

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

ЧОРНОПИЩУК НАТАЛІЯ ПЕТРІВНА

УДК: 616.348-002-053.32-07

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕКРОТИЧНОГО
ЕНТЕРОКОЛІТУ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**

14.01.10 - педіатрія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Яблонь Ольга Степанівна,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії №1

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Похилько Валерій Іванович,
Українська медична стоматологічна академія МОЗ України,
професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та
неонатологією;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Березенко Валентина Сергіївна,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії № 1.

Захист дисертації відбудеться « 20 » червня 2019 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «_____» травня 2019 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04,
доктор медичних наук, професор

Н.І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Досягнення новітніх медичних технологій в неонатології надало особливої актуальності проблемі виходжування дітей з низькою масою тіла при народженні та підвищенню якості їх життя. Недоношені діти є особливою категорією дітей з властивою їм функціональною незрілістю та специфічними патологічними станами (Похилько В.І., Траверсе Г.М., Цвіренко С.М. та ін., 2016).

Некротичний ентероколіт (НЕК) – небезпечне для життя захворювання, що характеризується важким запаленням та некрозом стінки кишки, яке головним чином вражає глибоко недоношених новонароджених (≤ 32 тижнів гестації) (Мавропуло Т.К., 2018). В світі загальна захворюваність на НЕК становить від 0,3 до 2,4 % на 1000 живонароджених, тоді як його частота серед недоношених дітей з масою тіла при народженні менше 1500 г становить 6-10 % (М. Caplan, 2015). В Україні НЕК діагностувався у 0,32 % новонароджених у 2016 році та у 0,36 % - у 2017 році (Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Клименко Т.М., 2018).

Незважаючи на значні досягнення у виявленні та лікуванні НЕК, в теперішній час дане захворювання залишається однією з причин смертності недоношених дітей. Смертність від НЕК коливається в межах від 20 до 50 % у дітей з НЕК II стадії та сягає майже 100 % у дітей з поширеним і повним некрозом кишечника (Merhar S.L., Ramos Y. et al, 2014).

Згідно даних літератури, етіологія та патогенез НЕК є недостатньо вивченими (Мавропуло Т.К., Македонський І.О, 2014). Основу сучасної моделі НЕК недоношених складають три фактори: імунний дефіцит у дітей, народжених до 30 тижнів; модель розвитку вроджених імунних реакцій; критичний стрес (Gordon P.V., Swanson J.R., MacQueen B.C., 2017).

Виникнення НЕК пов'язують з неправильним підходом до вигодування глибоко недоношених дітей, а саме його пізнім початком, швидким розширенням, перериванням тощо (Butte M., Lindner U., Sauer H. et al., 2014). У передчасно народжених дітей вигодовування виключно грудним молоком знижує частоту НЕК, в тому числі хірургічного НЕК (Добрянський Д. О., 2017).

Клінічний перебіг НЕК у новонароджених залежить від стадії захворювання – від неспецифічних ознак на початкових стадіях до блискавичної клінічної картини на пізніх стадіях (Gephart S.M., Gordon P.V., Penn A.H. et al., 2017). Досить часто, діти з тотальним ураженням кишки при коліті мають високий ризик порушень функціонального стану печінки та багатьох інших органів (Березенко В.С., Ткалик О.М., Дяба М.Б., 2016). Результати обстеження, дані лабораторних та інструментальних методів дослідження не завжди дозволяють чітко встановити діагноз НЕК або допомогти у диференційній діагностиці його від інших патологічних станів (Yu M., Liu G., 2018).

Існує нагальна потреба в ідентифікації нових біомаркерів, придатних для ранньої діагностики НЕК, що надасть можливість раннього втручання. НЕК характеризується руйнуванням слизового шару і трансмуральним некрозом кишкової стінки, тому є важливим пошук неінвазивного тесту, який буде відображати вищевказані зміни, перш ніж це буде видно на рентгенограмі. Оскільки НЕК характеризується втратою цілісності стінки кишки, білок, що зв'язує жирні

кислоти (Intestinal fatty acid binding protein I-FABP), є одним з найбільш перспективних біомаркерів (Pammi M, Cope J, Tarr PI et al., 2017). I-FABP бере участь у транспортуванні полярних ліпідів, таких як жирні кислоти, з просвіту тонкої кишки. I-FABP досліджували, як міру пошкодження ентероцитів та як можливий ранній біомаркер НЕК (Schurink M., Kooi E.M., Hulzebos C.V. et al., 2015).

Біомаркери (маркери запалення, кишкової дисфункції, гематологічні зміни), можуть заповнити прогалини знань та забезпечити більшу точність у визначенні відповідних ознак НЕК та своєчасно застосувати превентивні технології.

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

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

Завдання дослідження:

1. Дослідити перинатальні чинники ризику виникнення некротичного ентероколіту та важкості його перебігу у передчасно народжених дітей.
2. Встановити клінічні особливості перебігу некротичного ентероколіту в залежності від важкості захворювання у дітей, що народилися передчасно.
3. Вивчити вплив характеру вигодовування на подальший перебіг некротичного ентероколіту різного ступеню важкості у передчасно народжених дітей.
4. Дослідити діагностичну цінність вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у сироватці крові передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом.
5. Встановити чинники ризику, що асоціюються з летальним наслідком при некротичному ентероколіті.

