

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПРОФАТИЛО АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.831-002-053.2-074-085(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у
новонароджених з неонатальною енцефалопатією**

спеціальність 228 «Педіатрія»,
галузь знань 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ А.О. Профатило

Наукові керівники:

Попов Сергій Віталійович, доктор медичних наук, професор

Тьорнер Марк, доктор медичних наук, професор

Суми – 2024

АНОТАЦІЯ

Профатило А.О. Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія. – Сумський державний університет, Суми, 2024.

У ході проведеного дослідження було обстежено 119 дітей (віком від 8 до 35 днів), з яких 87 новонароджених дітей хворих на неонатальну енцефалопатію (НЕ) і 32 практично здорових дітей, які утворили контрольну групу. Залежно від перебігу НЕ та способу лікування діти були поділені на 2 групи та 4 підгрупи. Першу групу утворили 66 дітей з НЕ середнього ступеню, другу групу склали 21 новонароджених з НЕ тяжкого ступеню. Кожна з цих підгруп була розділена на 2 підгрупи в залежності від призначення пробіотику до стандартної схеми лікування. Також, додатково було виділено 2 групи серед всіх дітей хворих на неонатальну енцефалопатію, які були розділені залежно від наявності терапії пробіотиком.

Було визначено фактори ризику розвитку НЕ у новонароджених дітей. Встановлено клініко-анамнестичні особливості перебігу НЕ різного ступеню тяжкості. Проведено аналіз змін показників кишкового мікробіому (біфідобактерій, лактобактерій, кишкової палички, умовно-патогенної мікрофлори), локальної запальної відповіді (фекального кальпротектину), системної запальної відповіді (С-реактивного білку, інтерлейкінів 1 β та 10). Досліджено взаємозв'язок виявлених змін значень кишкового мікробіому, локальної і системної запальної відповіді. Оцінено рівень запального процесу у новонароджених з НЕ за допомогою створеної математичної прогностичної моделі.

У роботі обґрунтовано удосконалення діагностики і контролю терапії новонароджених з неонатальною енцефалопатією на підставі дослідження особливостей системної та локальної запальної відповіді.

Результати дослідження. У результаті проведеного дослідження виявлено, що у новонароджених найбільш значущими факторами ризику розвитку неонатальної енцефалопатії були перенесені матір'ю під час вагітності гострі

респіраторні інфекції, хвороби ендокринної й серцево-судинної систем та фетальний дистрес.

При дослідженні рівня біфідобактерій у віці 2 тижнів відзначалися достовірно більш низькі показники у всіх підгрупах стосовно контрольної групи. У дітей 2а підгрупи показники ($4,21 \pm 1,37$) були нижчими ($p < 0,001$), ніж у новонароджених 1а ($6,24 \pm 1,32$). На 3 тижні біфідобактерії мали позитивну динаміку в підгрупах 1а ($p = 0,025$) та А ($p = 0,015$) порівняно з 2 тижнем. Водночас відзначалися більш низькі показники у дітей 1а ($p = 0,001$), 1б ($p < 0,001$), 2а ($p < 0,001$), 2б ($p = 0,013$), А ($p < 0,001$), Б ($p < 0,001$) по відношенню до групи здорових. У дітей підгрупи 2а ($5,15 \pm 1,14$) значення були нижчими ($p = 0,002$), ніж у 1а ($7,02 \pm 1,42$). У віці 5 тижнів спостерігалася позитивна динаміка показників порівняно з 2 тижнем в основній групі, окрім здорових дітей.

Порівнюючи значення лактобактерій у віці 2 тижнів виявлено більш низькі показники у підгрупах 1а ($p < 0,001$), 2а ($p < 0,001$), 2б ($p < 0,001$), А ($p < 0,001$) та Б ($p < 0,001$) по відношенню до контрольної групи. У новонароджених підгрупи 2а показники були нижчими, ніж у 1а ($p = 0,003$). У дітей 2б відзначені нижчі значення, ніж у 1б ($p = 0,009$) незважаючи на те, що обидві підгрупи отримували пробіотик. Знижені показники зазначені у 2а ($p = 0,002$) та А ($p = 0,004$) порівняно з контрольною групою.

При дослідженні величини загальної кількості *E.coli* зі слабкими ферментативними властивостями у віці 2 тижнів відзначені більш вищі значення у підгрупі 2а порівняно зі здоровими ($p = 0,049$). На 3 тижні виявлено більш вищі значення у підгрупах 1а ($p = 0,012$), 2а ($p = 0,01$), 2б ($p = 0,022$), А ($p = 0,004$), Б ($p = 0,048$) відносно контрольної групи.

Рівні умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) у віці 2 тижнів були більш високими у дітей 1а ($p = 0,002$), 2а ($p = 0,041$) та А ($p < 0,001$) по відношенню до групи здорових. На 3 тижні показники були більш високими у дітей 1а ($p < 0,001$), 2а ($p = 0,006$) та А ($p < 0,001$) у порівнянні з контрольною групою. У віці 5 тижнів показники УПМ були більш низькими порівняно з 2 тижнем у дітей 1а ($p < 0,001$),

1б ($p=0,004$), А ($p<0,001$) та Б ($p=0,014$). Відзначено підвищені значення у дітей 2а порівняно з 1а підгрупою ($p=0,02$).

Значення фекального кальпротектину на 2 тижні були більш високими в підгрупах 2а ($p < 0,001$) та А ($p=0,008$) по відношенню до контрольної групи. У віці 3 тижнів відбувалася негативна динаміка значень ФК у всіх підгрупах, але достовірні зміни зазначені у здорових ($p=0,003$), 1а ($p=0,039$) та А ($p=0,014$). Вищі рівні ФК спостерігалися у дітей 1а ($p=0,004$), 2а ($p<0,001$), А ($p<0,001$) та Б ($p=0,004$) по відношенню до контрольної групи. На 5 тижні відбувалося подальше зниження рівня ФК у контрольній групі, але достовірно лише по відношенню до 2 тижня. Вищі рівні ФК зазначені у підгрупах 1а ($p=0,03$) та А ($p=0,011$) порівняно з контрольною групою.

При дослідженні рівня С-реактивного білку (СРБ) у віці 2 тижнів відмічались зміни між групами середнього та важкого ступеню ($p=0,019$). Проте, було зафіксовано позитивну динаміку відносно 2-тижневого віку зі зменшенням показників СРБ у всіх підгрупах, виключаючи 2б. При дослідженні рівню ІЛ-1 β на 2 тижні знайдено різницю між підгрупами середньої та тяжкої форми НЕ ($p=0,02$). Було виявлено зміни між підгрупами 1б та 2б ($p=0,049$). У віці 5 тижнів відмічена різниця показника ІЛ-1 β між підгрупами 1а та 2а ($p < 0,001$). Також, визначено зміни у рівнях ІЛ-1 β між підгрупами дітей середнього та важкого ступеню, які отримували пробіотик ($p < 0,001$). На 5 тижні відзначалась позитивна динаміка рівнів ІЛ-1 β серед всіх обстежуваних підгруп, проте, відмічена різниця між підгрупами 1а та 2а ($p < 0,001$). На 5 тижні відмічалась тенденція до зменшення показників ІЛ-10 по відношенню до 2 тижня.

Значення ФК позитивно корелювали між значеннями на 2, 3 та 5 тижні у дітей групи А (0,394, $p=0,026$) та здорових (0,829, $p < 0,001$). У дітей контрольної групи протягом усього дослідження виявлено зв'язок між рівнями ФК та показниками біфідобактерій, лактобактерій, E.coli, а рівнів УПМ лише на 2 та 5 тижні ($p < 0,001$). Сильна кореляція відзначалася між значеннями ФК протягом 2, 3 та 5 тижня і рівнями біфідобактерій на 3 тижні, E.coli на 2 та 3 тижні та УПМ на 2 тижні ($p < 0,001$).

Значення біфідобактерій позитивно корелювали між показниками на 2 та 3 тижні у всіх підгрупах ($p < 0,001$). Позитивний зв'язок спостерігався між кількістю біфідобактерій на 2 тижні та лактобактеріями на 2 тижні у здорових новонароджених (0,47, $p=0,007$) та групи А (0,717, $p < 0,001$). Слабопозитивна кореляція спостерігається між кількістю біфідобактерій на 2 тижні та *E.coli* на 2 тижні у дітей з НЕ (0,375, $p=0,013$). Слабопозитивна кореляція спостерігається між кількістю біфідобактерій на 2 тижні та оцінками Апгар 1' (0,458, $p < 0,001$) та Апгар 5' (0,494, $p < 0,001$) у дітей з НЕ. У віці 3 тижнів спостерігався зв'язок із показниками лактобактерій на 3 тижні в контрольній групі (0,629, $p < 0,001$). У віці 5 тижнів рівні біфідобактерій позитивно корелювали з лактобактеріями на 5 тижні в підгрупах А (0,486, $p < 0,001$) та контрольній (0,575, $p < 0,001$).

Значення лактобактерій позитивно корелювали між показниками на 2 та 3 тижні життя у дітей групи А (0,32, $p=0,02$) та здорових (0,7, $p < 0,001$). У групі Б спостерігалася слабопозитивна кореляція між величиною лактобактерій на 2 тижні та оцінками Апгар 1' (0,539, $p=0,004$) та Апгар 5' (0,521, $p=0,005$). Рівні лактобактерій позитивно корелювали між значеннями на 3 і 5 тижні у дітей групи Б (0,521, $p=0,015$) та здорових (0,63, $p < 0,001$).

Показники *E.coli* позитивно сильно корелювали між показниками на 2 та 3 тижні у дітей групи А (0,699, $p < 0,001$) та здорових (0,792, $p < 0,001$). На 2 тижні відмічено позитивний зв'язок зі значеннями УПМ на 2 тижні у здорових (0,522, $p=0,002$) та групі Б (0,733, $p=0,001$). Рівні *E.coli* позитивно корелювали між значеннями на 3 та 5 тижні у здорових (0,364, $p=0,04$) та дітей групи А (0,586, $p=0,003$). Рівні УПМ корелювали між значеннями на 2 та 5 тижні у групі А (0,473, $p=0,015$) та у здорових дітей (0,61, $p < 0,001$).

Значення IL-1 β корелювали між собою у віці 2 та 5 тижнів (0,649, $p < 0,001$). Величина IL-1 β на 2 тижні мала позитивний зв'язок із рівнями ФК (0,375, $p=0,007$), IL-10 (0,342, $p=0,015$) та СРБ (0,462, $p=0,012$) у групі А. Значення IL-1 β на 5 тижні корелювали з оцінкою Апгар 1' (-0,652, $p < 0,001$) та Апгар 5' (-0,613, $p < 0,001$) у дітей з НЕ. Також, рівень IL-1 β на 5 тижні слабопозитивно корелював зі значеннями IL-10 (0,465, $p=0,003$) у групі А. Значення СРБ на 2 тижні мали

негативний зв'язок з оцінкою Апгар 1' (-0,375, $p=0,045$) та слабкопозитивну кореляцію з рівнем ФК (0,491, $p=0,007$) у групі А.

Результати та характеристики моделей бінарної логістичної регресії показали динамічні особливості запальної реакції у новонароджених із НЕ. Найбільш значимими показниками, що окреслюють запальну реакцію на 2 тижні життя, були інтерлейкін 1β та біфідобактерії. Однак на 5-му тижні життя найбільш значущим показником, що описує вираженість запальної реакції, є рівень IL-10. Використання математичних моделей для оцінки вираженості запальної реакції при призначенні пробіотику показало, що така реакція наявна.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено комплексне дослідження новонароджених з неонатальною енцефалопатією для визначення показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому в динаміці неонатального і постнатального періоду.

Удосконалені знання відносно нормативних значень показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому в неонатальному і постнатальному періоді.

Визначені фактори ризику розвитку неонатальної енцефалопатії з урахуванням дії сучасних аспектів впливу та їх взаємозв'язків.

Удосконалені знання щодо особливостей розвитку і характеристик значень локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією різного ступеню тяжкості.

Оптимізовано підхід щодо комплексної терапії новонароджених з неонатальною енцефалопатією. Вперше показано позитивний вплив лікування пробіотичним препаратом на склад кишкового мікробіому та значень локальної і системної запальної відповіді.

Практичне значення отриманих результатів

- підвищення обізнаності спеціалістів щодо особливостей клінічного перебігу неонатальної енцефалопатії у новонароджених дітей у поєднанні з виниклою

локальною та системною запальною відповіддю на тлі порушень кишкового мікробіому;

- визначення у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому для кращої оцінки їхнього стану;
- впровадження в практику математичної прогностичної моделі розрахунку для точної оцінки рівня запального процесу у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією з метою своєчасної корекції наслідків;
- оптимізовано підходи щодо вибору методики терапії запальної відповіді, обґрунтовано ефективність та кращий профіль безпеки застосування пробіотику порівняно із препаратами попередніх поколінь, враховуючи несприятливі наслідки у новонароджених з неонатальною енцефалопатією та покращення результатів неонатальної інтенсивної терапії. Доцільно включення до терапії новонароджених із помірною та важкою стадією неонатальної енцефалопатії, які відповідають критеріям профілактичного введення досліджуваного пробіотичного препарату, до складу якого входить 1000000000 колонієутворюючих одиниць *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, по 1 пакету 1 раз на добу внутрішньо під час прийому їжі у вигляді розчину (для розчинення використано грудне молоко або кип'ячену воду кімнатної температури 20-25 °C), курсом 4 тижні, для покращення клінічного стану пацієнтів.

Ключові слова: новонароджені, гіпоксія, енцефалопатія, запалення, мікробіом, перинатальна патологія, діти, асфіксія, ранній неонатальний період, неонатологія, лабораторні маркери, ускладнення, неонатальна інтенсивна терапія, педіатричні дослідження, лікування.

SUMMARY

Profatylo A.O. Features of the inflammatory response against the background of microbiome disorders in newborns with neonatal encephalopathy. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in speciality 228 –Paediatrics – Sumy State University, Sumy, 2024.

At the beginning of the study, 119 children (age from 8 to 35 days) were examined, of which 87 were newborns with neonatal encephalopathy (NE) and 32 practically healthy children, who formed the control group. Depending on the course of NE and the method of treatment, the children were divided into 2 groups and 4 subgroups. The first group consisted of 66 children with NE moderate degree, the second group consisted of 21 newborns with NE severe degree. Each of these subgroups was divided into 2 subgroups depending on the appointment of a probiotic to the standard treatment. Also, 2 groups were additionally selected among all children with NE, which were divided depending on the presence of probiotic therapy.

Risk factors for the development of NE in newborns were determined. The clinical and anamnestic features of the course of NE of various degrees of severity have been established. An analysis of changes in indicators of the intestinal microbiome (Bifidobacterium, Lactobacterium, E.coli, Opportunistic pathogenes), local inflammatory response (fecal calprotectin), systemic inflammatory response (C-reactive protein, interleukins 1 β and 10) was performed. The relationship between the detected changes in the values of the intestinal microbiome, local and systemic inflammatory response was investigated. The level of the inflammatory process in newborns with NE was estimated using the created mathematical prognostic model.

The work substantiates the improvement of the diagnosis and control of the therapy of newborns with NE based on the study of the features of the systemic and local inflammatory response.

Results. As a result of the research, it was found that in newborns, the most significant risk factors for the development of NE were acute respiratory infections

suffered by the mother during pregnancy, diseases of endocrine and cardiovascular systems, fetal distress.

The levels of Bifidobacterium at the age of 2 weeks, significantly lower indicators were noted in all subgroups compared to the control group. In children of subgroup 2a, indicators ($4,21 \pm 1,37$) were lower ($p < 0,001$) than in newborns in group 1a ($6,24 \pm 1,32$). At week 3, the level of Bifidobacterium had positive dynamics in subgroups 1a ($p = 0,025$) and A ($p = 0,015$) compared to 2 week. At the same time, lower indicators were noted in children 1a ($p = 0,001$), 1b ($p < 0,001$), 2a ($p < 0,001$), 2b ($p = 0,013$), A ($p < 0,001$), B ($p < 0,001$) in relation to the control group. In children of subgroup 2a ($5,15 \pm 1,14$), the values were lower ($p = 0,002$) than in 1a ($7,02 \pm 1,42$). At the age of 5 weeks, there was a positive trend in the level of Bifidobacterium compared to 2 weeks in the main group, except for the healthy group.

The levels of Lactobacilli at the age of 2 weeks, lower indicators were found in subgroups 1a ($p < 0,001$), 2a ($p < 0,001$), 2b ($p < 0,001$), A ($p < 0,001$) and B ($p < 0,001$) in relation to the control group. Indicators were lower in newborns of subgroup 2a than in 1a ($p = 0,003$). Children 2b had lower values of Lactobacilli than children 1b ($p = 0,009$), despite the fact that both subgroups received probiotics. In week 3 compared to week 2, the level of Lactobacilli increased, but significantly only in children of 2a ($p = 0,036$) and 2b ($p = 0,027$) subgroups. Decreased indicators are indicated in 2a ($p = 0,002$) and A ($p = 0,004$) compared to the control subgroup. At the age of 5 weeks, there was a positive trend in the level of Lactobacilli compared to the 2nd week in subgroups of healthy ($p = 0,046$), 2a ($p < 0,001$), 2b ($p < 0,001$) and A ($p = 0,021$).

The total number of E.coli with weak enzymatic abilities at the age of 2 weeks, higher values were noted in subgroup 2a compared to healthy group ($p = 0,049$). No significant differences were found in the remaining subgroups ($p > 0,05$). At week 3, higher values were found in subgroups 1a ($p = 0,012$), 2a ($p = 0,01$), 2b ($p = 0,022$), A ($p = 0,004$), B ($p = 0,048$) in relation to the control group.

Levels of opportunistic pathogens (OP) at the age of 2 weeks were higher in children 1a ($p = 0,002$), 2a ($p = 0,041$) and A ($p < 0,001$) in relation to the healthy group. At week 3, the indicators were higher in children 1a ($p < 0,001$), 2a ($p = 0,006$) and A

($p < 0,001$) compared to the control group. At the age of 5 weeks, indicators of OP were lower compared to 2 weeks in children 1a ($p < 0,001$), 1b ($p = 0,004$), A ($p < 0,001$) and B ($p = 0,014$). Also, in week 5, negative dynamics were revealed in relation to week 3 in 1a ($p < 0,001$), 1b ($p = 0,047$), A ($p < 0,001$).

Fecal calprotectin (FC) values at 2 weeks were higher in subgroups 2a ($p < 0,001$) and A ($p = 0,008$) in relation to the control group. At the age of 3 weeks, there were negative dynamics of FC values in all subgroups, but significant changes were noted in healthy ($p = 0,003$), 1a ($p = 0,039$) and A ($p = 0,014$). Higher levels of FC were observed in children 1a ($p = 0,004$), 2a ($p < 0,001$), A ($p < 0,001$) and B ($p = 0,004$) in relation to the control group. At the 5th week, there was a further decrease in the FC level in the control group, but it was significant only in relation to the 2nd week. Higher levels of FC are indicated in subgroups 1a ($p = 0,03$) and A ($p = 0,011$) compared to the control group.

The level of C-reactive protein (CRP) at the age of 2 weeks, changes were noted between the groups of moderate and severe degree ($p = 0,019$). However, positive dynamics were recorded relative to the 2-week age with a decrease in CRP indicators in all subgroups, excluding 2b. The level of IL-1 β at 2 weeks, a difference was found between subgroups of moderate and severe forms of NE ($p = 0,02$). Changes were also found between subgroups 1b and 2b ($p = 0,049$), despite the fact that both groups received the biological preparation, higher levels of IL-1 β were noted in the latter. At the age of 5 weeks, a difference in IL-1 β was noted between subgroups 1a and 2a ($p < 0,001$). Also, changes in IL-1 β levels were determined between subgroups of children with moderate and severe disease who received the probiotic ($p < 0,001$). On the 5th week, positive dynamics of IL-1 β levels were noted among all examined subgroups. However, at the age of 5 weeks, a difference was noted between subgroups 1a and 2a ($p < 0,001$). In the 5th week, there was a tendency to decrease IL-10 indicators in relation to the 2nd week.

FC values were positively correlated between values at 2, 3, and 5 weeks in children of group A (0.394, $p = 0,026$) and healthy children (0.829, $p < 0,001$), but only in the latter a strong relationship was found. In the children of the control group, throughout the study, a positive relationship between FC levels and indicators of Bifidobacterium, Lactobacilli, E.coli and OP was found only at 2 and 5 weeks ($p < 0,001$). A correlation was noted

between FC values during weeks 2, 3 and 5 and levels of Bifidobacterium at week 3, E.coli at weeks 2 and 3, and OP at 2 week ($p < 0,001$).

