= 0,39$; $p=0,019$;
- ІЛ-6/10: $R= 0,37$; $p=0,026$;
- ступенем клінічної значимості СГІН: $R= -0,84$; $p<0,001$.

2.2. Кореляційні зв'язки Аs із:

- об'ємом ЗШЄ: $R=-0,46$; $p=0,004$;
- рівнем ВЧТ: $R=-0,65$; $p<0,001$;
- наявністю ІАГ: $R=-0,66$; $p<0,001$;
- частотою дефекацій: $R=0,39$; $p=0,018$;
- I-FABP: $R=-0,86$; $p<0,001$;
- ІЛ-1: $R=-0,7$; $p<0,001$;
- ІЛ-6: $R=-0,74$; $p<0,001$;
- ІЛ-10: $R=-0,73$; $p<0,001$;
- ІЛ-1/10: $R=0,44$; $p=0,007$;
- ІЛ-6/10: $R=0,42$; $p=0,01$;
- ступенем клінічної значимості СГІН: $R=0,85$; $p<0,001$.

2.3. Кореляційні зв'язки Fb із:

- об'ємом ЗШЄ: $R=-0,42$; $p=0,011$;
- рівнем ВЧТ: $R=-0,71$; $p<0,001$;
- наявністю ІАГ: $R=-0,71$; $p<0,001$;
- частотою дефекацій: $R=0,41$; $p=0,012$;
- I-FABP: $R=-0,9$; $p<0,001$;
- ІЛ-1: $R=-0,82$; $p<0,001$;
- ІЛ-6: $R=-0,86$; $p<0,001$;
- ІЛ-10: $R=-0,86$; $p<0,001$;
- ІЛ-1/10: $R=0,39$; $p=0,019$;
- ІЛ-6/10: $R=0,48$; $p=0,003$;
- ступенем клінічної значимості СГІН: $R=-0,89$; $p<0,001$.

2.4. Кореляційні зв'язки Fs із:

- об'ємом ЗШЄ: $R=-0,35$; $p=0,039$;
- рівнем ВЧТ: $R=-0,73$; $p<0,001$;
- наявністю ІАГ: $R=-0,73$; $p<0,001$;
- частотою дефекацій: $R=0,42$; $p=0,011$;

- I-FABP: $R=-0,84$; $p<0,001$;
- ІЛ-1: $R=-0,41$; $p=0,012$;
- ІЛ-6: $R=-0,86$; $p=0,012$;
- ІЛ-10: $R=-0,85$; $p=0,012$;
- ІЛ-1/10: $R=0,37$; $p=0,06$;
- ІЛ-6/10: $R=0,44$; $p=0,006$;
- ступенем клінічної значимості СГІН: $R=0,91$; $p<0,001$.

2.5. Кореляційні зв'язки у пацієнтів з ХП із:

- Ab: $R=-0,5$; $p=0,002$;
- As: $R=-0,45$; $p=0,006$;
- Fb: $R=0,7$; $p<0,001$;
- Fs: $R=-0,47$; $p=0,004$.

2.6. Кореляційні зв'язки оптимізованої тактики ІТ із:

- Fb у обстежених пацієнтів наприкінці спостереження: $R= 0,36$;
 $p=0,031$;
- Fs у обстежених пацієнтів наприкінці спостереження: $R= 0,57$;
 $p<0,001$;
- Ab у обстежених пацієнтів наприкінці спостереження: $R= 0,32$;
 $p=0,055$;
- As у обстежених пацієнтів наприкінці спостереження: $R= 0,55$;
 $p<0,001$.

3. Кореляційні зв'язки оціночних параметрів мікробіоценозу кишечника:

3.1. Кореляційні зв'язки кількісного вмісту ББ із:

- ВЧТ: $R=-0,49$; $p=0,029$;
- наявністю ІАГ: $R=-0,77$; $p<0,001$;
- ступенем ІАГ: $R=-0,57$; $p=0,008$.

3.2. Кореляційні зв'язки кількісного вмісту ЛБ із:

- ВЧТ: $R=-0,56$; $p=0,001$;
- наявністю ІАГ: $R=-0,67$; $p=0,001$;

- ступенем ІАГ: $R=-0,63$; $p=0,002$.
- 3.3. Кореляційні зв'язки ступеню виразності СГІН із:
- ББ: $R=-0,25$; $p=0,281$;
 - ЛБ: $R=-0,33$; $p=0,155$;
 - ББ/ЛБ: $R=-0,321$; $p=0,167$;
 - ступінь дисбіозу: $R=0,321$; $p=0,167$.
- 3.4. Кореляційні зв'язки у новонароджених з КЗ СГІН із:
- ББ: $R=-0,58$; $p=0,008$;
 - ЛБ: $R=-0,46$; $p=0,042$;
 - ББ/ЛБ: $R=-0,51$; $p=0,021$;
 - ступенем дисбіозу: $R=0,51$; $p=0,021$.
- 3.5. Кореляційні зв'язки у пацієнтів з ХП із:
- ББ: $R=-0,1$; $p=0,685$;
 - ЛБ: $R=0$; $p=1$;
 - ББ/ЛБ: $R=-0,26$; $p=0,271$;
 - дисбіозом: $R=0,25$; $p=0,27$;
 - патогенною і умовно-патогенною флорою: $R=0,07$; $p=0,78$.
- 3.6. Кореляційні зв'язки оптимізованої тактики ІТ із:
- ББ: $R=0,9$; $p<0,001$;
 - ЛБ: $R=0,85$; $p<0,001$;
 - ББ/ЛБ: $R=0,67$; $p=0,001$;
 - ступенем дисбіозу: $R=-0,66$; $p=0,001$.
- 3.7. Кореляційні зв'язки кількості ББ наприкінці спостереження із:
- ІЛ-1: $R=-0,75$; $p<0,001$;
 - ІЛ-6: $R=-0,55$; $p=0,012$;
 - ІЛ-10: $R=-0,54$; $p=0,014$;
 - ІЛ-1/ІЛ-6: $R=-0,74$; $p<0,001$;
 - ІЛ-1/ІЛ-10: $R=-0,75$; $p<0,001$;
 - I-FABP: $R=-0,6$; $p=0,031$;
 - As: $R=0,63$; $p=0,003$;

- Fs: $R=0,63$; $p=0,019$.