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

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

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

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що вміст білка, котрий зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у сироватці крові передчасно народжених дітей є раннім маркером НЕК та його важкості. У всіх дітей з некротичним ентероколітом, залучених у дослідження, відмічалось підвищення вмісту I-FABP в сироватці крові. Так, вміст I-FABP у сироватці крові дітей з НЕК I стадії склав 831,0 [582-974] пг/мл, у дітей з НЕК II стадії – 1037,0 [862-1846] пг/мл, у

дітей з НЕК III стадії – 1856,5 [1627-2756] пг/мл, що достовірно перевищувало значення вмісту I-FABP у сироватці крові дітей без НЕК (контрольна група) – 269,0 [226-346] пг/мл ($p < 0,01$).

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

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

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

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

Встановлено, що ризик смерті дітей з НЕК асоціюється з чоловічою статтю ($\chi^2 = 7,679$; $p = 0,006$; OR=4,615), запальними змінами в плаценті ($\chi^2 = 10,501$; $p = 0,002$; OR=6,139), переливанням еритроцитів ($\chi^2 = 8,557$; $p = 0,004$; OR=8,262), захворюваннями матері під час вагітності ($\chi^2 = 7,182$; $p = 0,008$; OR=4,675), тромбоцитопенією ($\chi^2 = 4,866$; $p = 0,028$; OR=4,320) та розвитком поліорганної недостатності ($\chi^2 = 17,578$; $p < 0,001$; OR=12,364).

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

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

Науково обґрунтовано та запропоновано спосіб діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей шляхом визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у сироватці крові передчасно народжених дітей (патент на корисну модель № 131451 від 10.01.2019, бюл.№1 «Спосіб діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей»).

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

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, що виконувалось на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Автор самостійно обрала тему наукової роботи, здійснила патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації. Автор визначила напрямок наукового дослідження, сформулювала мету і завдання роботи, розробила методологію дослідження, обрала комплекс біохімічних та інструментальних методів обстеження. Самостійно автор здійснила набір тематичних хворих та їх об'єктивне обстеження. Безпосередньо автором виконані клінічні спостереження хворих з некротичним ентероколітом, проаналізовані результати клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень, статистичних звітів та медичної документації. Дисертантом особисто проведено обробку отриманих результатів, аналіз та узагальнення, сформульовано всі положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, доповіді. Власноруч написано всі розділи дисертації.

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

Апробація матеріалів дисертації. Основні наукові положення, матеріали, висновки та практичні рекомендації дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (м. Київ, Україна, 2016), на XIII міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок у науку – 2016» (м. Вінниця, Україна, 2016), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання в педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей» (м. Київ, Україна, 2017), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (м. Вінниця, Україна, 2017), на Українсько-польській конференції «Дні дитячої хірургії» (м. Львів, Україна, 2017), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Розвиток неонатології в Україні – історія, витоки, сучасність та перспективи» (м. Київ, Україна, 2018), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «II Polsko-Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej» (м. Люблін, Польща, 2018) та на регіональній науково-практичній конференції «Надання допомоги новонародженим з позиції доказової медицини» (м. Вінниця, Україна, 2018).

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У дослідження залучено 70 передчасно народжених дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у ВАІТН, ВНН Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні. В залежності від стадії некротичного ентероколіту, яка розвинулася, дітей було поділено на три групи. Для діагностики некротичного ентероколіту та визначення стадії захворювання використовувалися модифіковані критерії Bell's стадій НЕК за M.C.Walsh і R.M. Kliegman (1986).

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

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

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

Група контролю – 25 передчасно народжених дітей без некротичного ентероколіту.

Для виявлення факторів ризику розвитку летальних наслідків НЕК ми порівнювали показники дітей з НЕК, що померли (група А, n=21) з дітьми, що вижили, з аналогічними стадіями НЕК (група Б, n=43).

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

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

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

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

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

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

Всім дітям у стаціонарі проводили бактеріологічний моніторинг, який включав посів крові та калу. Бактеріологічне дослідження було повторене в динаміці на 7 добу перебування дітей в стаціонарі.

З появою перших симптомів НЕК у передчасно народжених дітей, їм проводилося рентгенологічне обстеження органів черевної порожнини та при необхідності оглядова рентгенографія органів черевної порожнини проводилася в динаміці, в тому числі і в латеропозиції.

УЗД органів черевної порожнини проводили при підозрі на розвиток НЕК.

Вміст білка, що зв'язує жирні кислоти, кишкова форма (intestinal fatty acid-binding proteins - I-FABP), в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human I-FABP" (Nucult Biotech, Netherlands) відповідно до інструкції фірми виробника (завідувач лабораторією д. мед. н., професор Заїчко Н. В.).

Вивчення морфологічних змін кишки при некротичному ентероколіті здійснювали методом гістологічного дослідження. Виготовлені гістологічні

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

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

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

Оцінка вірогідності відмінностей між незалежними статистичними групами проводилася з використанням критерію Ст'юдента при нормальному розподілі даних та при непараметричному розподілі з використанням U-критерія Мана-Уїтні. Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона (χ^2) та критерію Фішера (двосторонній). Оцінка вірогідності відмінностей між залежними вибірками здійснювалась за допомогою Т-критерію Вілкоксона. Відмінності між порівнюваними групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

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

З метою визначення діагностичної цінності вмісту I-FABP у сироватці крові ми використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic). Результати представляли як значення площі під ROC-кривою AUC – Area Under Curve, з визначенням «точки відсічення», яка відповідає найкращим результатам щодо чутливості та специфічності даного діагностичного методу із зазначенням 95 % довірчого інтервалу.

Вплив факторів розраховували з визначенням відношення шансів (OR), які розраховували за допомогою програмного калькулятора MEDCALC. $OR=1$ розглядали як відсутність асоціації, $OR > 1$ – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), $OR < 1$ – як негативну асоціацію (знижений ризик патології).