Bifidobacterium values were correlated between indicators at 2 and 3 weeks in all subgroups ($p < 0,001$). A positive relationship was observed between the number of Bifidobacterium at 2 weeks and Lactobacilli at 2 weeks in healthy newborns (0.47, $p=0,007$) and group A (0.717, $p < 0,001$), but a relationship was found only in the latter. A weak positive correlation is observed between the number of Bifidobacterium at 2 weeks and E.coli at 2 weeks in children with NE (0.375, $p=0,013$). Weakly positive correlation is observed between the number of Bifidobacterium at 2 weeks and Apgar 1' (0.458, $p < 0,001$) and Apgar 5' (0.494, $p < 0,001$) scores in children with NE. At the age of 3 weeks, a positive relationship was observed with Lactobacilli indicators at 3 weeks in controls (0.629, $p < 0,001$). Also, at 3 weeks, Bifidobacterium were positively correlated with Apgar 1' (0.514, $p < 0,001$) and Apgar 5' (0.523, $p < 0,001$) scores in group A, E.coli indicators at 3 weeks in healthy newborns (0.501, $p=0,003$). At 5 weeks of age, Bifidobacterium levels were positively correlated with Lactobacilli at week 5 in subgroups A (0.486, $p < 0,001$) and controls (0.575, $p < 0,001$).

The values of Lactobacilli were positively correlated between indicators at 2 and 3 weeks in children of group A (0,32, $p=0,02$) and healthy (0.7, $p < 0,001$), but a strong connection was found in the latter. At week 2, there was a weak positive correlation with opportunistic pathogens values at week 2 in the control group (0.512, $p=0,003$). Lactobacilli at week 5 were positively correlated with E.coli indicators at week 5 in group A (0.502, $p=0,005$) and control (0.715, $p < 0,001$), but only in the latter a strong relationship was noted.

Indicators of E. coli were correlated between indicators at 2 and 3 weeks in children of group A (0.699, $p < 0,001$) and healthy children (0.792, $p < 0,001$). At week 2, a positive relationship was noted with opportunistic pathogens values at week 2 in healthy subjects (0.522, $p=0,002$) and group B (0.733, $p=0,001$). The levels of E.coli were positively correlated between values at 3 and 5 weeks in healthy (0.364, $p=0,04$) and group A children (0.586, $p=0,003$). OP levels were positively highly correlated between values at 2 and 5 weeks in group A (0.473, $p=0,015$) and in healthy children (0.61, $p < 0,001$).

The values of IL-1 β were correlated with each other at the age of 2 and 5 weeks (0.649, $p < 0,001$). Concentrations of IL-1 β at week 2 had a positive relationship with the levels of fecal calprotectin (0.375, $p=0,007$), IL-10 (0.342, $p=0,015$) and CRP (0.462, $p=0,012$) in group A. IL-1 β values at week 5 were correlated with Apgar 1' (-0.652, $p < 0,001$) and Apgar 5' (-0.613, $p < 0,001$) scores in children with NE. Also, the level of IL-1 β at week 5 was correlated with the values of IL-10 (0.465, $p=0,003$) in group A. The values of CRP at 2 week had a relationship with the Apgar 1' score (-0.375, $p=0,045$) and a correlation with the level of FC (0.491, $p=0,007$) in group A.

The results and characteristics of the binary logistic regression models showed the dynamic features of the inflammatory response in newborns with NE. Interleukin 1 β and Bifidobacterium were the most significant indicators outlining the inflammatory response at 2 weeks. However, at the 5th week, the most significant indicator describing the severity of the inflammatory reaction is the level of IL-10. The use of mathematical models to assess the severity of the inflammatory reaction when prescribing probiotics showed that such a reaction is present.

Scientific novelty of the obtained results

For the first time, a comprehensive study of newborns with NE was conducted to determine indicators of local and systemic inflammatory response and intestinal microbiome in the dynamics of the neonatal and postnatal period.

Improved knowledge regarding the normative values of indicators of local and systemic inflammatory response and intestinal microbiome in the neonatal and postnatal period.

Identified risk factors for the development of neonatal encephalopathy, considering the effect of modern aspects of influence and their interrelationships.

Improved knowledge regarding the features of development and characteristics of the values of local and systemic inflammatory response and intestinal microbiome in newborns with NE of various degrees of severity.

The approach to complex therapy of newborns with NE has been optimized. For the first time, the positive effect of treatment with a probiotic drug on the composition of

the intestinal microbiome and the values of the local and systemic inflammatory response was shown.

Practical significance of the obtained results

- increasing the awareness of specialists regarding the features of the clinical course of NE in newborn children in combination with the local and systemic inflammatory response that has arisen against the background of intestinal microbiome disturbances;

- determination of indicators of local and systemic inflammatory response and intestinal microbiome in newborn children with NE for a better assessment of their condition;

- introduction into practice of a mathematical prognostic calculation model for accurate assessment of the level of the inflammatory process in newborn children with NE in order to timely correct the consequences;

- optimized approaches to the choice of inflammatory response therapy methods, substantiated the effectiveness and better safety profile of probiotic use compared to drugs of previous generations, considering adverse consequences in newborns with NE and improving the results of neonatal intensive care. It is appropriate to include in the therapy of newborns with a moderate and severe stage of NE who meet the criteria for prophylactic administration of the studied probiotic preparation, which includes 1000000000 colony-forming units of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, 1 packet once a day orally during meals in the form of a solution (breast milk or boiled water at room temperature of 20-25 °C was used for dissolution), a course of 4 weeks, to improve the clinical condition of patients.

Key words: newborns, hypoxia, encephalopathy, inflammation, microbiome, perinatal pathology, children, asphyxia, early neonatal period, neonatology, laboratory markers, complications, neonatal intensive care, pediatric research, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Popov, S. V., Smiian, O. I., Profatylo, A. O. The present conception of neonatal microbiome formation. *Eumj.* 2021;9(1):18-28. doi: 10.21272/eumj.2021;9(1):18-28 (*Профатило А.О. аналіз та систематизація літературних даних, збір матеріалу; Попов С.В. виявлення факторів впливу на формування мікробіому; Сміян О.І. аналізування способів лікування досліджуваної патології*). Стаття у науковому фаховому виданні України категорії «Б».

2. Popov S, Profatylo A, Turner M, Smiian O, Vasylieva O. Features of the progression of the inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. *East Ukr Med J.* 2024;12(1):50-60. doi: 10.21272/eumj.2024;12(1):50-60 (*Профатило А.О. збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз результатів, формування обговорення результатів; Попов С.В, Тьорнер М. інтерпретація даних, формування висновків, Сміян О.І., Васильєва О.Г. формування обговорення результатів*). Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

3. Popov S., Turner M., Profatylo A., Smiian O. Features of the intestinal microbiome and the level of local inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. *Odessa medical journal.* 2024;3(188):45-51. doi: 10.32782/2226-2008-2024-3-8 (*Профатило А.О. відбір хворих; клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, Попов С.В., Тьорнер М інтерпретація даних, формування висновків; Сміян О.І. дослідження закономірностей отриманих даних*). Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

4. Popov S, Profatylo A. Interrelationship between indicators of local and systemic inflammatory reaction in newborns with neonatal encephalopathy. *East Ukr Med J.* 2024;12(3):587-596. doi: 10.21272/eumj.2024;12(3):587-596 (*Профатило А.О. відбір хворих; клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих*

результатів, формування висновків, Попов С.В., інтерпретація даних, формування висновків). Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

5. Попов СВ, Тьорнер М, Профатило АО, Сміян ОІ. Спосіб оцінки динаміки розвитку неонатальної енцефалопатії у новонароджених: літератур. письм. твір наук. характеру. 2024. (Профатило А.О. відбір хворих; забір та обробку матеріалу, Попов С.В, Тьорнер М. аналіз та узагальнення отриманих результатів, Сміян О.І. виявлення факторів ризику розвитку запального процесу). Зареєстровано авторське право в Державному підприємстві «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Профатило А.О. Фактори ризику формування мікробіому у новонароджених дітей. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2021 Лют 18; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2021, с. 30.

2. Профатило А.О. Лабораторні дослідження кишкового мікробіому новонароджених дітей. В: Рожко ММ, редактор. Матеріали 90-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2021 Бер 25-27; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Івано-Франківський нац.медич. ун-т; 2021, с. 96.

3. Попов С.В., Профатило А.О. Особливості формування мікробіому новонароджених дітей. В: Антипкін ЮГ, редактор. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жов 12-13; Київ. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця; 2021, с. 101-102.

4. Profatylo A.O. Some aspects of neonatal microbiome establishment. Тези доповідей і лекцій. XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя). 387.

5. Popov S. V., Profatylo A. O., Gudovski I. M., Vanina S. O., Makeenko I. R. Interrelation of the dynamics of the microbiome composition, indicators of calprotectin and c-reactive protein in newborn. В: Водолажський МЛ, редактор. Матеріали Науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» присвяченої 100-річному ювілею ДУ «ІОЗДП НАМН»; 2022 Лис 16-17; Харків. Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН», с. 62.

6. Профатило А. О., Попов С. В. Деякі аспекти формування кишкового мікробіому та рівня запальної відповіді кишечника у новонароджених дітей. В: Водолажський МЛ, редактор. Матеріали Науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» присвяченої 100-річному ювілею ДУ «ІОЗДП НАМН»; 2022 Лис 16-17; Харків. Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН», с. 69.

7. Profatylo A.O. Study of intestinal function and the level of inflammatory response in the neonatal period. В: Алексеев ОГ, редактор. Матеріали XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 2022 Лис 24-25; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»; 2022, с. 257-258.

8. Profatylo A., Popov S. Determination of the level of fecal calprotectin and intestinal microbiome in children of the neonatal period. В: Herák D, редактор. Матеріали «Multidisciplinary conference for young researchers sustainable development in wartime Ukraine and the world»; 2022 Лис 25; Prague. Prague: Czech University of Life Sciences Prague; 2022, p. 11-12.

9. Popov S.V., Profatylo A.O., Filatova A.O., Samodai V.O. Features of local inflammatory response in newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2023 Лют 23;

Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2023, с. 55-56.

10. Profatylo A.O., Popov S.V. Investigation of neonatal gut function by determining fecal calprotectin levels and gut microbiome composition. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2023 Лют 23; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2023, с. 56-57.

11. Profatylo A.O., Popov S.V., Hedrich C., Turner M. University of Liverpool – Academic and Research Medical Institute of Sumy State University: Neonatal asphyxia, intestinal microbiome, inflammation / neuroinflammation. Матеріали симпозиуму «Research Twinning Symposium»; 2023 Aug 16-17; Liverpool. Liverpool: University of Liverpool; 2023.

12. Profatylo A.O., Popov S.V. Exploration of the fecal calprotectin level and indicators of the intestinal microbiome of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Тези доповідей і лекцій. Науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю Національної академії медичних наук України. Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. (15-16 листопада 2023 р., м.Харків). 41.

13. Profatylo A.O., Popov S.V. Application of probiotics and their effect on intestinal microbiome composition in newborns with birth asphyxia. В: М'ясоєдов ВВ, редактор. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки»; 2023 Лис 17; Харків. Харків: ХНМУ; 2023, с. 341.

14. Profatylo A.O., Popov S.V. Investigation of inflammatory immune response and changes in the composition of the intestinal microbiome in newborns with birth asphyxia. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали IX щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в

педіатрії»; 2024 Лют 29; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2024, с. 65.

15. Profatylo A.O., Romanenko T.V. Determination of C-reactive protein in newborns with neonatal encephalopathy. В: Погорєлов МВ, редактор. Матеріали IV Міжнародної Медичної Конференції Студентів, Аспірантів та Молодих Вчених «Biomedical Perspectives»; 2024 Кві 24-25; Суми. Суми: СумДУ; 2024, с. 128.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ ТА ЛОКАЛЬНОЇ І СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1 Особливості і функції кишкового мікробіому новонародженого та фактори, що впливають на його формування.....	31
1.2 Теорія «вісь головний мозок-кишечник» та її роль у розвитку запальної відповіді кишечнику.....	37
1.3 Роль фекального кальпротектину, як індикатора локальної запальної відповіді у новонароджених.....	39
1.4 Визначення С-реактивного білку у крові, як одного із компонентів системної запальної відповіді.....	41
1.5 Значимість діагностики рівнів інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-10 для визначення стану системної запальної відповіді.....	43
1.6 Особливості лікування неонатальної енцефалопатії.....	47
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	52
2.1 Обсяг дослідження.....	52
2.2 Методи дослідження.....	55
2.3 Методи лікування.....	59
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ.....	62
3.1. Загальна характеристика досліджуваних дітей.....	62
3.2 Клінічна характеристика перебігу неонатальної енцефалопатії у новонароджених.....	69
3.3 Фактори ризику розвитку неонатальної енцефалопатії.....	72
РОЗДІЛ 4 ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ І КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З НЕОНАТАЛЬНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ.....	75
4.1 Показники кишкового мікробіому у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію та контрольної групи.....	75

4.2 Показники рівня фекального кальпротектину у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію та контрольної групи.....	85
4.3 Показники рівня С-реактивного білку у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію.....	88
4.4 Показники рівня цитокінів у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію.....	89
4.5 Фактори ризику і взаємозалежності показників системної і локальної відповіді та показників мікробіому у дітей з неонатальною енцефалопатією.....	92
Розділ 5 ОЦІНКА РІВНЯ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З НЕОНАТАЛЬНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ ЗА ДОПОМОГОЮ МАТЕМАТИЧНОЇ ПРОСНОТИЧНОЇ МОДЕЛІ.....	108
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	120
ВИСНОВКИ.....	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	140
ДОДАТОК А.....	160
ДОДАТОК Б.....	165
ДОДАТОК В.....	167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених

ГАМК – γ -аміномасляна кислота

ГВ – гестаційний вік

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр

ГРІ – гостра респіраторна інфекція

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

ІФН- γ – інтерферон- γ

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

МТ – маса тіла

НЕ – неонатальна енцефалопатія

КГ – контрольна група

КР – кесарський розтин

КНП СОР «ОДКЛ» – комунальне некомерційне підприємство Сумської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня»

КНП «ЦПМСД № 1» СМР – Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1

КУО – колонієутворююча одиниця

ЛГ – лікувальна гіпотермія

ННМІ СумДУ – Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету

СРБ – С-реактивний білок

УПМ – умовно-патогенна мікрофлора

ФК – фекальний кальпротектин

ЦНС – центральна нервова система

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

CD8 - кластер диференціювання 8

ELISA – ферментний імуносорбентний аналіз

IgA – імуноглобулін А

IL-1 – інтерлейкін-1

IL-1 α – інтерлейкін-1 α

IL-1 β – інтерлейкін-1 β

IL-6 – інтерлейкін-6

IL-10 – інтерлейкін-10

IL-17 – інтерлейкін-17

TNF- α – фактор некрозу пухлин- α

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Неонатальна енцефалопатія (НЕ) залишається гострою, актуальною та невирішеною проблемою у практиці педіатрії та неонатальної інтенсивної терапії, як в Україні, так і в усьому світі. Неонатальна енцефалопатія є одним з частих захворювань періоду новонародженості, у всьому світі захворюваність становить понад 1 млн новонароджених і коливається від 1 до 8 на 1000 живонароджених у розвинених країнах і досягає 26 на 1000 живонароджених у слаборозвинених регіонах. Близько чверті цих новонароджених гине, у чверті відзначаються помірні чи тяжкі порушення функції центральної нервової системи, у п'ятій частини ці порушення мають легкий характер. Для неонатальної енцефалопатії характерна зміна свідомості, тонуусу і рефлексів. У той же час характерною є наявність системного запалення та поліорганного ураження. Вибір лікувальних заходів визначається удосконаленням знань патогенезу ураження клітин головного мозку, включно з окислювальним стресом, ейксатокчисністю і запаленням, які призводять до їх гибелі протягом годин або тижнів після народження [1-3].

Запалення та гіпоксія-ішемія відіграють найважливішу, ключову роль при неонатальній енцефалопатії. Стійка запальна реакція у новонароджених з неонатальною енцефалопатією відзначається протягом першого тижня життя, корелюючи з тяжкістю ураження головного мозку. У той же час запальний процес може зберігатися тижнями, місяцями і навіть роками, що пояснюється третинними механізмами ушкодження, включаючи запалення та епігенетичні зміни, зниження пластичності та зменшення кількості нейронів. Цитокіни відіграють ключову роль у реалізації запалення та пошкодження клітин головного мозку через надмірну активацію запальних клітин вродженої імунної відповіді, зокрема нейтрофілів, макрофагів та мікроглії. Активація мікроглії є початковим етапом запальних реакцій центральної нервової системи різні подразники, включаючи інсульт. Далі слідує інфільтрація циркулюючих моноцитів, нейтрофілів і Т-клітин, що посилює запальну реакцію у стимульованому мозку. Таким чином, цитокіни можуть бути

біомаркерами тяжкості та наслідків неонатальної енцефалопатії. Чутливим маркером системних запальних реакцій є С-реактивний білок (СРБ). Це один із гострофазових протеїнів, який виділяється печінкою за нормальних умов у низькому рівні, оскільки його концентрація підвищується у відповідь на запалення. В цей же час його підвищення разом зі зміною рівнів цитокінів, можуть бути предикторами подальшого пошкодження головного мозку [4-8].

Мікробіом кишечника відіграє найважливішу роль у формуванні місцевої та системної імунної відповіді та запальної реакції, як у дорослого, так і у дитини. Період новонародженості є ключовим моментом розвитку мікробіому. При народженні кишечник стерильний, його заселення відбувається під впливом низки факторів, серед основних виділяються особливості пологів, вигодовування, стану довкілля, наявності захворювань. Цей процес супроводжується формуванням запальних реакцій, що відображають вищі значення фекального кальпротектину, як маркера локального запального процесу. Гіпоксія-ішемія та неонатальна енцефалопатія, що розвивається, спричиняють зміни функціонального статусу кишечника, зміни якості та кількості годування дитини, що призводить до порушення становлення мікробіому та зміни рівня запального процесу. Це відбувається не лише на локальному, а й на системному рівні [9-17].

Лікування неонатальної енцефалопатії представляє складне завдання, з врахуванням значної ролі запалення має сенс шукати нові напрями в терапії та в засобах, що впливають на характер та вираженість запальних реакцій. Наразі стандартом лікування НЕ є гіпотермія, проте це не виключає пошуку засобів, які можна використовувати пізніше та протягом більш тривалого періоду. Одним з таких напрямків може бути призначення засобів, що впливають на стан мікробіому кишечника новонародженого, маючи на увазі вплив останнього на рівень не тільки локальної, а й системної запальної відповіді в рамках осі «головний мозок-кишечник» [3, 10, 11, 13].

Зв'язок проблеми з науковими програмами, планами, темами.

Робота є фрагментом наукових досліджень Сумського державного університету та складовою частиною науково-дослідної теми кафедри педіатрії

«Інфекційні та соматичні захворювання у дітей: особливості перебігу на сучасному етапі та шляхи удосконалення їх лікування» (№ 0120U102150).

Мета дослідження

Удосконалення діагностики і контролю терапії новонароджених з неонатальної енцефалопатією на підставі дослідження особливостей системної та локальної запальної відповіді.

Для досягнення поставленої мети слід вирішити наступні завдання дослідження:

1. Охарактеризувати клініко-анамнестичні дані неонатальної енцефалопатії у новонароджених різного ступеню тяжкості, встановити фактори ризику розвитку неонатальної енцефалопатії.

2. Окреслити особливості становлення мікробіому і локальної запальної відповіді кишечника у здорових новонароджених.

3. Визначити особливості становлення мікробіому та локальної і системної запальної відповіді кишечника у новонароджених з неонатальною енцефалопатією середнього ступеню.

4. Встановити особливості становлення мікробіому та локальної і системної запальної відповіді кишечника у новонароджених з неонатальною енцефалопатією тяжкого ступеню.

5. Встановити взаємозалежність значень системної і локальної відповіді та показників мікробіому.

6. Оцінити вплив біопрепарату на стан системи мікробіом-локальне-системне запалення у новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

7. Розробити спосіб оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією для оцінки ступеню його тяжкості і оцінки ефективності призначеної терапії.

Запропоновано вирішення поставлених завдань за допомогою обстеження дітей хворих на неонатальну енцефалопатію на базі Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня» (КНП СОР «ОДКЛ») та Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної

медико-санітарної допомоги № 1» Сумської міської ради (КНП «ЦПМСД № 1» СМР).

Об'єкт дослідження

Новонароджені діти з неонатальною енцефалопатією

Предмет дослідження

Зміна складу кишкового мікробіому, локальна запальна відповідь кишечнику, системна запальна відповідь кишечнику.