3.8. Кореляційні зв'язки кількості ЛБ наприкінці спостереження із:

- ІЛ-6: $R=-0,47$; $p=0,035$;
- ІЛ-10: $R=-0,47$; $p=0,037$;
- ІЛ-1/ІЛ-6: $R=-0,56$; $p=0,009$;
- ІЛ-1/ІЛ-10: $R=-0,62$; $p=0,003$;
- As: $R=0,55$; $p=0,011$.

3.9. Кореляційні зв'язки співвідношення ББ/ЛБ наприкінці спостереження із:

- ІЛ-1: $R=-0,52$; $p=0,018$;
- ІЛ-6: $R=-0,69$; $p<0,001$;
- ІЛ-10: $R=-0,7$; $p<0,001$;
- Fs: $R=0,49$; $p=0,029$.

3.10. Кореляційні зв'язки ступеню дисбіозу наприкінці спостереження із:

- ІЛ-1: $R=0,49$; $p=0,027$;
- ІЛ-1/ІЛ-6: $R=0,62$; $p=0,003$;
- ІЛ-1/ІЛ-10: $R=0,69$; $p<0,001$.

4. Кореляційні зв'язки оціночних параметрів стану слизової оболонки ШКТ (рівня I-FABP):

- ІЛ-1: $R=0,9$; $p<0,001$;
- ІЛ-6: $R=0,96$; $p<0,001$;
- ІЛ-10: $R=0,97$; $p<0,001$;
- ІЛ-1/ІЛ-10: $R=-0,51$; $p=0,022$;
- ІЛ-6/ІЛ-10: $R=-0,74$; $p<0,001$;
- класом СГІН: $R=0,94$; $p<0,001$;
- наявністю ХП: $R=0,59$; $p<0,006$;

5. Кореляційні зв'язки оціночних параметрів імунологічних змін:

- 5.1. Кореляційні зв'язки клінічної значимості СГІН на початку спостереження із:
- ІЛ-1/ІЛ-6: $R=-0,19$; $p=0,265$;
 - ІЛ-1/ІЛ-10: $R=-0,36$; $p=0,033$;
 - ІЛ-6/ІЛ-10: $R=-0,52$; $p=0,001$;
 - CD4: $R= -0,06$; $p=0,781$;
 - CD8: $R= -0,09$; $p=0,665$;
 - CD95: $R= -0,49$; $p=0,012$;
 - ІРІ: $R=-0,03$; $p=0,9$.
- 5.2. Кореляційні зв'язки у пацієнтів з ХП із:
- ІЛ-1: $R=0,15$; $p=0,107$;
 - ІЛ-6: $R=0,49$; $p=0,002$;
 - ІЛ-10: $R=0,51$; $p=0,005$;
 - ІЛ-1/ІЛ-6: $R=-0,37$; $p=0,024$;
 - ІЛ-1/ІЛ-10: $R=-0,44$; $p=0,008$;
 - ІЛ-6/ІЛ-10: $R=-0,19$; $p=0,267$;
 - CD4: $R= -0,11$; $p=0,608$;
 - CD8: $R= -0,07$; $p=0,725$;
 - CD95: $R= -0,09$; $p=0,665$;
 - ІРІ: $R=-0,15$; $p=0,532$.
- 5.3. Кореляційні зв'язки оптимізованої тактики ІТ із:
- І-FABP ($R= -0,36$; $p=0,114$);
 - динамікою змін І-FABP ($R= -0,71$; $p<0,001$).
 - ПВК: $R=-0,24$; $p=0,12$;
 - МК: $R=-0,58$; $p<0,001$;
 - МК/ПВК: $R=-0,39$; $p=0,009$;
 - СДГ: $R=0,57$; $p<0,001$.
 - CD4: $R=0,02$; $p=0,919$;
 - CD8: $R= 0,2$; $p=0,352$;
 - CD95: $R=0,462$; $p=0,03$;

- ІРІ: $R=-0,1$; $p=0,666$;
- ІЛ-1: $R=-0,04$; $p=0,704$;
- динаміка ІЛ-1: $R=-0,29$; $p=0,001$;
- ІЛ-6: $R=-0,57$; $p<0,001$;
- динаміка ІЛ-6: $R=-0,39$; $p=0,019$;
- ІЛ-10: $R=-0,58$; $p<0,001$;
- динаміка ІЛ-10: $R=-0,37$; $p=0,028$;
- ІЛ-1/ІЛ-6: $R=-0,65$; $p<0,001$;
- ІЛ-1/ІЛ-10: $R=-0,5$; $p=0,002$;
- ІЛ-6/ІЛ-10: $R=0,41$; $p=0,01$.

6. Кореляційні зв'язки оптимізованої тактики ІТ із медико-соціальними показниками:

- частотою призначення прокінетиків: $R=-0,17$; $p=0,04$;
- динамікою виразності СГІН: $R=-0,2$; $p=0,016$;
- виживаємістю: $R=0,21$; $p=0,01$;
- оцінкою за шкалою NTISS: $R=-0,18$; $p=0,026$;
- кількістю проведених днів на ліжку ІТ: $R=0,14$; $p=0,09$.