Результати дослідження та їх обговорення. Діти з НЕК III та II стадії мали достовірно менший термін гестації при народженні ((27,1±0,5) та (29,0±0,6) тижнів відповідно), ніж діти контрольної групи ((30,9±0,4) тижнів) ($p < 0,05$). Середня маса тіла при народженні у дітей з НЕК III стадії була достовірно меншою (908,6±73,7) г, ніж у дітей контрольної групи (1368,8±55,9) г та дітей з I та II стадією НЕК – (1277,8±77,1) г та (1180,6±66,0) г відповідно ($p < 0,05$). Чим менша маса тіла та термін гестації, тим важча стадія НЕК ($p < 0,05$) (табл.1). У всіх групах дослідження переважали дівчатка: 18 (66,7 %) дітей, 24 (68,7 %) дитини, 6 (75,0 %) та 14 (56,0 %) дітей.

Таблиця 1

Антропометричні та гендерні показники передчасно народжених дітей з НЕК

Показники		I група, n=27	II група, n=35	III група, n=8	Контрольна група, n=25
Термін гестації (тижні)	M±m	30,1±0,5	29,0±0,6*	27,1±0,5*#	30,9±0,4
Вага (г)	M±m	1277,8±77,1	1180,6±66,0	908,6±73,7*#	1368,8±55,9

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

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

Для оцінки важкості стану при народженні та наявності порушень процесів адаптації усім новонародженим дітям в пологовому будинку проводилася оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя. Було встановлено, що суттєвих відмінностей між групами не спостерігалось, більшість дітей були народжені у стані помірної асфіксії.

Аналіз стану здоров'я, перебігу вагітності і пологів у матерів дітей, залучених у дослідження, та раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей виявив чинники ризику виникнення НЕК. Показники порівнювалися між дітьми у яких розвинувся НЕК (n=70) з дітьми без НЕК (n=25) (табл. 2).

Таблиця 2

Перинатальні чинники ризику виникнення НЕК у передчасно народжених дітей

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

Визначено перинатальні чинники ризику виникнення НЕК у передчасно народжених дітей: екстрагенітальні захворювання матері ($\chi^2=5,665$; $p=0,018$; OR=3,235; 95 % CI: 1,199–8,726), інфекційні захворювання матері під час вагітності ($\chi^2=5,870$; $p=0,016$; OR=5,628; 95 % CI: 1,220–25,953), ускладнена вагітність ($\chi^2=7,261$; $p=0,008$; OR=5,056; 95 % CI: 1,433–17,837), катетеризація пупкової вени у

дітей ($\chi^2=6,548$; $p=0,011$; $OR=3,378$; 95 % CI: 1,298–8,786), оцінка за шкалою Апгар на 1 хв життя дітей ≤ 6 балів ($\chi^2=10,999$; $p<0,001$; $OR=8,685$; 95 % CI: 2,039–36,995), пізній початок годування дитини (≥ 12 год. від народження) ($\chi^2=18,262$; $p<0,001$; $OR=10,063$; 95 % CI: 3,099–32,671) та відсутність грудного молока з 1 доби життя дитини ($\chi^2=5,208$; $p=0,023$; $OR=3,004$; 95 % CI: 1,1439–7,890).

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

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

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

Серед абдомінальних проявів, які були виявлені при огляді у дітей з НЕК III стадії, достовірно частіше спостерігалися у порівнянні з дітьми з НЕК I стадії – збільшення живота в об’ємі у 8 дітей (100,0 %) ($\chi^2=9,794$; $p=0,002$), стаз по шлунковому зонду, який був у всіх дітей III групи (100,0 %), тоді як в I групі – у 14 дітей (51,9 %) ($\chi^2=6,128$; $p=0,014$), відсутня перистальтика – у 6 дітей (75,0 %) ($\chi^2=15,991$; $p<0,001$), контурування петель кишки на передній черевній стінці – у 7 дітей (87,5 %) ($\chi^2=13,034$; $p<0,001$), помірний набряк черевної стінки – у 4 дітей (50,0 %) ($\chi^2=15,242$; $p<0,001$) та кров у випорожненнях – у 6 дітей (75,0 %) ($\chi^2=13,187$; $p<0,001$). У дітей з III стадією НЕК достовірно частіше, ніж у дітей з II стадією, зустрічалися такі симптоми, як збільшення живота ($\chi^2=5,265$; $p=0,022$), відсутня перистальтика ($\chi^2=6,008$; $p=0,015$) та кров у випорожненнях ($\chi^2=4,435$; $p=0,036$). У дітей з II стадією НЕК достовірно частіше, ніж у дітей з I стадією, зустрічалися такі симптоми, як відсутність перистальтики – у 10 дітей (28,6 %) ($\chi^2=4,374$; $p=0,037$), контурування петель кишки на передній черевній стінці – у 18 дітей (51,4 %) ($\chi^2=7,074$; $p=0,008$) та помірний набряк черевної стінки – у 6 дітей (17,1 %) ($\chi^2=5,124$; $p=0,024$).