Методи дослідження

Клініко-анамнестичні (збір акушерсько-гінекологічного анамнезу, скарг, анамнезу життя і хвороби новонародженого), лабораторні (аналізи калу – визначення складу мікробіому кишечника та рівня фекального кальпротектину; аналізи крові – визначення рівня С-реактивного білку, показників цитокінів – інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-10) та методів статистичної обробки.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено комплексне дослідження новонароджених з неонатальною енцефалопатією для визначення показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому в динаміці неонатального і постнатального періоду.

Удосконалені знання відносно нормативних значень показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому в неонатальному і постнатальному періоді.

Визначені фактори ризику розвитку неонатальної енцефалопатії з урахуванням дії сучасних аспектів впливу та їх взаємозв'язків.

Удосконалені знання щодо особливостей розвитку і характеристик значень локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією різного ступеню тяжкості.

Оптимізовано підхід щодо комплексної терапії новонароджених з неонатальною енцефалопатією. Вперше показано можливість позитивного впливу лікування пробіотичним препаратом на склад кишкового мікробіому та значень локальної і системної запальної відповіді.

Практичне значення отриманих результатів

1. підвищення обізнаності спеціалістів щодо особливостей клінічного перебігу неонатальної енцефалопатії у новонароджених дітей у поєднанні з виниклою локальною та системною запальною відповіддю на тлі порушень кишкового мікробіому;

2. визначення у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому для кращої оцінки їхнього стану;

3. впровадження в практику математичної прогностичної моделі розрахунку для точної оцінки рівня запального процесу у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією з метою своєчасної корекції наслідків;

4. оптимізовано підходи щодо особливостей комплексної терапії новонароджених з неонатальною енцефалопатією, обґрунтовано ефективність та кращий профіль безпеки застосування пробіотику порівняно із препаратами попередніх поколінь, враховуючи несприятливі наслідки у новонароджених з неонатальною енцефалопатією та покращення результатів неонатальної інтенсивної терапії. Доцільно включення до терапії новонароджених із помірною та важкою стадією неонатальної енцефалопатії, які відповідають критеріям профілактичного введення досліджуваного пробіотичного препарату, до складу якого входить 1000000000 колонієутворюючих одиниць *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, по 1 пакету 1 раз на добу внутрішньо під час прийому їжі у вигляді розчину (для розчинення використано грудне молоко або кип'ячену воду кімнатної температури 20-25 °C), курсом 4 тижні, для покращення клінічного стану пацієнтів;

5. результати досліджень впроваджено у практичну діяльність КНП Сумської обласної клінічної дитячої лікарні СОР, КНП «Сумського обласного клінічного перинатального центру» СОР, КНП "Клінічного перинатального центру Пресвятої Діви Марії" СМР.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням і має практичне значення. Виконана на кафедрі педіатрії ННМІ СумДУ та КНП СОР «ОДКЛ».

Автор самостійно здійснила пошук наукової інформації та патентних досліджень, проаналізувала та узагальнила літературні дані за тематикою роботи. Спільно з науковим керівником сформульовано тему, мету та завдання дослідження, погоджено дизайн. Здобувач особисто здійснювала відбір та розподіл пацієнтів у основну групу та порівняння, проведення клініко-діагностичних обстежень та аналізування результатів. Дисертант самостійно забезпечила організацію та проведення клінічного обстеження, спеціальних лабораторних досліджень: кал для визначення складу кишкового мікробіому культуральним методом та концентрації фекального кальпротектину методом ІФА; аналізи крові для визначення концентрацій гострофазового протеїну С-реактивного білку, цитокінів інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-10 методом ІФА. За безпосередньої участі здобувача проведено забір біологічного матеріалу для лабораторних досліджень у Центру колективного користування науковим обладнанням ННМІ СумДУ та КНП СОР «ОДКЛ». Автором особисто виконано формування бази даних та статистичну обробку матеріалу, узагальнення отриманих результатів досліджень та написання всіх розділів дисертаційної роботи. Спільно з науковим керівником сформульовано висновки дослідження та практичні рекомендації. Пріоритетний характер мають основні публікації за темою дисертації. Оpubліковані статті та тези є оригінальними та містять основні результати дисертаційної роботи.

Апробація матеріалів дисертації

Результати та основні положення дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: VI науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (м. Харків, 2021); 90-ї науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 2021); XV конгрес педіатрів України (м. Київ, 2021); XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2021); . Науково-практична онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та

підлітків» присвяченої 100-річному ювілею ДУ «ІОЗДП НАМН» (м. Харків, 2022); XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2022); Multidisciplinary conference for young researchers sustainable development in wartime Ukraine and the world. (Prague, Czech Republic, 2022); VIII щорічна науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю. (м. Харків, 2023); «Research Twinning Symposium». (Liverpool, United Kingdom, 2023); Науково-практична онлайн-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю Національної академії медичних наук України «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків». (м. Харків, 2023); II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки» (м. Харків, 2023); IX щорічна науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії». (м. Харків, 2024); IV International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists «Biomedical Perspectives» (Sumy, 2024).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 4 статті у наукових спеціалізованих виданнях (2 з них включено до наукометричної бази “SCOPUS” (Україна), 2 у фахових [журналах України), 15 тез у матеріалах доповідей науково-практичних конференцій та конгресів з міжнародною участю, а також отримано авторське право на науковий твір в Державному підприємстві «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент).

Наукові роботи опубліковані у співавторстві із Поповим С.В., Тьорнер М., Сміяном О.І., Васильєвою О.Г.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та дослідники, з якими було проведено дослідження спільно. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить основний творчий доробок та фактичний матеріал.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації:

Попов С.В. – Стан органного кровообігу у новонароджених з гіпоксично – ішемічною енцефалопатією, Київ, 2005.

Тьорнер М. – Побічні реакції на ліки у госпіталізованих дітей, Манчестер, 2004.

Сміян О.І. — Ендокринні і морфофункціональні механізми адаптації недоношених новонароджених з внутрішньоутробною затримкою росту в ранньому неонатальному періоді, Київ, 1996.

Васильєва О.Г. — Клініко–патогенетичне обґрунтування модифікованого режиму корекції змін мікробіоценозу кишечника при негоспітальних пневмоніях у дітей раннього віку, Тернопіль, 2011.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота виконана на 169 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (165 посилань) обсягом 20 сторінок, та трьох додатків, що займають 9 сторінок, а також включає 40 таблиць та 20 рисунків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ ТА ЛОКАЛЬНОЇ І СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Особливості кишкового мікробіому новонародженого та фактори, що впливають на його формування.

Мікробіота людини є складним організмом, що складається з 100 трильйонів мікробних клітин і вірусів [18]. Людське тіло є господарем для мільйонів мікроорганізмів, які живуть на поверхні тіла і всередині, та функціонують у синергії з нашими власними клітинами, впливаючи на здоров'я протягом усього життя — і, можливо, через покоління. Ці мікроорганізми називаються «мікробіотою», здійснюють свою діяльність, впливаючи на імунологічні, ендокринні та нервові шляхи. Незважаючи на те, що на шкірі, в ротовій порожнині та сечостатевому тракті живе велика різноманітність мікроорганізмів, в кишечнику є найбільш різноманітні та численні представники, а їхні функції вивчені найкраще [19]. Щоб підкреслити вражаючий функціональний потенціал мікробіоти, мікробіом складається з більше ніж 3 мільйони генів [18]. Хоча терміни «мікробіота» та «мікробіом» є описовими для мікробного складу та геному відповідно, вони використовуються як синоніми в цій галузі досліджень [20].

Люди надзвичайно різняться за таксономічним складом своєї мікробіоти, і навіть у однієї людини з часом може відрізнятись її попередній мікробний склад. В кишковій екосистемі ступінь різноманітності заселення є одним із фізіологічних показників [21]. Людство співіснує з мікрорганізмами навколо та всередині свого тіла з покоління в покоління [22]. Через процес природного відбору мутації призводять до еволюційної адаптації умов навколишнього оточення та підвищення пристосованості до цих середовищ [21]. Імунна система людини обмежує мікробіоту природними нішами в організмі: епітеліями, що покривають тіло (шкіра

та слизові оболонки) та кишечником, через який проходять речовини із зовнього середовища (їжа). Дослідження показують, що кишкова мікробіота впливає на різноманітні фізіологічні процеси, починаючи від ожиріння, закінчуючи енергетичним обміном, контролем артеріального тиску, рівнем глюкози, згортання крові та навіть поведінкою. У кожному випадку існують механічні зв'язки між кишковими мікроорганізмами, метаболітами, які вони генерують, рецепторами господаря, а також фенотипічними змінами [21]. Наприклад, вроджена та адаптивна гілки імунної системи активно беруть участь у сприянні запальної відповіді. Тож для мікробіому було запропоновано критичне вікно розвитку раннього віку. Транзиторний мікробний дисбактеріоз протягом цього періоду часу можливо пов'язаний з довгостроковими порушеннями імунного статусу та здоров'я [23].

Дослідження показують, що рання модель мікробної колонізації кишечника немовлят має вирішальне значення для правильного розвитку шлунково-кишкового тракту людини [12]. Протягом першого року життя немовляти неонатальний мікробіом дозріває і розвивається в більш складний, різноманітність якого відображає шлунково-кишковий тракт дорослої людини. Додаткові фактори, які можуть вплинути на цей проміжок часу, включають патологічні стани, лікування антибіотиками, контакти з членами родини або домашніми тваринами [24, 25] Після введення твердої їжі відбувається тривалий зсув у мікробному складі кишечника [20]. Дослідники припускають, що педіатричний мікробіом досягає відносно стабільної форми, схожої на дорослу, протягом перших 3 років життя [26, 27]. Інші дослідження продемонстрували продовження розвитку кишкового мікробіому в дитинстві аж до підліткового віку [28].

Фактори, що впливають на формування кишкового мікробіому новонародженого.

Вагітність і пологи. Ключовим фактором, що впливає на зміни в мікробіомі немовляти, є спосіб пологів при народженні [29]. Пологи та народження є першим серйозним впливом складної мікробіоти та первинним механізмом передачі мікробіоти між поколіннями у ссавців. Розрив хоріоамніотичної оболонки дає

можливість контакту дитини з материнськими вагінальними та промежинними фекальними мікробами [21]. Немовлята народжені природним чином, покритіпологовими виділеннями через шкіру та слизові оболонки отримують материнські мікроорганізми [30], що підтверджується дослідженнями ДНК та бактеріальним вмістом меконіуму [31]. Таким чином, новонароджені успадковують первинну мікробіоту від наших матерів, бабусь і далі по материнській лінії, з вертикальною передачею мікроорганізмів, які поширюються до більш ранніх предків [32]. Примітно, що спосіб пологів впливає на стан здоров'я протягом дорослого віку, тоді як вплив на склад кишкової мікробіоти зменшується після перших років життя, підкреслює важливість ранньої кишкової мікробіоти в дозріванні та розвитку імунної системи господаря [24]. Крім того, у тих випадках, коли новонароджені відокремлені від своїх матерів після народження протягом тривалого періоду часу, вони також можуть втратити можливість заселення мікробіомом материнської шкіри [19].

Вплив дієти під час вагітності. Останні дослідження використовуються для підтвердження значної ролі дієти під час вагітності у формуванні мікробіому дитини [20]. Стійкі зміни мікробіоти новонароджених були пов'язані з материнською дієтою з високим вмістом жирів під час вагітності [33]. Деякі вчені повідомляють, що кишковий мікробіом відрізнявся за складом залежно від набору ваги вагітними [19]. Нещодавні дослідження виявили, що мікробіом грудного молока варіюється залежно від ІМТ матері. Матері, що страждають ожирінням, у складі свого мікробіому мають більшу кількість стафілококів і лактобактерій, і меншу кількість біфідобактерій, у порівнянні з матерями з нормальним ІМТ [11].

Гестаційний вік. Є ще одним важливим фактором у створенні мікробіоти кишечника немовляти. Гестаційний вік мав значний вплив на бета-різноманітність кишкової мікробіоти, а діти, народжені з більшим гестаційним віком, мали більш високу альфа-різноманітність [34]. Кілька досліджень повідомляють про відмінності в мікробіоті калових мас недоношених та доношених новонароджених. Більш важка недоношеність корелювала зі збільшенням виявлення мікробіоти в меконії, яка присутня в навколоплідних водах і багата прозапальними цитокінами

[35]. Дуже недоношені немовлята - унікальна популяція, оскільки вони є "новими" з еволюційної точки зору, зазнають підвищеного впливу інвазивних процедур, флори навколишнього середовища у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, ліків, що змінюють рН кишкового середовища, а також мають зменшений вплив мікробного середовища матері та житла, і мають незрілу вроджену та адаптивну імунну систему [9]. Недоношені діти, швидше за все, з'явилися на світ шляхом стріких вагінальних пологів або кесарського розтину. Обидва ці способи пологів зменшують вплив кишкової та вагінальної флори матері. Крім того, передчасні пологи пов'язані з кількома запальними факторами: захворюваннями матері, інфекціями, курінням і стресом під час вагітності [36]. Мікробіом кишечника відіграє ключову роль у регулюванні збору енергії з поживних речовин, сигналізації гормону росту та запобіганні колонізації патогенів. Було припущено, що порушення розвитку кишкової мікробіоти, особливо протягом перших двох років життя, може вплинути на траєкторії росту. Деякі із запропонованих механізмів того, як мікробіом кишечника впливає на вагу, включають збільшення надходження енергії з їжі, сприяння відкладенню жиру, модифікацію рухової активності та активацію системного запалення [37-40]. Також інші дослідження ролі мікробіому та збільшення ваги і параметрів росту проводились у недоношених дітей. Дослідження показали, що мікробіом недоношених немовлят впливає як на збільшення ваги, так і на зріст. Немовлята з покращеним показником зросту мають підвищену мінливість бета-різноманіття та меншу зрілість мікробіому [41]. Недоношені новонароджені демонструють сповільнену колонізацію кишківника комменсальними анаеробними мікробами, такими як *Bifidobacterium* або *Bacteroides*, де натомість їх фекалії містять значно насичені *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* та інших умовно-патогенних мікроорганізмів, ніж випорожнення доношених новонароджених [42, 43]. Грампозитивні бактерії – стафілококи, ентерококи і клостридії, домінують у кишкковій мікробіоті дуже недоношених дітей протягом першого місяця життя, тоді як грамнегативні мікроорганізми – *Enterobacteriaceae* і *Veillonella*, можуть бути зменшеними [44]. У доношених передчасно народжених немовлят переважають

Enterobacter, Staphylococcus і Enterococcus [45], на відміну від Bacteroides, Bifidobacterium, Parabacteroides і Escherichia [26].

Незважаючи на те, що гестаційний вік вважається є одним із важливих факторів передчасного формування кишкової мікробіоти, спостерігається величезна міжіндивідуальна варіабельність. Важливо підкреслити, що мікробіота недоношених немовлят є більш нестабільною, ніж у доношених, і вважається, що вона пов'язана із затримкою встановлення мікробіоти дорослого типу [37]. Дійсно, взаємодія між зміненою мікробіотою недоношених новонароджених та їхньою незрілою імунною системою може викликати запальні реакції та сприяти розвитку інфекційних захворювань [46, 47].

Вигодовування новонародженого. Американська академія педіатрії рекомендує вживання грудного молока новонародженими та практикування грудного вигодовування порівняно з штучним вигодовуванням [48]. Грудне вигодовування закладає мікробіом кишечника немовляти через контакт з мікробами материнської ареоли та грудного молока [49]. Автори також повідомляють про дозозалежний зв'язок між мікробіомним складом кишківника немовляти та часткою щоденного годування груддю [50]. Грудне молоко містить материнські антитіла для захисту новонародженого і знижує ризик інфекційних захворювань і смертність новонароджених. Дослідники повідомляють, що споживання грудного молока змінює мікробіом кишечника немовляти [51]. Саме грудне молоко містить власний унікальний мікробіом, який може впливати на бактеріальні спільноти кишечника новонародженого. Крім того, грудне молоко містить жирні кислоти, вітаміни, мінерали та IgA, які можуть допомагати в колонізації та розвитку кишкового мікробіому новонароджених [52]. Також цікаво, що молозиво має найбільшу бактеріальну різноманітність, яка зменшується в міру того, як дозріває грудне молоко [49]. Олігосахариди грудного молока забезпечують численні переваги для здоров'я новонароджених наприклад, посилення росту *Bifidobacterium longum*, який є коменсальною бактерією організму і запобігає розмноженню патогенних бактерій у кишечнику новонародженого [53]. Загалом мікробіота грудного молока покращує стан новонароджених, імунітет, функцію

кишкового бар'єру і обмін поживних речовин [11]. Завдяки грудному вигодовуванню мікробіом кишківника людини продовжує розвиватися, поки дитина не досягне 2–3 років, після чого його склад стабілізується [27].

Існує чітка різниця за складом між немовлятами, які перебувають на грудному вигодовуванні, і малюками, які отримують суміш, причому у тих, які вживають грудне молоко, міститься більша частка *Bifidobacteria* та *Lactobacillus spp.*, а ті, що на штучному вигодовуванні мають більшу поширеність клостридій і протеобактерій [54, 55]. Немовлята, які перебувають на штучному вигодовуванні, можуть мати більш швидке дозрівання мікробіому подібного до дорослого, маючи у складі мікробіому більше мікроорганізмів, пов'язаних із запаленням [56]. Крім того, немовлята, які вживають суміш, демонструють зниження бактеріальної різноманітності навіть після першого року життя [54]. Припинення грудного вигодовування викликає помітні зміни. Мікробіом однорічної дитини, яка припиняє грудне вигодовування, еволюціонує до більш схожого на дорослий і складається з мікроорганізмів, які розщеплюють харчові волокна та виробляють коротколанцюгові жирні кислоти [26].

Вплив антибіотикотерапії. До - та післяпологовий курси антибіотиків можуть впливати на дитячий мікробіом в ранньому віці. Пренатальна дія антибіотиків змінює різноманітність як неонатальних [57], так і материнських [58] мікробіот. Кишковий мікробіом немовлят народжених від матерів, які отримували ампіцилін перед пологами, демонструє значне зниження *Bifidobacterium* до сьомого дня життя, що підкреслює модулюючі ефекти антибіотикотерапії під час пологів [59]. Подібним чином профілактичне лікування антибіотиками у недоношених немовлят зазвичай практикується, як запобіжний захід від колонізації патогенними мікроорганізмами цієї вразливої групи. Отже, це втручання зменшує різноманітність кишкової флори [60] і затримує колонізацію коменсальної флори [61]. Зв'язок між застосуванням антибіотиків і кишковими інфекціями, на які хворі недоношені немовлята, є важливим фактором для раннього лікування недоношених немовлят [19]. Післяпологові курси антибіотиків, призначені новонародженим в перші 3-9 місяців життя, змінюють кількість специфічних

таксонів кишкових бактерій. Крім того, застосування антибіотиків у перші 6-12 місяців життя було пов'язано зі зниженим дозріванням мікробіоти немовлят [54]. Повторні порушення кишкової флори можуть посилити можливості для зараження патогенними й стійкими до антибіотиків бактеріями, та можливим хронічним порушенням мікробного різноманіття, що можливо призведе до патологічних станів у майбутньому [19].

У новонароджених з неонатальною енцефалопатією відзначалось порушення складу кишкового мікробіому. Внаслідок перенесеної гіпоксії-ішемії у дітей може виникати запальна реакція, яка впливає на заселення і формування первинної мікрофлори кишечника. Дослідниками було виявлено, що такі порушення зустрічає рідше у здорових новонароджених, та більш частіше у дітей, які страждали від гіпоксії-ішемії. Такі зміни могли бути пов'язані із можливим гіпоксичним пошкодженням кишечника немовлят, колонізацією лікарняними штамами мікроорганізмів та вживанням медикаментів. У дітей з неонатальною енцефалопатією відмічалось зміни у кількостях, як біфідобактерій та лактобактерій, так і умовно-патогенних мікроорганізмів і кишкової палички [62].

1.2 Теорія «вісь головний мозок-кишечник» та її роль у розвитку запальної імунної відповіді кишечника

В перші роки життя відбуваються швидкі зміни, як у складі кишкового мікробіому, так і в розвитку нервової системи дитини. Як наслідок, мікробіом все більше стає центром клінічних і доклінічних досліджень нейрокогнітивного та емоційного розвитку. Тому все більше доказів свідчить про те, що мікробіом кишечника впливає на низку показників розвитку новонароджених дітей [63]. Вісь мозок-кишечник є складною взаємодією між ЦНС, нейроендокринною та нейроімунною системами, симпатичними та парасимпатичними відділами вегетативної нервової системи та мікробіомом [64]. Комунікація по цій осі є двонаправленою: сигнали мозку впливають на моторику, сенсорні та секреторні

функції шлунково-кишкового тракту, а одночасна вісцеральна передача сигналів із ШКТ впливає на функцію мозку [65].