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

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

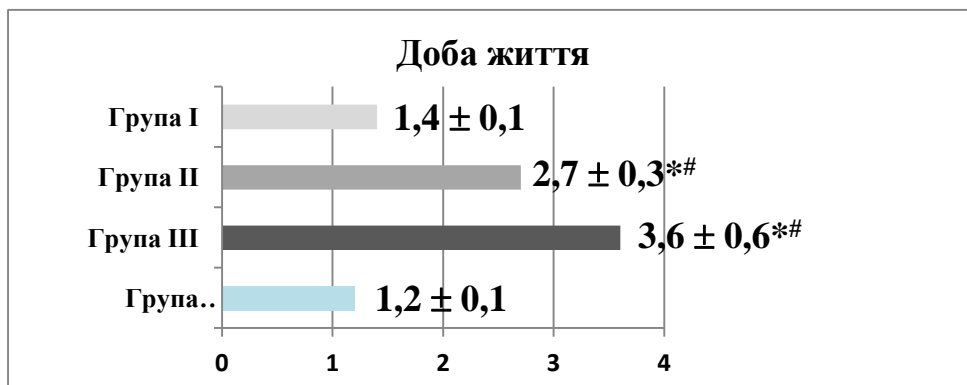


Рис. 1 – Початок ентерального харчування (доба життя) у передчасно народжених дітей з НЕК (M±m)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,01$;
2. # - достовірна різниця II та III груп відносно I групи, $p < 0,01$.

На грудному вигодовуванні перебувало в 5 разів менше дітей з III групи – 1 (12,5 %) дитина, ніж з контрольної групи – 16 дітей (64,0 %) ($\chi^2=5,402$; $p=0,021$) та з I групи - 18 дітей (66,7 %) ($\chi^2=8,784$; $p=0,004$). Грудне молоко було присутнє у вигодовуванні дитини на 7 та 14 добу достовірно рідше у дітей з НЕК II та III стадії (в 2 та 3 рази відповідно), ніж у дітей контрольної групи та дітей з НЕК I стадії ($p < 0,05$). Тяжчий перебіг НЕК також асоціюється з тривалішим перебуванням дітей на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд ($61,8 \pm 4,7$) доби, тривалішим перебуванням на повному парентеральному харчуванні – ($9,9 \pm 1,6$) доби, подовженням терміну перебування на частковому парентеральному харчуванні – ($55,6 \pm 4,4$) доби та повторним переведення на повне парентеральне харчування ($p < 0,01$).

За отриманими результатами загального аналізу крові було встановлено, що у дітей I, II та III груп рівень гемоглобіну був достовірно нижчим, ніж у дітей контрольної групи в 1,3, 1,5 та 1,9 разів відповідно ($p < 0,01$). Кількість еритроцитів в загальному аналізі крові у дітей I, II та III груп ($(3,7 \pm 0,2)$, $(3,5 \pm 0,2)$ та $(2,7 \pm 0,2) \times 10^{12}/л$) були достовірно нижчими, ніж у дітей контрольної групи ($(4,6 \pm 0,2) \times 10^{12}/л$) ($p < 0,01$). У всіх дітей основної групи спостерігалось зростання кількості лейкоцитів зі значним зсувом лейкоцитарної формули вліво. Рівень лейкоцитів у дітей I, II та III груп був достовірно вищим, ніж у дітей контрольної групи, і становив відповідно – ($16,1 \pm 1,3$), ($20,0 \pm 5,3$), ($22,8 \pm 3,2$) та ($8,3 \pm 0,4$) $\times 10^9/л$ ($p < 0,01$). Оцінка показників лейкоцитарної формули показала, що вміст моноцитів був достовірно нижчим у дітей III групи ($(5,3 \pm 1,1)$ %), ніж у дітей контрольної групи ($(8,0 \pm 0,7)$ %) ($p < 0,05$). Кількість тромбоцитів була достовірно меншою у дітей II та III груп в 1,6 та 2 рази, ніж у дітей контрольної групи та в 1,4 та 1,8 разів відповідно, ніж у дітей I групи ($p < 0,05$).

При дослідженні СРБ було встановлено, що підвищення його рівня було достовірно частіше у дітей II групи – 11 дітей (31,4 %) ($\chi^2=4,974$; $p=0,026$) та III групи – 6 дітей (75,0 %) ($\chi^2=14,814$; $p < 0,001$), ніж у дітей контрольної групи – 2

дітей (8,0 %). У дітей III групи даний показник частіше був підвищеним, ніж у дітей I ($\chi^2=5,293$; $p=0,022$) та II груп ($\chi^2=5,171$; $p=0,023$).

Патологічну флору в калі частіше було виявлено у дітей II та III груп, ніж у дітей контрольної групи ($p<0,05$). Аналіз мікробіологічного спектру засвідчив, що частіше при посівах калу у дітей з НЕК виявлялися представники сімейства Enterobacteriaceae (Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia та Citrobacter intermedius).

При рентгенологічному дослідженні органів черевної порожнини достовірно частіше було виявлено у дітей з НЕК III стадії набряк стінки кишки (100,0 %) ($\chi^2=7,778$; $p=0,006$), пневматоз кишки (87,5 %) ($\chi^2=20,725$; $p<0,001$), газ у ворітній вені (25,0 %) ($\chi^2=7,159$; $p=0,008$) та наявність горизонтальних рівнів (25,0 %) ($\chi^2=7,159$; $p=0,008$), ніж у дітей з НЕК I стадії, а такі симптоми як набряк стінки кишки ($\chi^2=4,745$; $p=0,03$) та газ у ворітній вені ($\chi^2=9,177$; $p=0,003$) достовірно частіше були виявлені у дітей з НЕК III стадії, ніж з II стадії. При проведенні УЗД органів черевної порожнини достовірно частіше було виявлено у дітей з НЕК III стадії, ніж з НЕК I стадії пневматоз кишки (62,5 %) ($\chi^2=11,707$; $p<0,001$), роздуті петлі кишок (75,0 %) ($\chi^2=5,293$; $p=0,022$) та пухирці газу у ворітній вені чи її гілках (25,0 %) ($\chi^2=7,159$; $p=0,008$), а у дітей з НЕК II стадії достовірно частіше зустрічався такий симптом, як пневматоз кишки (28,6 %) ($\chi^2=4,374$; $p=0,037$), ніж у дітей з НЕК I стадії. Наявність випоту у черевну порожнину була виявлена у половини дітей III групи (50,0 %), що діагностувалося достовірно частіше, ніж у дітей II групи – у 4 дітей (11,4 %) ($\chi^2=6,397$; $p=0,012$) та I групи – у 1 дитини (3,7 %) ($\chi^2=10,802$; $p=0,002$).

Передчасно народженим дітям з НЕК визначався вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), на 7-10 добу життя (рис. 2).

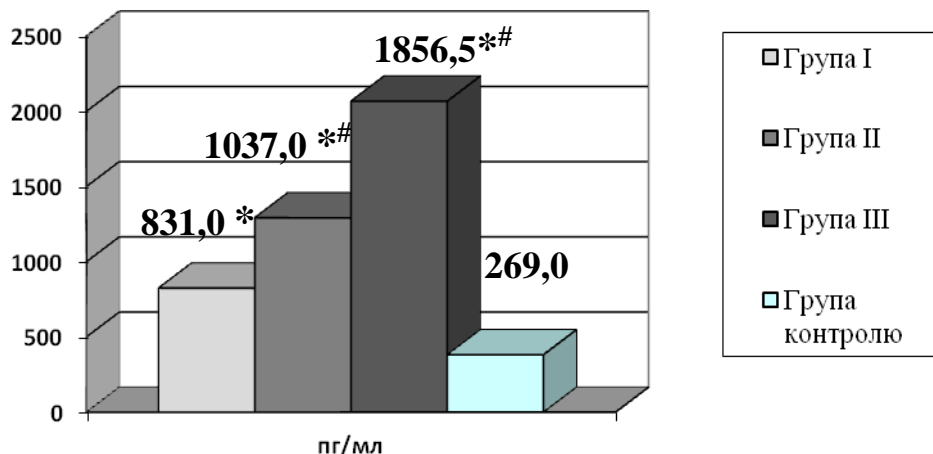


Рис. 2 - Вміст I-FABP (пг/мл) в сироватці крові у передчасно народжених дітей з НЕК (Me [Q1-Q3])

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

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

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

Аналіз вмісту I-FABP у дітей з НЕК з залежності від статті показав, що вміст I-FABP у хлопчиків з НЕК ($n=22$) був удвічі вищим – 1622,0 [1032-2587] пг/мл, ніж у дівчаток ($n=48$) – 892,5 [591-1357] пг/мл ($p < 0,01$).

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

Діагностична цінність I-FABP в сироватці крові передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом визначена за допомогою ROC-аналізу (рис. 3).

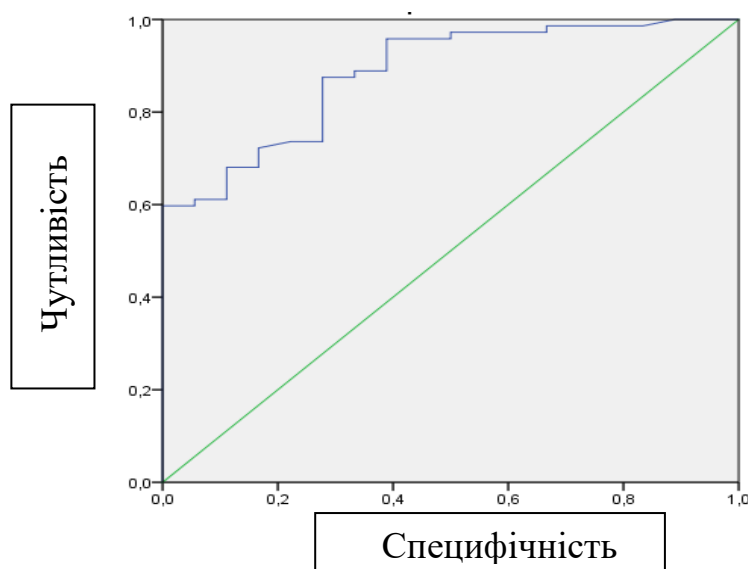


Рис. 3 – ROC-крива визначення діагностичної цінності I-FABP в сироватці крові у передчасно народжених дітей для виявлення НЕК

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

ROC-аналіз для визначення діагностичної цінності I-FABP в залежності від стадії захворювання показав, що найбільшу діагностичну цінність I-FABP має для діагностики НЕК III стадії (рис. 4).

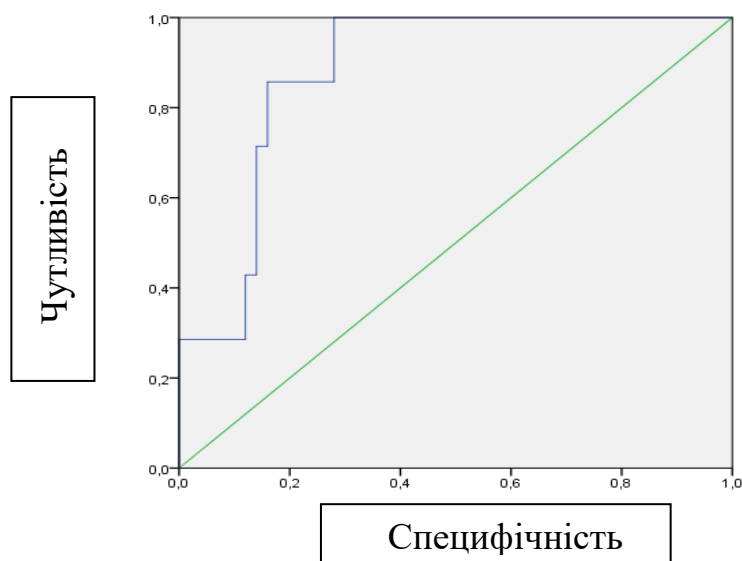


Рис. 4 – ROC-крива визначення діагностичної цінності I-FABP в сироватці крові у передчасно народжених дітей для виявлення НЕК III стадії

Показник I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл в сироватці крові дозволяє виявити некротичний ентероколіт III стадії у передчасно народжених дітей з чутливістю 85,7 % та специфічністю 82,0 %. Площа (AUC) під ROC-кривою становить 0,880 [95 % ДІ 0,784-0,976], що говорить про високу діагностичну цінність моделі.