Мікроглія є невід'ємною частиною нейророзвитку, як пренатально і постнатально, так і в підлітковому віці. Ця структура є резидентними макрофагами ЦНС та відіграє важливу роль у вродженому імунитеті та нейрозахисті, також може викликати нейрозапалення, узгоджене із системним запаленням [66]. Нейророзвиток прогресує з розвитком мікробіому. У той час як міграція нейронів і нейрогенез відбуваються під час внутрішньоутробного розвитку, гліогенез, синаптогенез, мієлінізація і синаптичне обрізання тривають протягом усього дитинства і в молодому віці [67]. Цей безперервний розвиток нейронів протягом дитинства дозволяє різним факторам впливати на траєкторію розвитку, включаючи кишкову мікробіоту. Кишкоий дисбактеріоз може призвести до зміни профілів метаболітів, впливаючи на імунну функцію мозку і запалення [68].

Деякі дослідження продемонстрували, що високі рівні глюкокортикоїдів негативно впливають на структуру та функції мозку в ділянках, які мають відношення до когнітивного та емоційного розвитку [69]. Одним із значною мірою невивчених факторів впливу на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову вісь та мікробіом немовляти є пренатальний стрес матері. Дослідження на тваринах [70] і новіші дослідження на людях [71] показали позитивний зв'язок між материнським рівнем стресу та кількістю патогенних штамів *Escherichia* та *Enterobacter*, а також зворотний зв'язок із рівнями корисних бактерій *Lactobacillus* та *Bifidobacteria* у дитячому кишковому мікробіомі. Ці викликані стресом зміни в мікробному складі кишечника значною мірою пов'язані зі збільшенням виробництва прозапальних цитокінів, таких як IL-6 [71]. Інші дослідження з новонародженими дітьми показали, що склад мікробіому впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову вісь, діючи на секрецію кортизолу та нормальний розвиток реакції на стрес [72], встановлюючи небезпечний цикл позитивного зворотного зв'язку між хронічним стресом, мікробіомом і системним запаленням.

Третій шлях, за допомогою якого мікробіом кишечника і мозок пов'язані, проходить через аферентні та еферентні волокна блукаючого нерва. Вагус іннервує та регулює кишечник, підтримує системний гомеостаз, сприяє протизапальній активності та безпосередньо впливає на ЦНС та поведінку, через взаємодію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовою віссю та медіаторами запалення [71]. Таким чином, мікробіом кишечника відіграє важливу роль у ключових системах, здатних впливати на розвиток ЦНС. Тому, вісь головний мозок-кишечник є новою гілкою у патогенезі нейрозапалення та являється перспективною віхою у подальших дослідженнях.

1.3 Роль фекального кальпротектину, як індикатора локальної запальної відповіді у новонароджених.

Фекальний кальпротектин - це протимікробний білок, який в основному секретується нейтрофілами. Він конкурує з бактеріями за цинк, таким чином нейтралізує мікроорганізми. Однак це не єдиний внесок, який він має в антимікробній активності. [73, 74]. ФК зв'язує кальцій і цинк, складається з білків S100A8 і S100A9, які також називають кальгрануліном і виявляється в цитоплазмі клітин - гранулоцитів та макрофагів [75, 76]. Фекальний кальпротектин має антибактеріальну дію, індукує апоптоз і хемотаксис, і секретується епітеліальними клітинами після виявлення цитокінів або бактеріальних продуктів [77, 78]. Це важливий білок у гострій фазі запалення [75]. ФК присутній у калі завдяки міграції нейтрофілів з клітин кишечника, в присутності збудника, який викликає запалення. Ця молекула стійка до кишкових протеаз, а також до виділень підшлункової залози, що робить її стабільною у фекаліях до одного тижня, полегшуючи транспортування зразків до лабораторії для аналізу [75, 79]. ФК широко використовується, як біомаркер при запальних захворюваннях кишечника, таких як хвороба Крона і синдром подразненого кишечника. Основним методом виявлення фекального кальпротектину є твердофазний імуноферментний аналіз [75]. Проте вимірювання цього показнику можна проводити як якісно, так і кількісно. Відповідно, у якісному

вимірюванні моноклональні антитіла використовуються для виявлення фекального кальпротектину, а позитивні результати характеризуються появою кольорових ліній на тест-касеті. Однак у якісному дослідженні повідомляють лише про позитивні або негативні результати, і, незважаючи на 93% чутливості, специфічність тесту в оцінці активності захворювання становила лише 50%. Здається, що основне застосування цього тесту полягає в тому, щоб швидко відрізнити здорових людей від пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника; однак деякі дослідження показали, що і в цьому випадку це недостатньо точно [80]. Тим не менш, було повідомлено про значну відповідність між результатами домашніх тестів і результатами лабораторних вимірювань фекального кальпротектину. Примітно, що узгодження між результатами становили 80% і 92% залежно від вибраних порогових показників [81].

Рівні фекального кальпротектину виявляються вищими у здорових немовлят і дітей віком до чотирьох років, ніж у дорослих [73]. Крім того, високі рівні S100A8 і S100A9 містяться в грудному молоці, що вказує на роль ФК у формуванні імунної системи новонароджених. Рівні S100A8 і S100A9 регулюють програмування кишкового імунітету, а високі рівні ФК у фекаліях пов'язані з колонізацією кишечника сприятливою мікробіотою новонароджених. Як наслідок, концентрації ФК у педіатричних пацієнтів слід інтерпретувати з обережністю [82, 83]. Однак також справжні протизапальні медіатори, такі як IL-10, сприяють експресії S100A9 у міелоїдних клітинах. Крім того, еозинофіли можуть бути джерелом ФК під час пошкодження кишечника та запалення у мишей [84]. Недавнє дослідження показало, що концентрація S100A8 і S100A9 у фекаліях фізіологічно вища у здорових доношених новонароджених після вагінальних пологів порівняно з кесаревим розтином. Пов'язаний з пологами стрес був визначений як вирішальний фактор, що призводить до підвищення концентрації ФК після вторинного кесаревого розтину та вагінальних пологів. Вчені продемонстрували, що S100A8 і S100A9 можуть регулювати програмування кишкового імунітету, а високі рівні ФК пов'язані з колонізацією кишечника сприятливою мікробіотою новонароджених [83].

Мікробіота кишечника має важливий вплив на функцію слизової оболонки кишечника господаря. Зв'язок між мікробіомом кишечника та слизовою сприяє дозріванню імунної системи та формує ключовий імунологічний бар'єр для захисту від патогенів. Дисбактеріоз кишкової мікробіоти може бути спричинений локальною запальною реакцією після перенесених патологій [84]. У деяких дослідженнях відмічено вплив неонатальної енцефалопатії на локальну запальну реакцію, що супроводжується підвищеними рівнями ФК у перші тижня життя. Згідно результатів дослідників, у дітей із неонатальною енцефалопатією рівень ФК був більш високим на 2 тижні порівняно із здоровими, проте він поступово знижувався з віком. Тим самим можна зробити висновок, що підвищення величини ФК може відображати незрілість та ішемічне пошкодження слизової оболонки у новонароджених, хворих на неонатальну енцефалопатію. Також зниження ФК з віком немовляти відповідає зміні складу мікрофлори і покращенням функціонуванням кишечника [62].

1.4 Визначення С-реактивного білку у крові, як одного із компонентів системної запальної відповіді.

Вважається, що С-реактивний білок (СРБ) є акредитованим еталоном для виявлення або виключення запалення. Були зроблені численні наукові спроби виявити прямі плейотропні функції цього білку. Різноманітні фізико-хімічні та імунологічні дослідження третинної та четвертинної структури СРБ дійшли висновку, що мікрооточення може змінювати його архітектуру. Раніше, за винятком генетичних варіацій, було виявлено, що СРБ може існувати принаймні в трьох основних різних формах. Мономерна форма СРБ, яку часто називають «модифікованим СРБ», яка складається з унікальної субодиниці; звичайна пентамерна форма; і мультимерна форма, яка складається з десяти або більше субодиниць. Крім того, повідомлялося про деякі інші дисоційовані форми СРБ, такі як димери, тримери, тетрамери та навіть інші неприродні пентамерні конфігурації, які були сформовані через зміни мікрооточення [85-88].

У промоторі було ідентифіковано численні поліморфізми, що зв'язують фактор транскрипції, які призвели до різних базових титрів циркулюючого СРБ та відповідей інших генів, які кодують цитокіни, впливаючи на його синтез, включаючи ІЛ-6, ІЛ-1, і TNF- α . Індукція СРБ у гепатоцитах спочатку регулюється на транскрипційному рівні цитокіном ІЛ-6, і цей ефект може бути посилений ІЛ-1 β . Регуляція кожного гена гострої фази є унікальною через індуковану цитокінами та детерміновану взаємодію факторів транскрипції з їх промоторами. СРБ переважно синтезується в правій частці печінки, головним чином у відповідь на ІЛ-6 і, меншою мірою, на ІЛ-1 β , ІЛ-17 і TNF- α , а також на сигнали стресу паралельно з судинною стимуляцією, пов'язаною з пошкодження тканин. Рівні ІЛ-6, і ІЛ-1 β контролюють експресію гена СРБ. Спочатку було визначено, що СРБ виробляється виключно печінкою, але в даний час різні наукові докази вказують на деякі інші позапечінкові ділянки виробництва СРБ, включаючи нейрони, жирову тканину, кишечник, ниркові кортикальні каналці та легеневі епітеліальні клітини, коронарні та інші гладком'язові клітини, атеросклеротичні бляшки, клітини Купфера, активні моноцити периферичної крові, макрофаги та лімфоцити [86, 89, 90].

Вважається, що СРБ синтезується як гомопентамерний білок, який може необоротно дисоціювати в місцях запалення. До отримання сигналів стресу, клітини печінки повільно вивільняють базальні титри СРБ, які були попередньо синтезовані та зберігаються у внутрішньоклітинних везикулах, і після синтезу та вивільнення в циркуляцію титри сироваткового СРБ мають тенденцію до значного підвищення через 6–12 годин після початкової стимуляції, та збільшення в 1000 разів або більше відбувається протягом 24–72 годин [91, 92].

СРБ вважається білком вродженої імунної системи, який забезпечує базовий захист, як біомолекула розпізнавання образів, а також, як модулятор захисних реакцій господаря, включаючи тканинні бар'єри, судинну активацію, фагоцитарні реакції та механізми посилення. Такі захисні механізми хазяїна живляться та керують специфічними реакціями набутої імунної системи. Таким чином, СРБ був широко проаналізований, як молекула, що сприяє, як позитивним, так і негативним імунним реакціям у відповідь на виникнення захворювань. Протизапальні

властивості СРБ можуть бути пов'язані з його здатністю підвищувати експресію антагоніста рецептора ІЛ-1 у мононуклеарних клітинах периферичної крові людини. СРБ не тільки може індукувати експресію антагоніста рецептора ІЛ-1 у периферичних мононуклеарних клітинах [86, 92, 93].

Неонатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія може бути спричинена різними перинатальними факторами, що в основному призводить до неонатальної ішемії та гіпоксії ЦНС, зниження або навіть призупинення мозкового кровотоку, а також вторинного гіпоксичного ураження плода або новонародженого [94]. Мікрогліальні клітини функціонують, як ключові захисники від вторгнення патогенів у центральну нервову систему, чия активація, процесами розвитку нервової системи, чи запаленням, призводить до секреції набору цитокінів і хемокинів з результатом впливу на розвиток і пластичність синапсів. Запропонований запальний механізм, за допомогою якого навколишнє середовище впливає на ріст і розвиток, полягає у вивільненні прозапальних цитокінів клітинами вродженого імунітету та подальшому виробництві в печінці СРБ. Виявлені зв'язки між уповільненням росту, дисфункцією кишкової флори та системним і локальним запаленням дали нове розуміння потенційно спільної етіології росту та нервового розвитку. Субклінічний стан дисфункції кишкової флори впливає на структуру та функцію тонкої кишки та, можливо, є результатом впливу системного запального процесу [95, 96].

1.5 Значимість діагностики рівнів інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-10 для визначення стану системної запальної відповіді.

Цитокіни – це білки з низькою молекулярною масою, які виробляються та секретуються в ЦНС астроцитами та мікроглією, а також макрофагами, моноцитами, фібробластами та ендотеліальними клітинами. Патогенез ішемічних уражень головного мозку зумовлений участю запального каскаду, що виникає внаслідок надходження поліморфноядерних лейкоцитів, моноцитів, а також активації мікроглії. Прозапальні цитокіни, зокрема TNF- α та ІЛ-1 β , можуть

спричинити ураження мозку за допомогою кількох різних механізмів, оскільки вони мають пряму нейротоксичність шляхом інгібування попередників олігодендроцитів і стимуляції апоптозу з подальшою вакуолярною дегенерацією мієліну. Цитокіни можуть мати ефективні вазомоторні та вазооклюзійні результати, і їх токсичність може бути опосередкована змінами в транспортуванні глутамату, посилюючи опосередкований окислювальний стрес. І навпаки, протизапальний цитокін ІЛ-10 пригнічує ці ефекти через непряме обмеження синтезу прозапальних цитокінів. Функціональні варіанти генів цитокінів, які призводять до зміни виробництва прозапальних цитокінів (TNF- α та ІЛ-1 β) або протизапальних (ІЛ-10), можуть змінювати процес захворювання. Оскільки експресія TNF- α та ІЛ-1 β критично пов'язана з патогенезом пошкодження мозку, як у недоношених, так і у доношених немовлят. Експериментальні та клінічні дані, які вказують на те, що ІЛ-1 β є одним із ключових медіаторів гіпоксично-ішемічного ураження мозку. Також алель ІЛ-1 β -511Т асоціюється з підвищеним ризиком або прогресуванням захворювання при деяких запальних станах. [97, 98].

Неонатальна енцефалопатія є важливою причиною неонатальної смерті та інвалідності. Запалення в поєднанні з гіпоксією-ішемією (ГІ) відіграє важливу патофізіологічну роль у НЕ. Процеси пошкодження можуть тривати протягом місяців і років, включаючи запальні та епігенетичні зміни. Немовлята з важкою формою НЕ можуть мати запальну реакцію протягом перших тижнів життя, що корелює зі ступенем ураження головного мозку. Експресія прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-1 β , була продемонстрована після перинатального пошкодження мозку, як на експериментальних моделях, так і у новонароджених малюків. Нейрозапалення та нейродегенерація часто є результатом аномального відкладення агрегованих білків хазяїна, включаючи амілоїд- β , α -синуклеїн та пріони, які можуть активувати інфламмасоми. Також додаткові типи клітин-резидентів ЦНС, включаючи астроцити, нейрони та інфільтровані мієлоїдні клітини, експресують і активують запалення. Прозапальні цитокіни активують цитотоксичні Т-клітини та природні клітини-кілери, які посилюють пошкодження клітин і тканин. Це призводить до проліферації, диференціації та загибелі клітин, можливо

викликаючи пошкодження білої речовини та довгострокові неврологічні наслідки [99-101].

Ген IL-1 β розташований у кластері IL-1 на хромосомі 2q. Показники IL-1 β регулюються на рівні транскрипції. IL-1 β вважається ключовим медіатором при гіпоксично-ішемічному пошкодженні мозку. IL-1 β і TNF- α стимулюють вироблення інших цитокінів, молекул ендотеліальної адгезії та оксиду азоту в центральній нервовій системі [95, 100]. IL-1 α та IL-1 β є членами-засновниками сімейства IL-1, яке на даний момент складається з одинадцяти представників. Слід зазначити, що всі члени родини IL-1 експресуються як зимогени, і більшість потребує протеасомного розщеплення для отримання біологічно активних зрілих форм. З них про-IL-1 β і про-IL-18 є унікальними, оскільки вони розщеплюються активованими інфламмасомами. Ці мультибілкові комплекси збираються у відповідь на екзогенні та ендогенні сигнали небезпеки та індують активацію каспаз, які генерують біоактивні IL-1 β та IL-18. IL-1 β . Вони швидко генерується та вивільняється численними різними імунними та неімунними типами клітин у відповідь на запальні сигнали. На відміну від цього, IL-1 α досить конститутивно експресується в багатьох неімунних типах клітин, але в основному залишається в цитозолі або прив'язаний до клітинної поверхні, вивільняючись у разі клітинного некрозу. IL-1 β діє, як підсилювач імунних реакцій. Протягом досить тривалого часу IL-1 був широко визнаний необхідним для ефективної ініціації вроджених і формування адаптивних імунних відповідей для вирішення гострих запальних реакцій [102-104]. IL-1 β виконує важливі функції в ЦНС, і багато типів клітин у мозку експресують свої споріднені рецептори, які ініціюють запальні сигнальні каскади, сприяючи пошкодженню нейронів і загибелі клітин. Таким чином, підвищені рівні IL-1 β часто спостерігаються при інфекції ЦНС, травмі головного мозку та нейродегенеративних захворюваннях. IL-1 β також важливий для фізіологічних функцій ЦНС і приймає участь у процесах пізнання, навчання та пам'яті [105-107].

Навпаки, протизапальні цитокіни, такі як IL-10, можуть відігравати нейропротекторну роль у ЦНС. IL-10 пригнічує IL-1 β та продукування цитокінів

гліальними клітинами. Величина секреції ІЛ-10 частково генетично визначається кількома поліморфізмами в промоторній області гена ІЛ-10, які розташовані на хромосомі 1q [95, 108]. Запалення має важливе значення для захисту організмів від інфекції та сприяння гомеостазу тканин. Однак надмірна активація імунних клітин може пошкодити тканини і призвести до збою в роботі органів, хронічного запалення та аутоімунних захворювань. ІЛ-10 є важливим протизапальним цитокіном, який відіграє центральну роль у регулюванні та припиненні запальних реакцій. Різноманітні імунні клітини виробляють ІЛ-10 під час запалення, який, у свою чергу, надає потужну протизапальну дію, переважно шляхом пригнічення продукції цитокінів і презентації антигену активованими мієлоїдними клітинами [109-111]. ІЛ-10 регулює ріст і диференціацію клітин, бере участь у запальних та імунних реакціях. Він відіграє важливу роль при аутоімунних і запальних захворюваннях. ІЛ-10 має нейропротекторні властивості, продемонстровані в дослідженнях на тваринах. Кореляція високих рівнів ІЛ-10 з мультиорганною дисфункцією та смертністю була продемонстрована у дітей у педіатричній інтенсивній терапії. У дітей з НЕ спостерігалось підвищення рівня ІЛ-10 порівняно зі здоровими дітьми. Високі рівні ІЛ-10 були пов'язані з тяжкістю НЕ у новонароджених дітей [97, 112]. Недавні відкриття показують метаболічне перепрограмування імунних клітин у відповідь на сигнали навколишнього середовища. Метаболічний профіль макрофагів і дендритних клітин зміщується в бік гліколізу з накопиченням метаболітів, які регулюють експресію генів цитокінів. ІЛ-10 не є винятком, його виробництво регулюється змінами в клітинних метаболічних мережах, а також специфічними метаболітами. Показано, що ліпополісахарид-індукований метаболічний регулятор піруваткінази ізофермент М2 пригнічує клітинне гліколітичне перепрограмування, накопичення сукцинату та продукцію ІЛ-1 β , водночас сприяючи продукції ІЛ-10 макрофагами. Продукція ІЛ-10 дендритними клітинами також модулюється метаболічними шляхами. Бутират, аденозин, АТФ або молочна кислота сприяють виробленню ІЛ-10 дендритними клітинами. Крім того, нещодавнє дослідження показало, що в дендритних клітинах, стимульованих зимозаном, продукція ІЛ-10 залежить від

підтримки потоку пірувату, оскільки він посилює присутність ацетильованих молекул гістону 3, пов'язаних з промотором гена ІЛ-10 [113-118]. Незважаючи на ці важливі протизапальні функції, ІЛ-10 також дуже плейотропний, викликаючи різноманітні та протилежні біологічні ефекти. Зокрема, ІЛ-10 потенціює запальні функції активованих CD8 Т-клітин, посилюючи продукцію прозапального цитокіну ІФН- γ , а також гранзіму В. Дійсно, було виявлено, що введення екзогенного ІЛ-10 підвищує рівень ІФН- γ у сироватці крові людини, можливо, нейтралізуючи його протизапальну дію [119, 120].