При порівнянні дітей з НЕК, котрі померли з тими, які вижили, було встановлено, що в групі А достовірно переважали хлопчики (66,7 %), ніж у групі Б (30,2 %) ($\chi^2=7,679$; $p=0,006$). Патологічні зміни плаценти були виявлені достовірно частіше у групі А, де їх мали 13 (61,9 %) матерів, ніж у групі Б – 9 (20,9 %) матерів ($\chi^2=10,501$; $p=0,002$).

Серед неспецифічних симптомів НЕК у дітей групи А достовірно частіше, ніж у дітей групи Б спостерігалися брадикардія ($\chi^2=6,088$; $p=0,014$), тромбоцитопенія ($\chi^2=4,866$; $p=0,014$), артеріальна гіпотонія ($\chi^2=9,097$; $p=0,003$), позитивний симптом “білої плями” ($\chi^2=5,115$; $p=0,024$), ДВЗ-синдром ($\chi^2=14,592$; $p<0,001$), блідий колір шкіри з сірим відтінком ($\chi^2=13,755$; $p<0,001$) та падіння сатурації ($Sa O_2 < 92$ %) ($\chi^2=11,345$; $p<0,001$). Перші абдомінальні прояви НЕК розпочиналися в усіх групах із млявої перистальтики. Достовірно частіше у дітей групи А була наявні такі абдомінальні симптоми, як відсутня перистальтика ($\chi^2=6,615$; $p=0,011$), набряк черевної стінки ($\chi^2=19,258$; $p<0,001$), гіперемія та розширення судинної сітки на передній черевній стінці ($\chi^2=5,444$; $p=0,02$) та симптоми перитоніту ($\chi^2=17,099$; $p<0,001$).

У більшості дітей з НЕК спостерігалася анемія. В лейкоцитарній формулі у дітей групи А був достовірно нижчий вміст моноцитів, ніж у дітей групи Б ($p<0,05$) та достовірно вищий вміст паличкоядерних нейтрофілів ($p<0,01$). Вміст тромбоцитів в обох групах був зниженим, достовірно нижчим він був у групі А ($p<0,01$).

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

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

Чинники щодо виникнення летального наслідку НЕК у передчасно народжених дітей (табл. 3).

Таблиця 3

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

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

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

Встановленні певні морфологічні відмінності при гістологічному дослідженні стінки кишки у передчасно народжених дітей з різними стадіями НЕК в залежності

від причини виникнення захворювання – інфекції чи гіпоксії. Наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації підслизової оболонки свідчить про перенесену перинатальну гіпоксію і її провідну роль в танатогенезі захворювання, тоді як поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна інфільтрація асоціюється з перинатальною інфекцією.

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных: тактика ведения, результаты лечения, проблемы и способы их решения / П.С. Русак, И.В. Смирнова, В.П. Васьковская, Н.П. Русак. *Хирургия. Восточная Европа*. 2016. Т. V. № 3. С.318-326. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, аналіз даних, підготовка до друку).
2. Визначення маркерів розвитку некротизуючого ентероколіту в умовах перинатального центру / П.С. Русак, С.П. Лапоног, Ю.Р. Вайсберг та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI. № 3 (21). С. 19-24. (Дисертантом особисто проведений аналіз даних, узагальнення висновків, статистичну обробку даних).
3. Особливості перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно / О.С. Яблонь, Н.П. Русак, О.А. Моравська та ін. *Biomedical and Biosocial Antropology*. 2017. № 2 (29). С. 136-140. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, проведений збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).

4. Русак Н.П. Вплив вигодовування на важкість перебігу некротичного ентероколіту у недоношених новонароджених. *Современная педиатрия*. 2018. №3(91). С.33-37. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, формулювання мети дослідження, проведений збір матеріалу, аналіз даних, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків).
5. Яблонь О.С., Русак Н.П. Діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. Т. VIII. № 2 (28). С. 52-57. (Дисертантом особисто проведений аналіз даних, статистичну обробку, узагальнення висновків та підготовка до друку).
6. Yablon O., Rusak N. Peculiarities of the course and diagnostics of necrotizing enterocolitis in premature born children. *Journal of Education, Health and Sport*. ISSN 2391-8306. 2018. Vol. 8, № 7. P. 580-588. eISSN 2391-8306. DOI <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/index>. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, проведений збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка до друку).
7. Русак П.С., Русак Н.П. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных: тактика ведения, результаты лечения. *Сборник тезисов XVIII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»* (Россия, Москва, 17-19 февраля, 2017). Москва, 2017. С. 449. (Дисертантом особисто сформульована мета дослідження, проведений збір матеріалу, аналіз даних).
8. Особливості клінічного перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно / О.С. Яблонь, Н.П. Русак, С.О. Русак та ін. *Матеріали 1-ї Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих»* (Вінниця, 5-6 жовтня, 2017). Вінниця, 2017. С. 116-117. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, проведений збір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).
9. Проблемні питання діагностики та лікування виразково-некротичного ентероколіту у дітей / П.С. Русак, Н.П. Русак, О.І. Хохлов. *Хірургія дитячого віку*. 2017. № 4(57). С. 142-143. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, аналіз даних, підготовка до друку).
10. Особливості діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей / О.С. Яблонь, Н.П. Русак, Д.П. Сергета та ін. *Матеріали 2-ї Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Актуальні питання невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важкохворих»* (Вінниця, 11-12 жовтня. 2018). Вінниця, 2018. С. 103-104. (Дисертантом особисто проведений аналіз джерел літератури, аналіз даних, узагальнення висновків).
11. Yablon O., Rusak N. Course of necrotizing enterocolitis in children born prematurely and features of their feeding. *Standardy Medyczne – Problemy Chirurgii Dziecięcej*. *Матеріали конференції «II Polsko-Ukraińskie Dni Chirurgii Dziecięcej»* (Люблін, 12-13 жовтня. 2018). Польща, Люблін, 2018. С. 80. (Дисертантом особисто проведений аналіз даних, статистичну обробку матеріалів, узагальнення висновків та підготовка до друку).