Традиційно прозапальні реакції пов'язували з ушкодженням нейронів і протизапальними цитокінами, пов'язаними з усуненням запалення, виживанням і відновленням нейронів. Баланс між прозапальним і протизапальним фенотипом є складним і, ймовірно, ключовим для нейрогенезу та відновлення після неонатальної травми головного мозку. Важливо відзначити, що змінена запальна відповідь у неонатальному періоді може мати довгострокові наслідки [15, 16, 121, 122]. Різноманітні дослідження підтвердили важливість ІЛ-10 та його провідну роль у ішемічному пошкодженні, демонструючи, що збільшення рівнів ІЛ-10 негативно корелювало зі швидкістю апоптозу нейронів. Також було виявлено, що ІЛ-10 пригнічує імунну відповідь і зменшує запальні реакції, а також ушкодження нейронів у кортикальних тканинах. Незважаючи на те, що експресія ІЛ-10 була широко вивчена, глибокий механізм ІЛ-10 при НЕ залишається неясним [122-124].

Тож системне запалення потрібно краще аналізувати паралельно з дієтою, мікробіотою кишечника та імунною системою, які відіграють складну роль у патофізіології більшості захворювань, включаючи неонатальну енцефалопатію.

1.6 Особливості лікування неонатальної енцефалопатії.

Неонатальна енцефалопатія новонароджених є важливою причиною смертності та захворюваності у неонатальному періоді. У патогенезі неонатальної енцефалопатії відіграє роль церебральна ішемія, під час якої виникає запальна реакція, як у головному мозку, так і в системному кровообігу. При ураженні

центральної нервової системи починає вироблятися збільшена кількість цитокінів, активуються лейкоцити і мігрують в пошкоджений мозок, що викликає імунну реакцію та активує фагоцитоз. Збільшення циркулюючих прозапальних цитокінів може активувати мікроглію та астроцити. Неонатальна енцефалопатія пов'язана з несприятливими результатами, включаючи церебральний параліч, когнітивну дисфункцію, епілепсію та інші стани, які викинають у більш старшому віці. Неврологічні порушення мають каскадний вплив всередині суспільства через потребу у частому використанні медичної допомоги і спеціальних послуг, збільшення економічних витрат [125, 126]. Дослідниками було досліджено декілька втручань для лікування неонатальної енцефалопатії (НЕ), серед яких лікувальна гіпотермія займає одне із перших місць. Лікувальна гіпотермія передбачає контрольоване охолодження тіла (або голови) протягом перших 2-4 днів життя з подальшим поступовим зігріванням до евтермічного стану [127, 128]. На ефект лікувальної гіпотермії може впливати кілька факторів, таких як, кількість дітей з важкою неонатальною енцефалопатією, час початку процедури і метод охолодження. При застосуванні цього методу лікування неонатальної енцефалопатії частота випадків інвалідизації новонароджених та смертності зменшується, проте більш нові дослідження спростовують попередньо одержані результати. Існують інші види терапії, призначені для покращення результатів у новонароджених із пошкодженням головного мозку. У поєднанні з лікувальною гіпотермією ці методи лікування можуть добре взаємодіяти [125, 129]. Тому є потреба дослідити альтернативні методи терапії запальної реакції при неонатальній енцефалопатії у новонароджених дітей, наприклад застосування пробіотиків [130].

Згідно з концепцією теорії вісі «головний мозок-кишечник» вплив уражених структур нервової системи може змінювати роботу та функцію кишкового мікробіому, зменшуючи кількість корисних бактерій [130]. Заселення кишечника новонародженого найпоширенішими видами мікроорганізмів, наприклад біфідобактеріями, є невід'ємною частиною фізіологічної роботи ШКТ. Біфідобактерії мають низку корисних властивостей, включаючи захисні, трофічні та імунологічні ефекти у організмі людини [131]. Проте їх кількість може

зменшуватись з віком і особливо при деяких патологічних станах, наприклад пошкодження головного мозку у новонароджених [132]. Одним із способів відновити дефіцит біфідобактрій є введення пробіотиків. Це препарати живих мікроорганізмів із передбачуваною користю для здоров'я, які широко використовуються як стратегія раннього втручання у новонароджених дітей [133]. Використання біопрепарату пригнічує колонізацію потенційно патогенних бактерій і інгібує надмірний ріст умовно-патогенних мікроорганізмів без зміни загального бактеріального складу мікробіоти в неонатальному періоді [134]. Також, пробіотики відновлюють мікроекологію кишечника, сприяють дозріванню мікробіома кишечника і можуть впливати на запальні реакції [135]. Вони мають імуностимулюючі властивості, можуть індукувати вироблення прозапальних цитокінів, які активують природні клітини-кілери і Т-хелпери 1 або імуnoreгуляторні сприяючи виробленню протизапального цитокіну ІЛ-10 і Т-регуляторних клітин [136]. Терапія пробіотиками є новим направленням у додатковій терапії при запальних реакціях, викликаних пошкодженням головного мозку у новонароджених дітей, і потребує подальших досліджень в цій галузі.

Висновки до розділу 1

Кишковий мікробіом є відносно новим для вивчення органом. В людському організмі знаходиться велика кількість мікроорганізмів, скоординовані дії яких є важливими для роботи шлунково-кишкового тракту і підтримки його внутрішнього середовища. Його початковий розвиток в неонатальному періоді являє собою унікальний і критичний період, під час якого відбувається становлення та удосконалення складу і різноманіття, які можуть мати потенційний вплив на здоров'я в майбутньому. Кишечник є органом-мішенню з високою чутливістю до гіпоксії-ішемії, і навіть її короткі періоди можуть викликати значне місцеве пошкодження тканин. Деякі фактори можуть мати вплив на становлення неонатального мікробіому, включно зі станом матері під час вагітності, перебігу пологів, гестаційним віком, вигодовуванням та впливом лікарських засобів. На стан запальної реакції можуть впливати локальна запальна відповідь, зокрема на рівні

ШКТ, яка характеризується підвищенням кишкових маркерів запалення, одним з яких є фекальний кальпротектин. Концентрація ФК прямо пропорційна міграції нейтрофілів до кишечника і тісно корелює з екскрецією лейкоцитів у фекаліях та вивчається, як неінвазійний маркер запалення кишечника у дітей і дорослих. Цей показник може відображати незрілість кишечника та гіпоксично-ішемічне пошкодження слизової оболонки у неонатальному періоді. Локальна запальна реакція може бути взаємопов'язаною з системною запальною відповіддю, зокрема із величинами СРБ та цитокінів. Дослідження показують, що сироваткові рівні СРБ у пацієнтів з НЕ були підвищеними порівняно зі здоровими дітьми. Підвищення рівня СРБ вказує на наявність у пацієнтів гострої запальної реакції, які могли спричинити каскад запальної реакції та спричинити подальше пошкодження мозку. Інтерлейкіни є багатофункціональними імунними медіаторами, які регулюють клітинний імунітет і запальну відповідь та є потенційними біомаркерами тяжкості та результату НЕ. Традиційно лікування НЕ супроводжується використанням лікувальної гіпотермії, проте це не виключає пошуку нових альтернативних методів у комплексній терапії НЕ у більш пізні терміни та на триваліший період.

Основні наукові результати розділу 1 викладені у наукових працях:

1. Popov, S. V., Smiian, O. I., Profatylo, A. O. The present conception of neonatal microbiome formation. *Eumj.* 2021;9(1):18-28. doi: 10.21272/eumj.2021;9(1):18-28
2. Профатило А.О. Фактори ризику формування мікробіому у новонароджених дітей. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2021 Лют 18; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2021, с. 30.
3. Профатило А.О. Лабораторні дослідження кишкового мікробіому новонароджених дітей. В: Рожко ММ, редактор. Матеріали 90-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2021 Бер 25-27; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Івано-Франківський нац.медич. ун-т; 2021, с. 96.

4. Попов С.В., Профатило А.О. Особливості формування мікробіому новонароджених дітей. В: Антипкін ЮГ, редактор. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жов 12-13; Київ. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця; 2021, с. 101-102.

5. Popov S. V., Profatylo A. O., Gudovski I. M., Vanina S. O., Makeenko I. R. Interrelation of the dynamics of the microbiome composition, indicators of calprotectin and c-reactive protein in newborn. В: Водолажський МЛ, редактор. Матеріали Науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» присвяченої 100-річному ювілею ДУ «ІОЗДП НАМН»; 2022 Лис 16-17; Харків. Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН», с. 62.

6. Профатило А. О., Попов С. В. Деякі аспекти формування кишкового мікробіому та рівня запальної відповіді кишечника у новонароджених дітей. В: Водолажський МЛ, редактор. Матеріали Науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» присвяченої 100-річному ювілею ДУ «ІОЗДП НАМН»; 2022 Лис 16-17; Харків. Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН», с. 69.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Обсяг дослідження

Дослідження проводилося впродовж 2020-2022 рр. на базі Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня» (КНП СОР «ОДКЛ») та Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Сумської міської ради (КНП «ЦПМСД № 1» СМР).

Відповідно до поставленої мети обстежено 119 дітей (віком від 8 до 35 днів), з яких 87 новонароджених дітей хворих на неонатальну енцефалопатію (НЕ), які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КНП СОР «ОДКЛ» (основна група) і 32 практично здорових дітей, які знаходилися під наглядом у КНП "ЦПМСД №1" СМР (контрольна група).

Було проаналізовано анамнестичні дані (перебіг антенатального та перинатального періодів, особливості вигодовування дітей, наявність супутньої патології, ускладнень тощо), проведено клінічне обстеження, застосовані лабораторні методи (кал для визначення складу кишкового мікробіому культуральним методом та концентрації фекального кальпротектину методом ІФА; аналізи крові для визначення концентрацій гострофазового протеїну С-реактивного білку, цитокінів інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-10 методом ІФА), залучений для консультацій лікар-неонатолог.

У дітей основної групи постановка діагнозу відбувалася згідно з клінічним протоколом про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Неонатологія», затвердженим наказом МОЗ України від 08.06.2007 р. №312 (Первинна реанімація і післяреанімаційна допомога новонародженим. Клінічний протокол надання неонатологічної допомоги дітям) [137], підручника з неонатології (Неонатологія: підручник: у 3 т. / Т. К. Знаменська, Ю. Г. Антипкін,

М. Л. Аряєв та ін.; за ред. Т. К. Знаменської. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020) [138], модифікованої шкали Сарнату [139].



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 2.1.1. Дизайн дослідження

Згідно з дизайном дослідження (рисунок 2.1.1) розподіл дітей відбувався наступним чином:

Контрольна група (КГ) – практично здорові діти (N=32).

Залежно від перебігу НЕ та способу лікування діти були поділені на 2 групи та 4 підгрупи.

1 група – діти, хворі на НЕ 2 (середнього) ступеню (N=66):

1а підгрупа – діти, хворі на НЕ 2 (середнього) ступеню, які отримували стандартне лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами (N=40);

1б підгрупа – діти, хворі на хворі на НЕ 2 (середнього) ступеню, які на фоні стандартного лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами отримували біопрепарат (N=26).

2 група – діти, хворі на НЕ 3 (тяжкого) ступеню (N=21):

2а підгрупа – діти, хворі на НЕ 3 (тяжкого) ступеню, які отримували стандартне лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами (N=14);

2б підгрупа – діти, хворі на хворі на НЕ 3 (тяжкого) ступеню, які на фоні стандартного лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами отримували біопрепарат (N=7).

А група – діти, хворі на НЕ, які отримували стандартне лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами (N=54);

Б група – діти, хворі на хворі на НЕ, які на фоні стандартного лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами отримували біопрепарат (N=33). Дані наведені на рисунку 2.1.2.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 2.1.2. Розподіл дітей, як приймають участь у дослідженні

Критерії включення новонароджених до групи порівняння були наступними: гестаційний вік 37-41 тиждень, маса тіла між 10 та 90 центилями, виписка із пологового будинку на 3-5-ту добу, інформована згода батьків (опікунів) дитини на участь у дослідженні та дотримання лікарських призначень. Загальний стан

обстежених дітей контрольної групи був задовільним, їх нервово-психічний та фізичний розвиток відповідали віку.

Критерії залучення хворих у клінічне дослідження:

1. Інформована згода батьків (опікунів) хворої дитини на участь у дослідженні та дотримання усіх призначень лікаря.
2. Вік дітей від 8 до 35 днів.
3. Встановлений діагноз НЕ 2 та 3 ступеню.

Критерії вилучення хворих із клінічного дослідження:

1. Відмова батьків (опікунів) хворої дитини на участь у дослідженні.
2. Вік дітей менше 8 та більше 35 днів.
3. Пацієнти з НЕ 1 ступеню.
4. Пацієнти, що мали вроджені вади розвитку ШКТ, некротизуючий ентероколіт.
5. Пацієнти з проявами септичного процесу, вроджених інфекційних або паразитарних захворювань, внутрішньоутробної пневмонії.
6. Невиконання лікарських призначень.

Досліджуваний пробіотик застосовували відповідно до схеми зазначеної в інструкції лікарського засобу: внутрішньо по 1 пакету 1 раз на добу під час прийому їжі у вигляді розчину (для розчинення використано грудне молоко або кип'ячену воду кімнатної температури 20-25 °С) протягом 4 тижнів.

2.2. Методи досліджень

Вибір та обсяг комплексу методів дослідження окреслені завданнями дисертаційної роботи. У ході дослідження застосовані наступні методи (Рисунок 2.2.1):

<u>Клініко-анамнестичні</u>	Лабораторні	Статистичні
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Збір акушерсько-гінекологічного анамнезу; ▪ Збір скарг, анамнезу життя і хвороби новонародженого ▪ <u>Фізикальне обстеження</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Дослідження кишкового мікробіому ▪ Локальна запальна відповідь (фекальний кальпротектин) ▪ Системна запальна відповідь (С-реактивний протеїн, <u>інтерлейкіни 1β та 10</u>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ В пакеті SPSS 28.0

Джерело: власна розробка автора

Рисунок 2.2.1. Методи досліджень.

Дисертаційне дослідження виконано у відповідності до основних положень GCP ICH і Гельсинської декларації, методологічно спиралось на застосуванні системного підходу до комплексу досліджень і визначалось сформованою метою та конкретними завданнями роботи.

Обстеження дітей, які були включені до програми дисертаційного дослідження, було узгоджено з їхніми батьками (опікунами) (інформована згода) та відповідало вимогам принципів біоетики, що підтверджено протоколом комісії з питань біомедичної етики ННМІ СумДУ (витяг з протоколу №2/2 від 23.02.2021): згідно з сучасними науковими стандартами передбачені заходи по забезпеченню безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсинської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицини та відповідних Законів України, а саме, Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Батьки (опікуни) пацієнтів надавали письмову згоду на участь у науковому дослідженні, яке за своїм дизайном було проспективним, контрольованим, когортним, рандомізованим і відкритим, та отримували повну інформацію щодо обсягу діагностичних та лікувальних заходів.

Усім дітям, що були включені до програми дисертаційного дослідження, проведене обстеження стану здоров'я. Було зібрано скарги пацієнтів, детально вивчався анамнез хвороби та життя при опитуванні батьків. Виконано фізикальне обстеження, консультації лікарем-неонатологом, лабораторні дослідження. Було встановлено динамічне спостереження за пацієнтами. Оцінка перебігу неонатальної енцефалопатії, у тому числі із використанням лабораторної діагностики, здійснювалася у віці 8-35 днів.

Вище перелічені методи обстеження дітей є загально визнаними, жорстко стандартизованими, мають чіткий алгоритм їх оцінки, є валідними для використання в загальноклінічній практиці та не потребують детального опису та пояснення інтерпритації отриманих змін.

У дітей основної групи постановка діагнозу відбувалася згідно з клінічним протоколом про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Неонатологія», затвердженим наказом МОЗ України від 08.06.2007 р. №312 (Первинна реанімація і післяреанімаційна допомога новонародженим. Клінічний протокол надання неонатологічної допомоги дітям) [137], підручника з неонатології (Неонатологія: підручник: у 3 т. / Т. К. Знаменська, Ю. Г. Антипкін, М. Л. Аряєв та ін.; за ред. Т. К. Знаменської. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020) [138], модифікованої шкали Сарнату [139]. Оцінка тяжкості неонатальної енцефалопатії відбувалася за допомогою модифікованої шкали Сарнату [139].

Лабораторне дослідження кишкового мікробіому виконувалось на другому, третьому та п'ятому тижнях життя у калі за допомогою культурального методу. Дослідження локальної запальної відповіді кишечнику проводилось на другому, третьому та п'ятому тижнях життя шляхом визначення фекального кальпротектину у калі методом твердофазового імуно-ферментного аналізу. Дослідження системної запальної відповіді дітей проводилось шляхом визначення рівня С-реактивного білку та цитокінів (прозапального – інтерлейкіну-1 β та протизапального – інтерлейкіну-10) на другому та п'ятому тижнях життя у сироватці крові методом твердофазового імуно-ферментного аналізу. Лабораторне

дослідження показників відбувалося на базі Центру колективного користування науковим обладнанням ННМІ СумДУ та КНП СОР «ОДКЛ».

Для науково-обґрунтованої статистичної обробки отриманих даних з метою узагальнення результатів використано програму MS Excel 2013, пакет SPSS (IBM SPSS Statistics, SPSS – Statistical Package for the Social Science). Статистичний аналіз здійснено в пакеті SPSS версії 28.0 (IBM, Нью-Йорк, США). Результати розрахунків відображено у відформатованих таблицях та рисунках.

Для характеристики перебігу неонатальної енцефалопатії у новонароджених дітей застосовано описові методи статистики та порівняння середніх значень. Безперервні змінні були представлені, як середні значення \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$). Нормальність безперервних значень перевіряли за тестами Шапіро–Вілка. Використано однофакторний дисперсійний аналіз (RM-ANOVA). Достовірність відмінностей визначали за допомогою критерія Стюдента (t) з поправкою Сйтса і Бонферроні та Z-критерієм Фішера і Пірсона.

Для кількісного опису тісноти зв'язку ознак у статистичній популяції використовувалося співвідношення шансів. Опис взаємозв'язків між загальними показниками новонароджених та величинами кишкового мікробіому, локальної і системної запальної реакції у дітей з неонатальною енцефалопатією здійснено за допомогою кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнту кореляції Пірсона. Р-значення $<0,05$ вважалися статистично значущими.

Для синтезу математичної моделі оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією було створено бінарну логістичну регресію з використанням визначення залежності вираженості запальної реакції і створення моделі розрахунку її вираженості.

Було проведено дослідження 87 дітей хворих на неонатальну енцефалопатію віком від 8 до 35 днів шляхом порівняння параметрів стану здоров'я, попередньо розділивши їх на чотири підгрупи: які на фоні стандартної терапії отримували даний пробіотичний препарат та ті, які лікувалися за звичайною схемою. Визначення ефективності застосування пробіотику у новонароджених, хворих на неонатальну енцефалопатію, було проведено у 33 дітей.

2.3. Методи лікування

Лікування медикаментами всіх дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію проводилося згідно з клінічним протоколом про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Неонатологія», затвердженим наказом МОЗ України від 08.06.2007 р. №312 (Первинна реанімація і післяреанімаційна допомога новонародженим. Клінічний протокол надання неонатологічної допомоги дітям) [137], підручника з неонатології (Неонатологія: підручник: у 3 т. / Т. К. Знаменська, Ю. Г. Антипкін, М. Л. Аряєв та ін.; за ред. Т. К. Знаменської. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020) [138].

У ході дисертаційного дослідження основна група була розділена на дві: 66 новонароджених, хворі на неонатальну енцефалопатію 2 ступеню, та 21 дитини – 3 ступеню.

Щоб дослідити дієвість лікування, крім стандартної схеми застосовувалась схема із додаванням до неї пробіотику Лінекс Бебі (Linex Baby; реєстраційний номер UA/14576/01/01 від 04.09.2020, діє необмежено). В 1 пакеті (1,5 г) порошку для оральної суспензії міститься 1000000000 колонієутворюючих одиниць *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, а також допоміжні речовини.

Стандартна схема використовувалась для лікування групи дітей, в якій було 54 хворих (40 дітей з неонатальною енцефалопатією 2 ступеню відокремлено в підгрупу 1а та 14 дітей з неонатальною енцефалопатією 3 ступеню утворили підгрупу 2а). Схема стандартного лікування із додаванням до неї пробіотику використовувалась до групи дітей, в якій було 33 хворих (26 дітей з неонатальною енцефалопатією 2 ступеню відокремлені в підгрупу 1б та 7 дітей з неонатальною енцефалопатією 3 ступеню утворили підгрупу 2б).