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

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2019.

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

На основі отриманих результатів показано залежність вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), сироватки крові у дітей з НЕК при різних стадіях захворювання. Так, вміст I-FABP у сироватці крові дітей з НЕК I, II та III стадії достовірно перевищувало значення вмісту I-FABP у сироватці крові дітей без НЕК (контрольна група) ($p < 0,01$). Встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем I-FABP та вмістом тромбоцитів у сироватці крові, масою тіла, терміном гестації, а також кількістю моноцитів у лейкоцитарній формулі. Позитивний кореляційний зв'язок помірної сили був виявлений між рівнем I-FABP у сироватці крові та підвищеним рівнем СРБ, а також початком ентерального харчування у цих дітей.

Встановлено діагностичне та прогностичне значення вмісту I-FABP у сироватці крові для виявлення некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей. Даний маркер має високу чутливість 73,6 % та специфічність 72,2 % для діагностики НЕК у передчасно народжених дітей, дані отримані за допомогою ROC-аналізу (площа під ROC-кривою (AUC) становить 0,883 [95 % ДІ 0,806-0,961]), свідчать про високу діагностичну цінність моделі.

Доповнено наукові дані про перинатальні фактори ризику розвитку некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей. Ризик хвороби мають передчасно народжені діти від матерів з екстрагенітальними захворюваннями, ускладненій вагітності, інфекційними захворюваннями матері під час вагітності, а також діти, що мали оцінку за шкалою Апгар на 1 хв життя ≤ 6 балів, діти, яким була виконана катетеризація пупкової вени, пізно розпочате годування (≥ 12 год. від народження) та діти у яких було відсутнє грудне вигодовування з 1 доби життя.

Встановлено, що ризик смерті дітей з НЕК асоціюється з чоловічою статтю, запальними змінами в плаценті у матері, інфекційними захворюваннями матері під

час вагітності, переливанням еритроцитів дітям, тромбоцитопенією та розвитком поліорганної недостатності.

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

АННОТАЦІЯ

Чернопищук Н.П. Клинико-диагностические особенности некротического энтероколита преждевременно рожденных детей. – Научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия. - Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, МОЗ Украины, Винница, 2019.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности диагностики некротического энтероколита (НЭК) у преждевременно рожденных детей путем определения содержания белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP) и выявлению факторов риска возникновения и летального исхода НЭК.

На основе полученных результатов показана зависимость содержания белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP) сыворотки крови у детей с некротическим энтероколитом при разных стадиях заболевания. Так, содержание I-FABP в сыворотке крови детей с НЭК I, II и III стадии достоверно превышало значения содержания I-FABP в сыворотке крови детей без НЭК (контрольная группа) ($p < 0,01$). Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем I-FABP и содержанием тромбоцитов в сыворотке крови, массой тела, сроком гестации, а также количеством моноцитов в лейкоцитарной формуле. Положительная корреляционная связь умеренной силы была обнаружена между уровнем I-FABP в сыворотке крови и повышенным уровнем СРБ, а также началом энтерального питания у данных детей.

Установлено диагностическое и прогностическое значение содержания I-FABP в сыворотке крови для выявления НЭК у преждевременно рожденных детей. Данный маркер имеет высокую чувствительность 73,6% и специфичностью 72,2% для диагностики НЭК у преждевременно рожденных детей, данные полученные с помощью ROC-анализа (площадь под ROC-кривой (AUC) составляет 0,883 [95% ДИ 0,806-0,961]) свидетельствуют о высокой диагностической ценности модели.

Дополнены научные данные о перинатальных факторах риска развития некротического энтероколита преждевременно рожденных детей. Риск болезни имеют преждевременно рожденные дети от матерей с экстрагенитальными заболеваниями, осложненной беременностью, инфекционными заболеваниями матери во время беременности, а также дети, которые имели оценку за шкалой Апгар на 1 мин жизни ≤ 6 баллов, дети, которым была выполнена катетеризация пупочной вены, отсроченное кормление ребенка (≥ 12 ч. от рождения) и дети у которых отсутствовало грудное вскармливание с 1 суток жизни.

Установлено, что риск смерти детей с НЭК ассоциируется с мужским полом, воспалительными изменениями в плаценте у матери, инфекционными заболеваниями матери во время беременности, переливанием крови детям, тромбоцитопенией и развитием полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: некротический энтероколит; преждевременно рожденные дети; диагностика; белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP).