Курс застосування пробіотику відповідно до інструкції становив 4 тижні по 1 пакету 1 раз на добу внутрішньо під час прийому їжі у вигляді розчину (для розчинення використано грудне молоко або кип'ячену воду кімнатної температури 20-25 °С).

Основні завдання дослідження полягали у визначенні рівня локальної та системної запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених хворих на неонатальну енцефалопатію, віком від 8 до 35 днів.

Висновки до розділу 2

Відповідно до поставленої мети обстежено 119 дітей, з яких 87 новонароджених дітей хворих на неонатальну енцефалопатію (НЕ) і 32 практично здорових дітей. Основна група була розділена на 2 групи залежно від ступеню тяжкості, кожна з яких була розділена в свою чергу на 2 підгрупи, в залежності від застосування пробіотику. Також, окремо було виділено 2 групи, які включили в себе дітей різного ступеню тяжкості, в залежності від прийому пробіотику. Нами було проаналізовано анамнестичні дані, проведено клінічне обстеження, застосоване лабораторне дослідження кишкового мікробіому, фекального кальпротектину, С-реактивного білку та інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-10. Для науково-обґрунтованої статистичної обробки отриманих даних з метою узагальнення результатів використано програму MS Excel 2013, пакет SPSS (IBM SPSS Statistics, SPSS – Statiatical Package for the Social Science). Статистичний аналіз здійснено в пакеті SPSS версії 28.0 (IBM, Нью-Йорк, США). Курс застосування пробіотику відповідно до інструкції становив 4 тижні по 1 пакету 1 раз на добу внутрішньо під час прийому їжі у вигляді розчину (для розчинення використано грудне молоко або кип'ячену воду кімнатної температури 20-25 °С).

Основні наукові результати розділу 2 викладені у наукових працях:

1. Popov S, Profatylo A, Turner M, Smiian O, Vasylieva O. Features of the progression of the inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. East Ukr Med J. 2024;12(1):50-60. doi: 10.21272/eumj.2024;12(1):50-6
2. Popov S., Turner M., Profatylo A., Smiian O. Features of the intestinal microbiome and the level of local inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. Odessa medical journal. 2024;3(188):45-51. doi: 10.32782/2226-2008-2024-3-8

3. Profatylo A.O., Popov S.V. Application of probiotics and their effect on intestinal microbiome composition in newborns with birth asphyxia. В: М'ясоєдов ВВ, редактор. Матеріали ІІ науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки»; 2023 Лис 17; Харків. Харків: ХНМУ; 2023, с. 341.

4. Profatylo A.O., Popov S.V., Hedrich C., Turner M. University of Liverpool – Academic and Research Medical Institute of Sumy State University: Neonatal asphyxia, intestinal microbiome, inflammation / neuroinflammation. Матеріали симпозіуму «Research Twinning Symposium»; 2023 Aug 16-17; Liverpool. Liverpool: University of Liverpool; 2023.

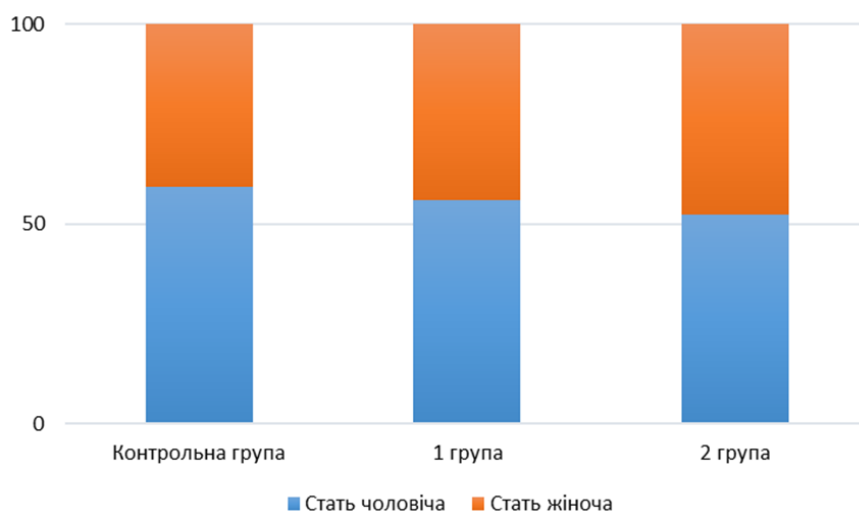
РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

3.1. Загальна характеристика досліджуваних дітей

Відповідно до поставленої мети обстежено 87 новонароджених дітей (віком від 8 до 35 днів) хворих на неонатальну енцефалопатію (НЕ), які склали основну групу і 32 практично здорових дітей, які увійшли до групи контролю.

Кількість хлопчиків була від 52,38 до 59,37% та дівчаток від 40,63 до 47,62% (Рисунок 3.1.1) та не відрізнялась серед усіх груп ($p>0,05$).



Джерело: власна розробка автора

Рисунок. 3.1.1. Статевий розподіл серед груп

Гестаційний вік новонароджених знаходився у діапазоні від $38,6\pm 1,3$ до $39,17\pm 0,15$ тижнів і не відрізнявся серед груп ($p>0,05$). Вага при народженні становила 3218 ± 467 - $3488,33\pm 64,01$ г і не мала достовірної різниці ($p>0,05$). Зріст при народженні не відрізнявся серед досліджуваних груп ($p>0,05$). Значення оцінки за шкалою Апгар на 1 хвилині були нижчими у дітей середнього ступеня НЕ ($7,15\pm 0,13$ од.), ніж у здорових ($8,0\pm 0,5$ од.) ($p=0,001$), але мінімальні значення зафіксовані у новонароджених з тяжким ступенем НЕ ($3,38\pm 0,49$ од.) по відношенню до здорових ($p=0,001$) та пацієнтів із середнім ступенем НЕ ($p=0,001$).

Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині була нижчою у 2 групі ($5,04 \pm 0,48$ од.) у порівнянні з контрольною ($8,9 \pm 0,4$ од.) ($p=0,001$) та дітьми із середнім ступенем НЕ ($8,42 \pm 0,1$ од.) ($p=0,001$), у новонароджених 1 групи значення були низькими по відношенню до здорових, але різниці не відзначалось ($p>0,05$). Наведені дані представлені у Таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1.

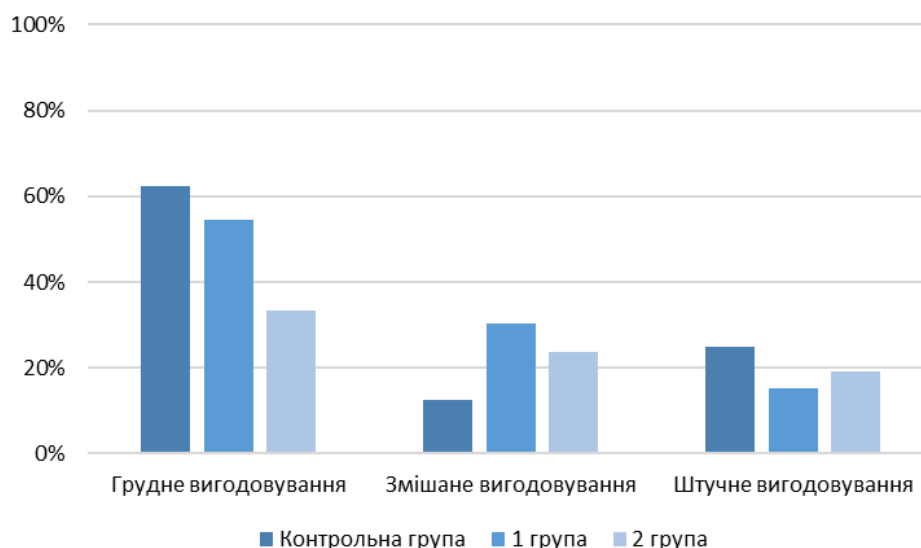
Порівняльна характеристика немовлят обстежених груп

Показник		КГ, N=32	1 група, N=66	2 група, N=21	Достовірність різниці між групами
Стать чоловіча, кількість	абсолютне значення/%	19/59,37	37/56,06	11/52,38	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} = 0,19$
Стать жіноча, кількість	абсолютне значення/%	13/40,63	29/43,94	10/47,62	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} = 0,19$
Гестаційний вік, тижні	$m \pm SD$	$38,6 \pm 1,3$	$39,17 \pm 0,15$	$38,76 \pm 0,25$	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
Маса тіла при народженні, г	$m \pm SD$	3218 ± 467	$3488,33 \pm 64,01$	$3291,95 \pm 109,45$	$P_{КГ: 1} = 0,041$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
Довжина тіла, см	$m \pm SD$	$51 \pm 2,6$	$51,36 \pm 0,45$	$51,47 \pm 0,76$	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв., одиниць	$m \pm SD$	$8,0 \pm 0,5$	$7,15 \pm 0,13$	$3,38 \pm 0,49$	$P_{КГ: 1} = 0,001$ $P_{КГ: 2} = 0,001$ $P_{1:2} = 0,001$
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв., одиниць	$m \pm SD$	$8,9 \pm 0,4$	$8,42 \pm 0,1$	$5,04 \pm 0,48$	$P_{КГ: 1} = 0,098$ $P_{КГ: 2} = 0,001$ $P_{1:2} = 0,001$
Примітка: m – середня похибка середнього арифметичного, SD – стандартне відхилення, p – достовірність різниці, КГ – контрольна група, $P_{КГ: 1}$ - достовірність різниці між контрольною групою та 1 групою, $P_{КГ: 2}$ - достовірність різниці між контрольною групою та 2 групою, $P_{1:2}$ - достовірність різниці між 1 групою та 2 групою.					

Джерело: власна розробка автора

Годування грудним молоком частіше спостерігалось у здорових (62,5%) у порівнянні з дітьми з тяжкою формою НЕ (33,33%) ($p=0,02$), але по відношенню до новонароджених із середнім ступенем НЕ різниці не було виявлено ($p>0,05$) (Рисунок 3.1.2.). Також грудне вигодовування відзначалося частіше в дітей 1 групи

(54,55%), ніж в 2 групи ($p=0,048$). Змішане годування частіше відбувалося у новонароджених із середнім ступенем НЕ (30,3%), ніж у здорових (12,5%) ($p=0,03$). Вигодовування сумішшю відзначалося частіше в дітей 2 групи (19,05%), ніж в 1 групі (15,15%) ($p=0,007$), але по відношенню до здорових різниця не відзначалась ($p>0,05$). Дані представлені у Таблиці 3.1.2.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 3.1.2. Співвідношення типів годування серед обстежених груп

Таблиця 3.1.2

Розподіл дітей основної та контрольної груп залежно від виду вигодовування

Вид вигодовування	КГ, N=32	1 група, N=66	2 група, N=21	Достовірність різниці між показниками
Грудне, абсолютне значення/%	20/62,5%	36/54,55%	7/33,33%	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} = 0,02$ $P_{1:2} = 0,048$
Змішане, абсолютне значення/%	4/12,5%	20/30,3%	5/23,81%	$P_{КГ: 1} = 0,03$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} = 0,19$
Штучне, абсолютне значення/%	8/25%	10/15,15%	9/19,05%	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} = 0,007$

Примітка: N – кількість дітей у вибірці, КГ – контрольна група, $P_{КГ: 1}$ - достовірність різниці між контрольною групою та 1 групою, $P_{КГ: 2}$ - достовірність різниці між контрольною групою та 2 групою, $P_{1:2}$ - достовірність різниці між 1 групою та 2 групою.

Джерело: власна розробка автора

Здоров'я батьків відіграє важливу роль у майбутньому стані новонародженої дитини. Під час опитування встановлено, що середня кількість вагітностей становила від $1,86 \pm 0,27$ до $2,0 \pm 1,5$ і не відрізнялись серед обстежуваних груп ($p > 0,05$). Середня кількість пологів знаходилась у діапазоні $1,59 \pm 0,11$ та $1,7 \pm 1,0$ і не мала різниці ($p > 0,05$). Величина першонароджуючих вагітних знаходилась у діапазоні від 53,13% до 61,9% і не відрізнялась. Частота вагінальних пологів коливалась від 83,33 до 85,71% та кесарського розтину від 14,28 до 16,66% і не мали відмінностей ($p > 0,05$). Кількість матерів старше 35 років коливалась від 15,15% до 21,88% серед всіх новонароджених і не мала різниці. Показники віку матері перебували в діапазоні 18-39 років і віку батька в межах 21-52 років, але не мали різниці ($p > 0,05$). Дані описані у таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3

Порівняльна характеристика показників батьків немовлят обстежених груп

Показник		КГ, N=32	1 група, N=66	2 група, N=21	Достовірність різниці
Середня кількість вагітностей	$m \pm SD$	$2,0 \pm 1,5$	$1,95 \pm 0,19$	$1,86 \pm 0,27$	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
Середня кількість пологів	$m \pm SD$	$1,7 \pm 1,0$	$1,59 \pm 0,11$	$1,62 \pm 0,23$	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
Перші пологи	абсолютне значення/%	17/53,13	38/57,57	13/61,9	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
Вагінальні пологи, кількість	абсолютне значення/%	27/84,38	55/83,33	18/85,71	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} = 0,079$
Кесарський розтин, кількість	абсолютне значення/%	5/15,62	11/16,66	3/14,28	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} = 0,079$
Матері старше 35 років	абсолютне значення/%	7/21,88	10/15,15	4/19,05	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
Середній вік матері, років	$m \pm SD$	$29,7 \pm 6,11$	$27,88 \pm 0,69$	$28 \pm 1,62$	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
Середній вік батька, років	$m \pm SD$	$31,5 \pm 4,83$	$31,63 \pm 1,09$	$30,5 \pm 1,21$	$P_{КГ: 1} > 0,05$ $P_{КГ: 2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
Примітка: N – кількість дітей у вибірці, КГ – контрольна група, $P_{КГ: 1}$ - достовірність різниці між контрольною групою та 1 групою, $P_{КГ: 2}$ - достовірність різниці між контрольною групою та 2 групою, $P_{1:2}$ - достовірність різниці між 1 групою та 2 групою.					

Джерело: власна розробка автора

Під час опитування встановлено, що екстрагенітальна патологія була досить поширеною серед вагітних і включала такі захворювання, як залізодефіцитну анемію, хвороби серцево-судинної, ендокринної, ШКТ та сечо-статетової систем, інфекційні захворювання. Наведені дані представлені у таблиці 3.1.4

Таблиця 3.1.4

Екстрагенітальна патологія під час вагітності у матерів обстежених немовлят

Показник	КГ, N=32	1 група, N=66	2 група, N=21	Достовірність різниці між показниками
	абсолютне значення/%			
Залізодефіцитна анемія	4/12,5	12/18,18	5/23,8	$P_{КГ:1} > 0,05$ $P_{КГ:2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
Патологія серцево-судинної системи, в т.ч.:	0	8/12,12	8/38,1	$P_{КГ:1} = 0,002$ $P_{КГ:2} = 0,0003$ $P_{1:2} = 0,007$
- гестаційна гіпертензія;	0	3	5	
- вегетативні дисфункції;	0	4	1	
- порушення ритму серця.	0	1	2	
Ендокринна патологія, в т.ч.:	0	11/16,66	7/33,3	$P_{КГ:1} = 0,003$ $P_{КГ:2} = 0,001$ $P_{1:2} = 0,13$
- хвороби щитоподібної залози;	0	10	3	
- ожиріння та надмірна вага.	0	1	4	
Інфекційні захворювання, в т.ч.:	1/3,13	17/25,76	3/14,3	$P_{КГ:1} = 0,0002$ $P_{КГ:2} = 0,77$ $P_{1:2} = 0,003$
- гостра респіраторна інфекція;	1	13	1	
- Covid-19.	0	4	2	
Хвороби сечостатевої системи, в т.ч.:	0	5/7,58	2/9,52	$P_{КГ:1} > 0,05$ $P_{КГ:2} > 0,05$ $P_{1:2} > 0,05$
- гестаційний пієлонефрит;	0	5	1	
- гострий цистит.	0	0	1	
Примітка: N – кількість дітей у вибірці, КГ – контрольна група, $P_{КГ:1}$ - достовірність різниці між контрольною групою та 1 групою, $P_{КГ:2}$ - достовірність різниці між контрольною групою та 2 групою, $P_{1:2}$ - достовірність різниці між 1 групою та 2 групою.				

Джерело: власна розробка автора

Залізодефіцитна анемія була виявлена у 12,5% - 23,8 % вагітних і не відрізнялась серед дослідних груп ($p > 0,05$). Хвороби серцево-судинної системи, такі як гестаційна гіпертензія, вегетативні дисфункції та порушення ритму серця становили 12,12 - 38,1%; виявлялися частіше у групах дітей з тяжкою формою НЕ порівняно із середньою ($p=0,007$) та контрольною ($p=0,0003$), частіше у 1 групі, ніж

у здорових ($p=0,002$). Патології ендокринної системи включали в себе хвороби щитоподібної залози та надмірну вагу, були виявлені у 16,6 – 33,3% матерів та порівняно із здоровими новонародженими виявлялися частіше у групах дітей із середньою ($p=0,003$) та тяжкою ($p=0,001$) формами НЕ. Інфекційні захворювання, такі як гострі респіраторні інфекції та Covid-19 було виявлено у 3,13 – 25,76% вагітних, вони зустрічалися частіше серед груп дітей середнього ступеню НЕ, ніж у здорових ($p=0,0002$) та частіше серед новонароджених другої, ніж 1 групи ($p=0,003$). Хвороби сечостатевої системи становили 7,58 – 9,52% та не відрізнялися серед дослідних груп ($p >0,05$).

У матерів обстежених немовлят зустрічались такі інфекційно-запальні захворювання, в тому числі кольпіт, бактеріальний вагіноз і трихомоніаз у 13,64 – 19,05% та не мали різниці ($p >0,05$). Про медичні аборти повідомило 6,25 – 9,09% вагітних ($p >0,05$). Набряки вагітних виявлено 3,09 – 9,52 % випадків ($p >0,05$). Загроза переривання вагітності зафіксовано у 3,13 – 14,3% матерів ($p >0,05$). Фетальний дистрес виявлено у 13,64-33,3% новонароджених та зустрічались частіше в 1 групі ($p=0,03$) та 2 групі ($p <0,001$), ніж у здорових дітей та у новонароджених з важким ступенем НЕ порівняно із середнім ($p=0,04$). Обвиття пуповиною задокументовано у 6,25-28,6% дітей та виявлялось частіше у дітей 2 групи, ніж у 1 групі ($p=0,02$) та здорових ($p=0,03$). Полігідроамніон зафіксовано у 4,8-7,58% новонароджених, але не відрізнялись значення серед груп ($p >0,05$). Патології плаценти виявлено у 9,38-23,8% дітей, проте достовірних значень не було ($p >0,05$). Забруднені навколоплідні води зафіксовано у 10,6-23,8% новонароджених, але різниці не було виявлено ($p >0,05$). Дані продемонстровано у Таблиці 3.1.5.

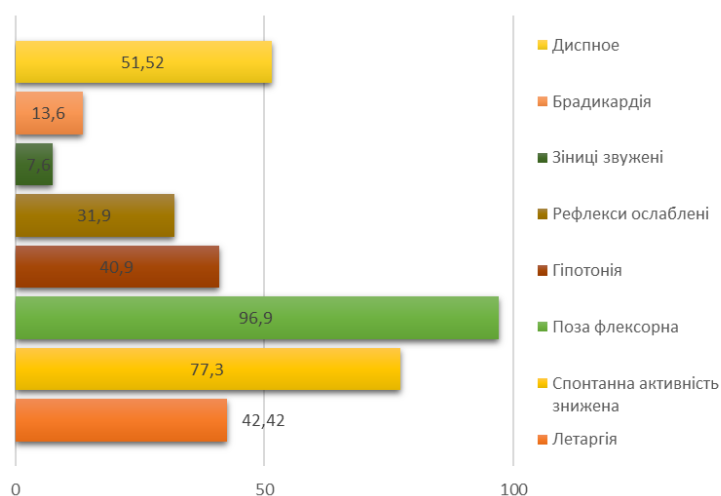
Акушерсько-гінекологічний анамнез матерів обстежених немовлят

Показник	КГ, N=32	1 група, N=66	2 група, N=21	Достовірність різниці між показниками
	абсолютне значення/%			
Інфекційно-запальні захворювання, в т.ч.:	5/15,63	9/13,64	4/19,05	P _{КГ: 1} >0,05 P _{КГ: 2} >0,05 P _{1:2} >0,05
- кольпіт;	3	5	2	
- бактеріальний вагіноз;	2	3	1	
- трихомоніаз.	0	1	2	
Медичні аборти	2/6,25	6/9,09	0	P _{КГ: 1} >0,05 P _{КГ: 2} >0,05 P _{1:2} >0,05
Набряки вагітних	0	2/3,03	2/9,52	P _{КГ: 1} >0,05 P _{КГ: 2} >0,05 P _{1:2} >0,05
Загроза переривання вагітності	1/3,13	7/10,6	3/14,3	P _{КГ: 1} >0,05 P _{КГ: 2} >0,05 P _{1:2} >0,05
Фетальний дистрес	0	9/13,64	7/33,3	P _{КГ: 1} =0,03 P _{КГ: 2} <0,001 P _{1:2} =0,04
Обвиття пуповиною	2/6,25	6/9,09	6/28,6	P _{КГ: 1} >0,05 P _{КГ: 2} =0,03 P _{1:2} =0,02
Полігідроамніон	2/6,25	5/7,58	1/4,8	P _{КГ: 1} >0,05 P _{КГ: 2} >0,05 P _{1:2} >0,05
Патології плаценти, в т.ч.:	3/9,38	13/19,7	5/23,8	P _{КГ: 1} >0,05 P _{КГ: 2} >0,05 P _{1:2} >0,05
- гіперплазія плаценти;	3	2	1	
- відшарування плаценти;	0	1	0	
- передлежання плаценти;	0	1	1	
- інфаркти плаценти;	0	4	1	
- петрифікати плаценти.	0	5	2	
Забруднені навколоплідні води	0	7/10,6	5/23,8	P _{КГ: 1} >0,05 P _{КГ: 2} >0,05 P _{1:2} >0,05
Примітка: N – кількість дітей у вибірці, КГ – контрольна група, P _{КГ: 1} - достовірність різниці між контрольною групою та 1 групою, P _{КГ: 2} - достовірність різниці між контрольною групою та 2 групою, P _{1:2} - достовірність різниці між 1 групою та 2 групою.				