ABSTRACT

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

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

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

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

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

Analysis of the health status, the course of pregnancy and labor of the mothers of children involved in the study showed that among the risk factors for the occurrence of NEC, the leading role belongs to the extragenital mother's disease ($\chi^2 = 5.665$; $p = 0.018$; OR=3.235); infectious mother's disease during pregnancy ($\chi^2 = 5.870$; $p = 0.016$; OR=5.628), complicated pregnancy ($\chi^2 = 7.261$; $p = 0.008$; OR=5.056); catheterization of umbilical vein in children ($\chi^2 = 6.548$; $p = 0.011$; OR=3.378), Apgar score for 1 min of children's life ≤ 6 points ($\chi^2 = 10.999$; $p < 0.001$; OR=8,685); late infant feeding (≥ 12 hours; from birth) ($\chi^2 = 18,262$; $p < 0,001$; OR=10,063) and absence of breast milk from 1 day of child's life ($\chi^2 = 5.208$; $p = 0.023$; OR=3.004).

Most often, NEC of the III stage arose in patients with intrauterine infection – 87.5 %, which significantly led to the development of NEC III stage than the NEC of the I stage ($p < 0.05$). Hypoxic-ischemic encephalopathy was found equally frequently in infants of all groups.

Among the nonspecific symptoms that were found during the examination in infants with NEC of III stage, it was significantly more frequent a positive symptom of "white spot" in 7 infants (87,5 %) ($\chi^2 = 3,902$; $p < 0,05$) and thrombocytopenia in 6 infants (75.0 %) ($\chi^2 = 13,187$; $p < 0,001$), compared to infants of the first group ($p < 0.01$).

Among the abdominal manifestations of NEC in infants with the III stage, there was a significant abdominal distension (100.0 %) ($\chi^2 = 9,794$; $p = 0,002$), stasis through the

gastric probe (100.0 %) ($\chi^2=6,128$; $p=0,014$), absence of peristalsis (75.0 %) ($\chi^2=15,991$; $p<0,001$), blood in feces (75.0 %) ($\chi^2=13,187$; $p<0,001$), contouring of the intestinal loops on the anterior abdominal wall (87.5 %) ($\chi^2=13,034$; $p<0,001$) and moderate abdominal edema (50.0 %) ($\chi^2=15,242$; $p<0,001$) than in children with NEC of the I stage.

The analysis of feeding showed that infants from NEC III and II stages began enteral feeding later - by $(3,6\pm 0,6)$ and $(2,7\pm 0,3)$ days of life than the infants from the control group - by $(1,2\pm 0,1)$ day of life and infants of the 1st group - $(1,4\pm 0,1)$ days of life ($p<0,01$). Breastfeeding was 5 times less in infants of group III than from the control group and the I group ($p<0,05$). Breast milk present in breastfeeding at 7 and 14 days was significantly lower in infants with NEC II and III stages (2 and 3 times respectively) than in the control group and infants with NEC stage I ($p<0,05$).

Prematurely born infants with NEC determined the content of the intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) on 7-10 days of life. All infants involved in the study showed an increase in the serum I-FABP content. Thus, the I-FABP content in the blood serum of infants in the I group was 831.0 [582-974] pg / ml, in the 2nd group - 1037.0 [862-1846] pg / ml, in group III - 1856.5 [1627-2756] pg / ml, which significantly exceeded the value of I-FABP content in the serum of infants in the control group at 3, 4 and 7 times - 269.0 [226-346] pg / ml ($p <0,01$).

The correlation analysis showed a strong negative correlation between I-FABP level and platelet count in serum ($r =-0,51$, $p <0,01$) and body weight ($r =-0,51$, $p <0,01$). Negative correlation of moderate strength was detected between serum I-FABP level and gestational age ($r =-0,48$, $p <0,01$), as well as the number of monocytes in the leukocyte formula ($r =-0,4$, $p <0,01$). A positive correlation of moderate strength was detected between serum I-FABP levels and elevated CRP ($r =0,34$, $p<0,01$), as well as the onset of enteral nutrition in these infants ($r=0,42$, $p<0,01$).

The diagnostic value of the I-FABP content in the blood serum of infants who had NEC was determined by ROC analysis. It has been shown that I-FABP $\geq 727,5$ pg / ml in serum allows the diagnosis of NEC, and the I-FABP level $\geq 1484,0$ pg / ml allows the identification of NEC III stages with high sensitivity and specificity. The area (AUC) under the ROC curve is more than 0.8 in both cases, indicating a high diagnostic value of the model.

In the statistical calculation of the odds ratio (OR) and χ^2 of Pearson in premature infants with NEC, the occurrence of a lethal outcome was associated with male sex ($\chi^2=7,679$; $p=0,006$; OR=4.615); inflammatory changes in the placenta ($\chi^2=10,501$; $p=0,002$; OR=6.198), maternal infectious diseases during pregnancy ($\chi^2=7,182$; $p=0,008$; OR=4.6775), red blood cell transfusion in children ($\chi^2=8,557$; $p=0,004$; OR=8.262), thrombocytopenia ($\chi^2=4,866$; $p=0,028$; OR=4,320), development of multiple organ dysfunction ($\chi^2=17,578$; $p<0,001$; OR=12,364).

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

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ВАІТН – відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених
ВОДКЛ – Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
ВНН – відділення для недоношених новонароджених
ВУІ – внутрішньоутробна інфекція
ЖОДКЛ – Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня
НЕК – некротичний ентероколіт
СРБ – С-реактивний білок
УЗД – ультразвукова діагностика
ЦНС – центральна нервова система
І-FABP – білок, що зв'язує жирні кислоти, кишкова форма

Підписано до друку 10.05.2019 р. Замовл. № 154.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,9 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