Джерело: власна розробка автора

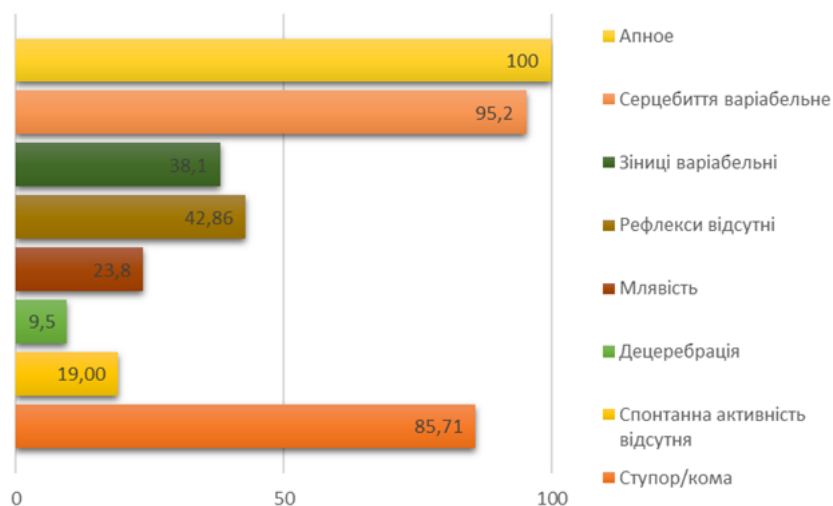
3.2 Клінічна характеристика перебігу неонатальної енцефалопатії у новонароджених.

Оцінка стану неонатальної енцефалопатії визначалась за допомогою основних параметрів модифікованої шкали Sarnat [139], включаючи свідомість, спонтанну активність, м'язовий тонус, позу, рефлекси, зіниці, серцебиття та розлади дихання. Новонароджених з летаргією виявлено у 42,42% дітей 1 групи, наявність ступору або коми виявлялось у 85,71% 2 групи. Спонтанна активність була знижена у 77,3% немовлят із середнім ступенем НЕ та відсутня у 19% із важкою формою НЕ. Флексорна поза зафіксована у 96,9% дітей 1 групи, децеребрація зустрічалась у 9,5% новонароджених із важким ступенем НЕ. Зниження м'язового тонусу виявлено у 40,9% немовлят із середньою формою НЕ та млявість у 23,8% дітей 2 групи. Ослаблені рефлекси спостерігались у 31,9% новонароджених 1 групи та відсутність цих показників у 42,86% дітей 2 групи. Звуження зіниць виявлено у 7,6% дітей із середнім ступенем НЕ та варіабельна реакція або її відсутність відмічалось у 38,1% немовлят із важким ступенем НЕ. Брадикардія зафіксовано у 13,6% новонароджених 1 групи та варіабельне серцебиття спостерігалось у 95,2% дітей 2 групи. Порушення дихання виявлено у 51,52% немовлят із середньою формою НЕ та апное відмічено у всіх дітей із важкою формою НЕ. Наведені дані представлені на Рисунку 3.2.1 та 3.2.2.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 3.2.1. Оцінка параметрів модифікованої шкали Sarnat для дітей із середнім ступенем неонатальної енцефалопатії.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 3.2.2. Оцінка параметрів модифікованої шкали Sarnat для дітей із важким ступенем неонатальної енцефалопатії.

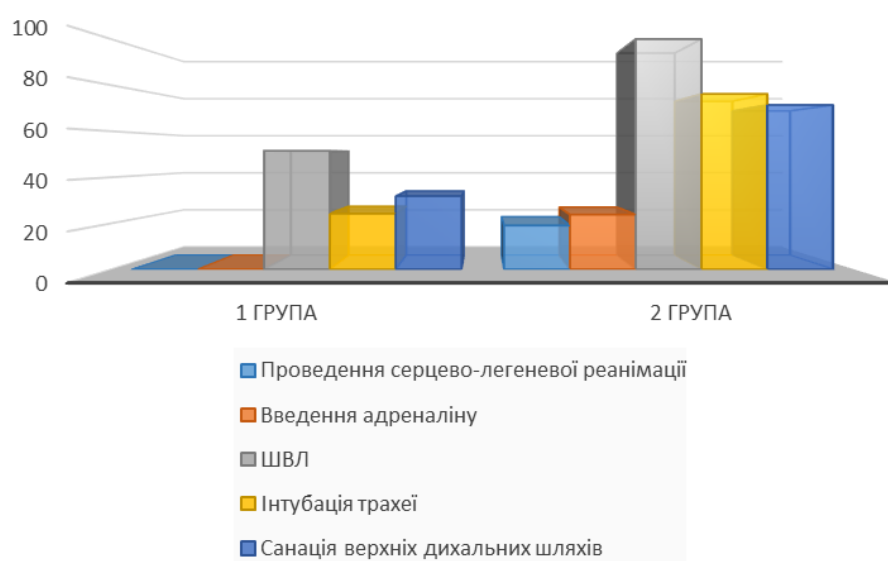
Додатково нами було враховано інші клінічні синдроми та порівняно між 1 та 2 групою на рисунку 3.2.1. Синдром церебрального збудження виявлено у 31,82% дітей із середнім ступенем НЕ та 14,3% важким ступенем. Синдром церебрального пригнічення описано у 12,12% новонароджених 1 групи та у 9,5% 2 групи. Судомний синдром зафіксовано у 3,03% пацієнтів із середнім ступенем НЕ та у 33,3% з важким ступенем НЕ. набряк мозку описано у 6,1% новонароджених 1 групи та у 38,1% 2 групи. Ураження серцево-судинної системи зустрічалися у 28,8% немовлят із середньою формою НЕ та у 14,3% із важкою формою.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 3.2.1. Порівняння клінічних синдромів у 1 та 2 групах.

Важливу роль у виникненні і розвитку неонатальної енцефалопатії відіграє ступінь важкості стану дитини після пологів. Серцево-легенева реанімація проведена 19,05% новонародженим із важким ступенем НЕ. Адреналін введений у 23,81% немовлят 2 групи. Штучну вентиляцію легень отримало 51,52% дітей 1 групи та 100% у 2 групі. Інтубація трахеї була виконана у 24,24% новонароджених із середньою формою НЕ та у 76,2% із важкою формою. Санація верхніх дихальних шляхів проведена 31,82% немовлят 1 групи та 74,43% 2 групи. Дані представлені на Рисунку 3.2.2.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 3.2.2. Проведення реанімаційних заходів новонародженим.

Медикаментозна терапія складалась з препаратів центральної дії та адренергічних та допамінергічних засобів. Введення морфіну, діазепаму, дофаміну гідрохлориду частіше відбувалось у дітей з важкою формою НЕ ($p=0,001$), проте, магнію сульфат був призначений частіше немовлятам з середнім ступенем НЕ ($p=0,03$). Дані продемонстровано у таблиці 3.2.2.

Медикаментозне лікування обстежених немовлят з неонатальною енцефалопатією

Показник	1 група, N=66	2 група, N=21	Достовірність різниці
	абсолютне значення/%		
Препарати центральної дії:			
- морфіну сульфат;	1/5,2	8/38,1	p=0,001
- фенобарбітал;	5/7,6	5/23,8	p >0,05
- діазепам;	4/6,06	11/52,4	p=0,001
- фентаніл;	1/5,2	2/9,52	p >0,05
- натрію оксibuтират;	3/4,55	1/4,76	p >0,05
- магнію сульфат.	21/31,82	2/9,52	p=0,03
Адренергічні та допамінергічні засоби:			
- добутаміну гідрохлорид;	1/1,52	13/61,9	p >0,05
- дофаміну гідрохлорид.	1/5,2	9/42,85	p=0,001

Джерело: власна розробка автора

3.3 Фактори ризику розвитку неонатальної енцефалопатії

Найбільш значими факторами ризику розвитку неонатальної енцефалопатії були фетальний дистрес (OR 0,11; p=0,02), ендокринна патологія під час вагітності (OR 8,087; p <0,05), які збільшували ризик виникнення НЕ у 8 разів, гострі респіраторні інфекції під час вагітності у 12 разів (OR 0,07; p=0,002), серцево-судинні хвороби під час вагітності у 6 разів (OR 6,99; p <0,05). (Таблиця 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

Співвідношення шансів факторів ризику розвитку неонатальної енцефалопатії.

Патологія	OR	SE	CI	CI	p
Гострі респіраторні інфекції під час вагітності	0,071429	1,050321	0,009116	0,559659	0,002
Фетальний дистрес	0,114583	1,055469	0,014477	0,906891	0,02
Ендокринна патологія під час вагітності	8,086957	1,049908	1,032965	63,3118	<0,05
Серцево-судинна патологія під час вагітності	6,985915	1,053016	0,886907	55,02608	<0,05
Забруднені меконієм амніотичні води	0,175	1,064208	0,021735	1,408999	0,05
Covid-19 під час вагітності	0,347619	1,09082	0,040981	2,948687	>0,05
Петрифікати плаценти	0,347619	1,09082	0,040981	2,948687	>0,05

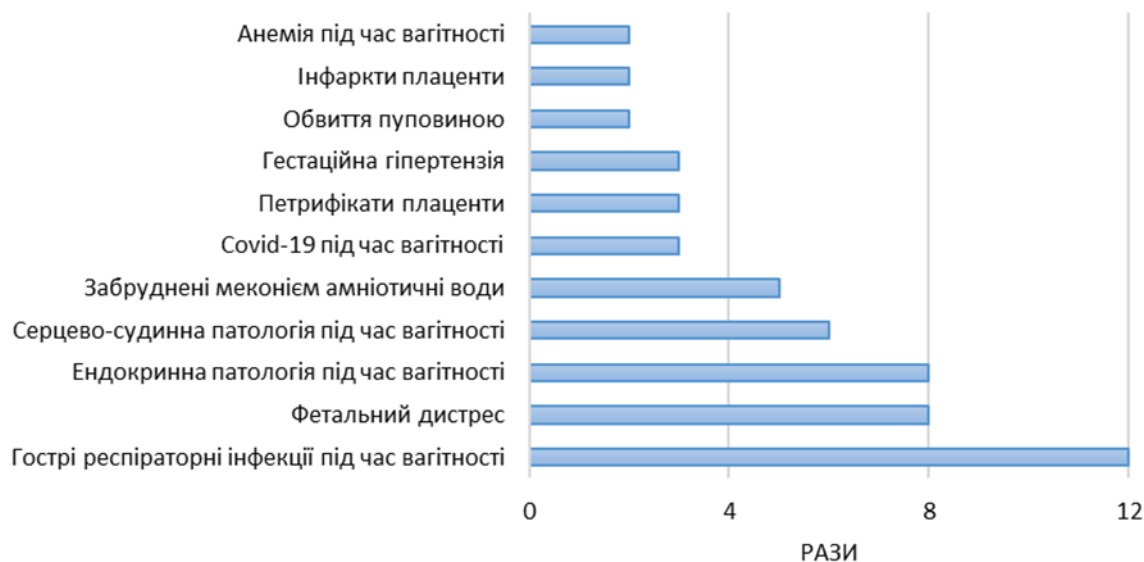
Продовження таблиці 3.3.1

Патологія	OR	SE	CI	CI	p
Гестаційна гіпертензія	0,347619	1,09082	0,040981	2,948687	>0.05
Обвиття пуповиною	0,415584	0,801404	0,086395	1,999071	>0.05
Інфаркти плаценти	0,513333	1,116387	0,057559	4,578123	>0.05
Анемія під час вагітності	0,429825	0,603909	0,131593	1,403942	>0.05

Примітка: OR – співвідношення шансів, SE – стандартна помилка, CI – довірчий інтервал, p – достовірна різниця.

Джерело: власна розробка автора

Меконіальні амніотичні води в 5 разів підвищували ймовірність виникнення НЕ, але ці дані були достовірними (OR 0,17; $p=0,05$). Деякі патології збільшували шанс розвитку НЕ в 3 рази – COVID-19 під час вагітності (OR 0,35), петрифікати плаценти (OR 0,35), гестаційна гіпертензія (OR 0,35) або в 2 рази, включаючи обвиття пуповиною (OR 0,42), інфаркти плаценти (OR 0,51) та анемія вагітної (OR 0,43), але одержані результати були не достовірними ($p >0,05$). Дані представлені на Рисунку 3.3.1.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 3.3.1 Фактори ризику розвитку неонатальної енцефалопатії

Висновки до розділу 3

Отже, ретельний збір скарг і акушерсько-гінекологічного та анамнезу життя новонародженого відіграє провідну роль у подальшому розвитку патологічних станів, включно з неонатальною енцефалопатією. Нами було виявлено, що у дітей з неонатальною енцефалопатією були нижчі показники оцінок Апгар на 1 та 5 хвилинах, вони частіше знаходились на змішаному та штучному вигодовуванні, ніж здорові. Оцінка стану неонатальної енцефалопатії визначалась за допомогою основних показників модифікованої шкали Sarnat, таких як свідомість, спонтанна активність, м'язовий тонус, поза, рефлекс, зіниці, серцебиття та розлади дихання. Додатково нами було враховано інші клінічні синдроми та порівняно між 1 та 2 групою, включно з синдромами церебрального збудження та церебрального пригнічення, судомним синдромом, набряком мозку та ураженням серцево-судинної системи. На додаток ми описали параметри наданої реанімаційної допомоги немовлятам, хворим на неонатальну енцефалопатію різного ступеню тяжкості. Найбільш значимим факторами ризику розвитку неонатальної енцефалопатії згідно одержаних результатів були перенесені матір'ю гострі респіраторні інфекції, патології ендокринної і серцево-судинної системи, фетальний дистрес.

Основні наукові результати розділу 3 викладені у наукових працях:

1. Popov S, Profatylo A, Turner M, Smiian O, Vasylieva O. Features of the progression of the inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. East Ukr Med J. 2024;12(1):50-60. doi: 10.21272/eumj.2024;12(1):50-6
2. Popov S., Turner M., Profatylo A., Smiian O. Features of the intestinal microbiome and the level of local inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. Odessa medical journal. 2024;3(188):45-51. doi: 10.32782/2226-2008-2024-3-8

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ І КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З НЕОНАТАЛЬНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

4.1 Показники кишкового мікробіому у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію та контрольної групи

При дослідженні рівня біфідобактерій у віці 2 тижнів відзначалися достовірно більш низькі показники у всіх підгрупах стосовно контрольної групи. У дітей 2а підгрупи показники ($4,21 \pm 1,37$) були нижчими ($p < 0,001$), ніж у новонароджених 1а ($6,24 \pm 1,32$). У той час не було виявлено достовірної різниці в підгрупах дітей з НЕ середнього ($6 \pm 1,41$) та тяжкого ($4,43 \pm 1,27$) ступеня, які приймали пробіотик ($p > 0,05$). Також не було виявлено відмінностей у підгрупах А та Б ($p > 0,05$). Наведені дані представлені в таблиці 4.1.1.

Таблиця. 4.1.1

Динаміка рівня біфідобактерій у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію та контрольної групи

Підгрупа	2 тиждень життя, М ± sd	3 тиждень життя, М ± sd	5 тиждень життя, М ± sd	Р – між показниками
КГ	$8,91 \pm 1,47$	$8,44 \pm 1,58$	$8,09 \pm 1,49$	2:3 0,656;
Р – між підгрупами	1а <0,001; 1б <0,001; 2а <0,001; 2б <0,001; А <0,001; Б <0,001	1а 0,001; 1б <0,001; 2а <0,001; 2б 0,013; А <0,001; Б <0,001	1а 0,211; 1б >0,05; 2а <0,001; 2б >0,05; А 0,008; Б >0,05	2:5 0,103; 3:5 >0,05.
1а	$6,24 \pm 1,32$	$7,02 \pm 1,42$	$7,23 \pm 1,31$	2:3 0,025;
Р – між підгрупами	КГ <0,001; 1б >0,05; 2а <0,001; 2б 0,056; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,001; 1б 0,233; 2а 0,002; 2б >0,05; А >0,05; Б 0,164	КГ 0,211 1б >0,05; 2а 0,346; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	2:5 0,005; 3:5 >0,05.
1б	$6 \pm 1,41$	$5,94 \pm 1,34$	$7,87 \pm 1,13$	2:3 >0,05;
Р – між підгрупами	КГ <0,001; 1а >0,05; 2а 0,012; 2б 0,328; А >0,05; Б >0,05	КГ <0,001; 1а 0,233; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ >0,05; 1а >0,05; 2а 0,025; 2б >0,05; А 0,536; Б >0,05	2:3 <0,001; 3:5 <0,001.
2а	$4,21 \pm 1,37$	$5,15 \pm 1,14$	$6,09 \pm 1,3$	2:3 0,192;
Р – між підгрупами	КГ <0,001; 1а <0,001; 1б 0,012; 2б >0,05; А 0,01; Б 0,101	КГ 0,001; 1а 0,002; 1б >0,05; 2б >0,05; А 0,039; Б >0,05	КГ <0,001; 1а 0,346; 1б 0,025; 2б >0,05; А >0,05; Б 0,033	2:5 0,003; 3:5 0,245.

Продовження таблиці 4.1.1

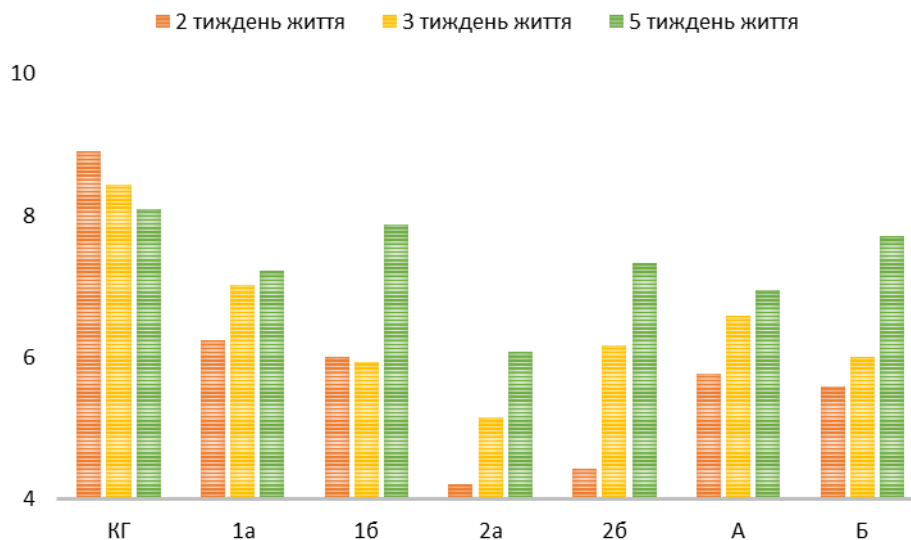
Підгрупа	2 тиждень життя, M ± sd	3 тиждень життя, M ± sd	5 тиждень життя, M ± sd	P – між показниками
2б	4,43±1,27	6,17±1,33	7,33±1,51	2:3 0,109; 2:5 0,005; 3:5 0,476.
P – між підгрупами	КГ <0,001; 1а 0,506; 1б 0,328; 2а >0,05; А 0,493; Б >0,05	КГ 0,013; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ >0,05; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; А >0,05; Б >0,05	
А	5,77±1,59	6,58±1,58	6,96±1,4	2:3 0,015 2:5 <0,001; 3:5 0,67.
P – між підгрупами	КГ <0,001; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,01; 2б 0,493; Б >0,05	КГ <0,001; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,039; 2б >0,05; Б >0,05	КГ 0,008; 1а >0,05; 1б 0,536; 2а >0,05; 2б >0,05; Б 0,748	
Б	5,59±1,53	6±1,31	7,71±1,23	2:3 0,902; 2:5 <0,001; 3:5 <0,001.
P – між підгрупами	КГ <0,001; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,101; 2б >0,05; А >0,05	КГ <0,001; 1а 0,164; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05	КГ >0,05; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,033; 2б >0,05; А 0,748	
Примітка: М – середнє арифметичне, sd – стандартне відхилення, P – достовірна різниця, 2:3 – P між 2 та 3 тижнем життя, 2:5 – P між 2 та 5 тижнем життя, 3:5 – P між 3 та 5 тижнем життя, КГ – контрольна група.				

Джерело: власна розробка автора

На 3 тижні рівень біфідобактерій мав позитивну динаміку в підгрупах 1а (p=0,025) та А (p=0,015) порівняно з 2 тижнем життя. У водночас відзначалися більш низькі показники у дітей 1а (p=0,001), 1б (p <0,001), 2а (p <0,001), 2б (p=0,013), А (p <0,001), Б (p <0,001) по відношенню до групи здорових. У дітей підгрупи 2а (5,15±1,14) значення були нижчими (p=0,002), ніж у 1а (7,02±1,42). У підгрупах дітей середнього та тяжкого ступеня, які приймали пробіотик, відмінностей не було знайдено (p >0,05). Також достовірної різниці у підгрупах А і Б не виявлено (p >0,05), але була тенденція до підвищення показнику біфідобактерій у групі Б.

У віці 5 тижнів спостерігалася позитивна динаміка рівня біфідобактерій порівняно з 2 тижнем життя в основній групі, окрім групи здорових. Також на 5 тижні виявлено підвищення показників щодо 3 тижня у дітей 1б (p <0,001) та Б (p <0,001). Знижені показники зазначені у підгрупах 2а (p <0,001) та А (p=0,008) по відношенню до контрольної групи. Кількість біфідобактерій у підгрупах 1а та 2а не мала відмінностей (p >0,05). Змін не було знайдено у дітей середнього та тяжкого ступеня, які отримували пробіотик (p >0,05). Також різниці в підгрупах А і Б не

вказано($p>0,05$), але була тенденція до підвищення рівня біфідобактерій у групі Б. На рисунку 4.1.2 зображено динаміку середніх показників динаміки серед обстежених груп.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 4.1.1. Динаміка середніх значень біфідобактерій серед обстежених груп.

При дослідженні рівня лактобактерій у віці 2 тижнів виявлено більш низькі показники у підгрупах 1a ($p<0,001$), 2a ($p<0,001$), 2б ($p<0,001$), А ($p<0,001$) та Б ($p<0,001$) по відношенню до контрольної групи. У новонароджених підгрупи 2a показники були нижчими, ніж у 1a ($p=0.003$). У дітей 2б відзначені нижчі значення лактобактерій, ніж у 1б ($p=0.009$) незважаючи на те, що обидві підгрупи отримували пробіотик. Також відмінностей між підгрупами А та Б не було знайдено ($p>0,05$). Дані продемонстровано у таблиці 4.1.2.

Таблиця. 4.1.2

Динаміка рівня лактобактерій у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію та контрольної групи

Підгрупа	2 тижень життя, М ± sd	3 тижень життя, М ± sd	5 тижень життя, М ± sd	Р – між показниками
КГ	7,69±1,15	7,13±1,45	6,75±1,87	2:3 0,425;
Р – між підгрупами	1a <0,001; 1б 0,07; 2a <0,001; 2б <0,001; А <0,001; Б <0,001	1a 0,057; 1б 0,413; 2a 0,002; 2б >0,05; А 0,004; Б 0,155	1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	2:5 0,046; 3:5 0,977.

Продовження таблиці 4.1.2

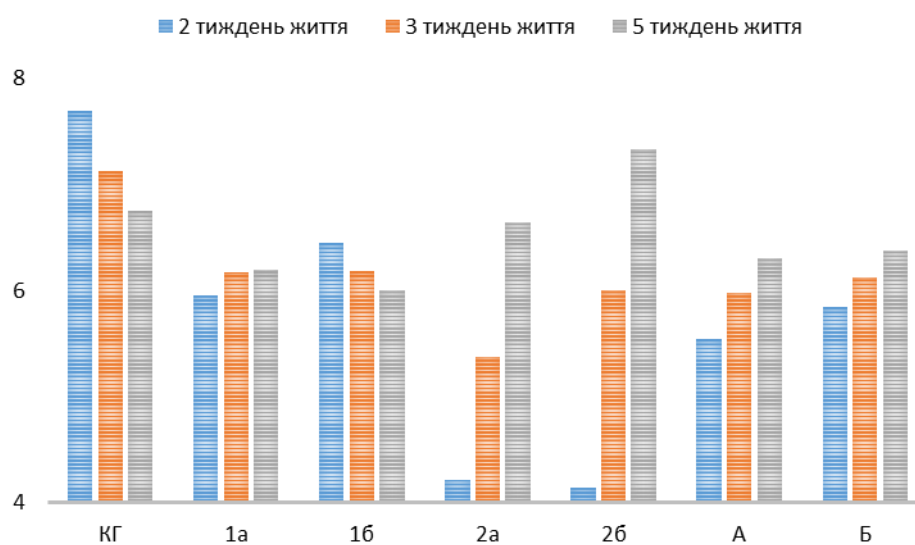
Підгрупа	2 тиждень життя, М ± sd	3 тиждень життя, М ± sd	5 тиждень життя, М ± sd	Р – між показниками
1a	5,96±1,49	6,17±1,36	6,2±1,17	2:3 >0,05;
Р – між підгрупами	КГ <0,001; 1б>0,05; 2а 0,003; 2б 0,053; А>0,05; Б>0,05	КГ 0,057; 1б>0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А>0,05; Б>0,05	КГ >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А>0,05; Б >0,05	2:5 >0,05; 3:5 >0,05.
1б	6,45±1,28	6,18±1,24	6±1,25	2:3 >0,05;
Р – між підгрупами	КГ 0,07; 1а>0,05; 2а <0,001; 2б 0,009; А 0,379; Б>0,05	КГ 0,413; 1а>0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б>0,05	КГ >0,05; 1а >0,05; 2а >0,05; 2б >0,823; А >0,05; Б>0,05	2:5 0,899; 3:5 >0,05.
2а	4,21±1,37	5,38±1,19	6,64±0,67	2:3 0,036;
Р – між підгрупами	КГ <0,001; 1а 0,003; 1б <0,001; 2б >0,05; А 0,05; Б 0,017	КГ 0,002; 1а >0,05; 1б >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ >0,05; 1а >0,05; 1б >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	2:5 <0,001; 3:5 0,035.
2б	4,14±0,9	6±1,26	7,33±1,21	2:3 0,027;
Р – між підгрупами	КГ <0,001; 1а 0,053; 1б 0,009; 2а >0,05; А 0,354; Б 0,134	КГ >0,05; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ >0,05; 1а >0,05; 1б 0,823; 2а >0,05; А >0,05; Б >0,05	2:5 <0,001; 3:5 0,169.
А	5,55±1,64	5,98±1,37	6,3±1,09	2:3 0,308;
Р – між підгрупами	КГ <0,001; 1а >0,05; 1б >0,379 2а >0,05; 2б 0,354; Б >0,05	КГ 0,004; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; Б >0,05	КГ >0,05; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; Б >0,05	2:5 0,021; 3:5 0,761.
Б	5,85±1,56	6,13±1,22	6,38±1,36	2:3 >0,05;
Р – між підгрупами	КГ <0,001; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,017; 2б 0,134; А >0,05	КГ 0,155; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05	КГ >0,05; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05	2:5 0,594; 3:5 >0,05.

Примітка: М – середнє арифметичне, sd – стандартне відхилення, Р – достовірна різниця, 2:3 – Р між 2 та 3 тижнем життя, 2:5 – Р між 2 та 5 тижнем життя, 3:5 – Р між 3 та 5 тижнем життя, КГ – контрольна група.

Джерело: власна розробка автора

На 3 тижні по відношенню до 2 тижня рівень лактобактерій підвищувався, але достовірно лише у дітей 2а (р=0,036) та 2б (р=0,027) підгруп. Знижені показники зазначені у 2а (р=0,002) та А (р=0,004) порівняно з контрольною підгрупою. Різниці в підгрупах 1а та 2а не було виявлено (р >0,05). Не було знайдено змін у підгрупах середнього та тяжкого ступеня, які на додаток отримували пробіотик (р >0,05). Також достовірних відмінностей у групах А та Б не зазначалося (р>0,05).

У віці 5 тижнів відзначалася позитивна динаміка рівня лактобактерій порівняно з 2 тижнем життя у підгрупах здорових (p=0,046), 2а (p<0,001), 2б (p<0,001) та А (p=0,021). Також на 5 тижні виявлено підвищення показників щодо 3 тижнів у підгрупі 2а (p=0,035). Було відзначено тенденцію до підвищення величини лактобактерій у підгрупах, але достовірних змін не виявлено (p>0,05). На рисунку 4.1.2 зображено динаміку середніх показників лактобактерій серед обстежених груп.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 4.1.2. Динаміка середніх показників лактобактерій серед обстежених груп.

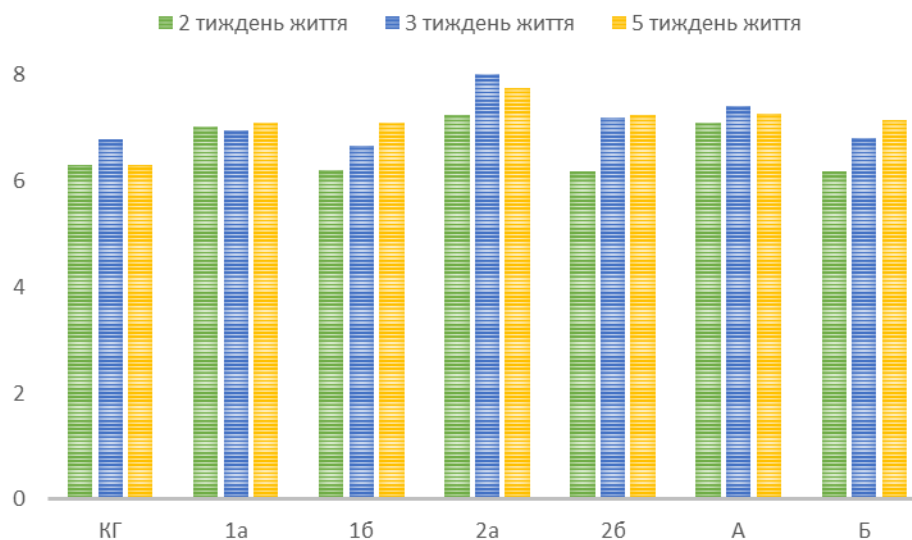
Рівень загальної кількості E.coli мав тенденцію до підвищення з більш інтенсивним зростом у новонароджених з НЕ, які не приймали пробіотик, але достовірної різниці не було виявлено між всіма підгрупами, що пояснюється невеликою кількістю визначень у досліджуваних зразках (p >0,05). Наведені дані представлені в таблиці 4.1.3. На рисунку 4.1.3 зображено динаміку середніх показників E.coli в досліджуваних групах.

Динаміка рівня загальної кількості E.coli у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію та контрольної групи

Підгрупа	2 тиждень життя, M ± sd	3 тиждень життя, M ± sd	5 тиждень життя, M ± sd	P – між показниками
КГ	6,31±1,49	6,78±1,31	6,31±1,49	2:3 0,493;
P – між підгрупами	1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; A 0,636; B >0,05	1a >0,05; 1б >0,05; 2a 0,094; 2б >0,05; A >0,05; B >0,05	1a >0,05; 1б >0,05; 2a 0,287; 2б >0,05; A 0,359; B >0,05	2:5 >0,05; 3:5 >0,05.
1a	7,03±1,7	6,95±1,43	7,09±1,28	2:3 >0,05;
P – між підгрупами	C >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; A >0,05; B >0,05	C >0,05; 1б >0,05; 2a 0,42; 2б >0,05; A >0,05; B >0,05	C >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; A >0,05; B >0,05	2:5 >0,05; 3:5 >0,05.
1б	6,2±1,26	6,67±1,3	7,1±1,37	2:3 >0,05;
P – між підгрупами	C >0,05; 1a >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; A >0,05; B >0,05	C >0,05; 1a >0,05; 2a 0,22; 2б >0,05; A >0,05; B >0,05	C >0,05; 1a >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; A >0,05; B >0,05	2:5 0,301; 3:5 >0,05.
2a	7,25±1,42	8,17±1,47	7,75±1,49	2:3 0,401;
P – між підгрупами	C >0,05; 1a >0,05; 1б >0,05; 2б >0,05; A >0,05; B >0,05	C 0,094; 1a 0,42; 1б 0,22; 2б >0,05; A >0,05; B 0,273	C 0,287; 1a >0,05; 1б >0,05; 2б >0,05; A >0,05; B >0,05	2:5 >0,05; 3:5 >0,05.
2б	6,17±1,47	7,2±1,48	7,25±1,26	2:3 0,763;
P – між підгрупами	C >0,05; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; A >0,05; B >0,05	C >0,05; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; A >0,05; B >0,05	C >0,05; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; A >0,05; B >0,05	2:5 0,786; 3:5 >0,05.
A	7,09±1,64	7,41±1,54	7,26±1,34	2:3 >0,05;
P – між підгрупами	C 0,636; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; B 0,594	C >0,05; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; B >0,05	C 0,359; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; B >0,05	2:5 >0,05; 3:5 >0,05.
B	6,19±1,29	6,82±1,33	7,14±1,29	2:3 0,43;
P – між підгрупами	C >0,05; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; A 0,594	C >0,05; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a 0,273; 2б >0,05; A >0,05	C >0,05; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; A >0,05	2:5 0,118; 3:5 >0,05.

Примітка: M – середнє арифметичне, sd – стандартне відхилення, P – достовірна різниця, 2:3 – P між 2 та 3 тижнем життя, 2:5 – P між 2 та 5 тижнем життя, 3:5 – P між 3 та 5 тижнем життя, КГ – контрольна група.

Джерело: власна розробка автора



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 4.1.3. Динаміка середніх показників E.coli в досліджуваних групах.

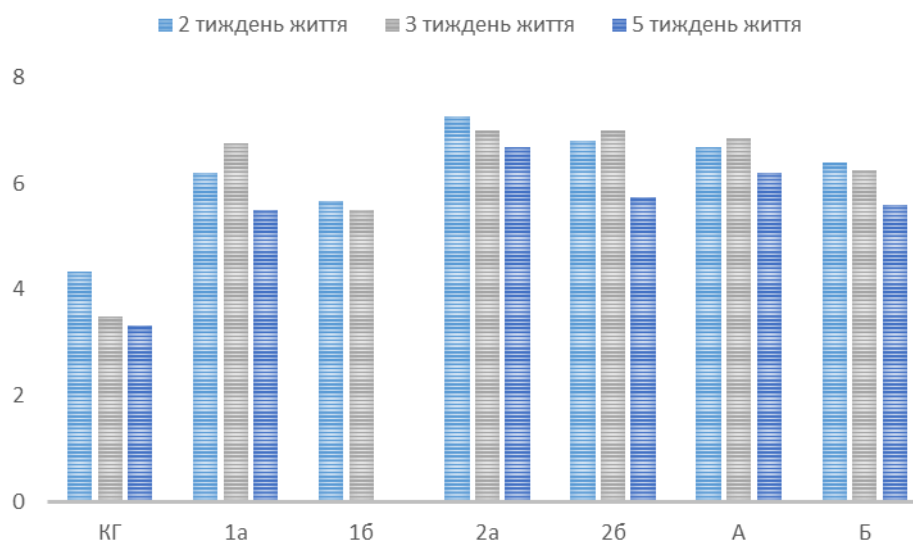
При дослідженні величини загальної кількості E.coli зі слабкими ферментативними властивостями у віці 2 тижнів відзначені більш вищі значення у підгрупі 2а порівняно зі здоровими ($p=0.049$). У решті підгруп достовірних відмінностей не було виявлено ($p>0,05$). На 3 тижні виявлено більш вищі значення у підгрупах 1а ($p=0.012$), 2а ($p=0,01$), 2б ($p=0,022$), А ($p=0.004$), Б ($p=0,048$) по відношенню до контрольної групи. Різниця у підгрупах 1а та 2а не було виявлено ($p>0,05$). Не було знайдено змін у групах середнього та важкого ступеня, які на додаток отримували пробіотик ($p>0,05$). Також достовірних відмінностей у групах А та Б не було зазначено ($p>0,05$). На 5-му тижні не було виявлено достовірних відмінностей у підгрупах ($p>0,05$). Дані продемонстровано у таблиці 4.1.4, на рисунку 4.1.4 відображено динаміку загальної кількості E.coli зі слабкими ферментативними властивостями серед досліджуваних груп.

Динаміка рівня загальної кількості E.coli зі слабкими ферментативними властивостями у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію та контрольної групи

Підгрупа	2 тиждень життя, М ± sd	3 тиждень життя, М ± sd	5 тиждень життя, М ± sd	Р – між показниками
КГ	4,33±0,58	3,5±0,71	3,33±0,58	2:3 0,576;
Р – між підгрупами	1a 0,707; 1б >0,05; 2a 0,049; 2б 0,131; А 0,1; Б 0,283	1a 0,012; 1б 0,788; 2a 0,01; 2б 0,022; А 0,004; Б 0,048	-	2:5 0,297; 3:5 >0,05.
1a	6,2±1,3	6,75±0,96	5,5±0,71	2:3 >0,05;
Р – між підгрупами	КГ 0,707; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,012; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	-	2:5 >0,05; 3:5 0,701.
1б	5,67±1,15	5,5±0,71	-	-
Р – між підгрупами	КГ >0,05; 1a >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,788; 1a >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	-	
2a	7,25±1,26	7±1	6,67±1,53	2:3 >0,05;
Р – між підгрупами	КГ 0,049; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,01; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; А >0,05; Б >0,05	-	2:5 >0,05; 3:5 >0,05.
2б	6,8±0,84	7±0	5,75±1,26	2:3 >0,05;
Р – між підгрупами	КГ 0,131; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,022; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; А >0,05; Б >0,05	-	2:5 0,437; 3:5 0,527.
А	6,67±1,32	6,86±0,9	6,2±1,3	2:3 >0,05;
Р – між підгрупами	КГ 0,1; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; Б 0,594	КГ 0,004; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; Б >0,05	-	2:5 >0,05; 3:5 >0,05
Б	6,38±1,06	6,25±0,96	5,6±1,14	2:3 0,651;
Р – між підгрупами	КГ 0,283; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; А 0,594	КГ 0,048; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; А >0,05	-	2:5 0,606; 3:5 0,713.

Примітка: М – середнє арифметичне, sd – стандартне відхилення, Р – достовірна різниця, 2:3 – Р між 2 та 3 тижнем життя, 2:5 – Р між 2 та 5 тижнем життя, 3:5 – Р між 3 та 5 тижнем життя, КГ – контрольна група.

Джерело: власна розробка автора



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 4.1.4. Динаміка загальної кількості *E.coli* зі слабкими ферментативними властивостями серед досліджуваних груп.

Рівні умовно-патогенної мікрофлори у віці 2 тижнів були більш високими у дітей 1а ($p=0,002$), 2а ($p=0,041$) та А ($p<0,001$) по відношенню до групи здорових. На 3 тижні показники були більш високими у дітей 1а ($p<0,001$), 2а ($p=0,006$) та А ($p<0,001$) у порівнянні з контрольною групою. У віці 2 і 3 тижнів у решті підгруп не було відзначено достовірних змін ($p>0,05$). Наведені дані представлені в таблиці 4.1.5.

Таблиця. 4.1.5

Динаміка рівня умовно-патогенної мікрофлори у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію та контрольної групи

Підгрупа	2 тижень життя, М ± sd	3 тижень життя, М ± sd	5 тижень життя, М ± sd	Р – між показниками
КГ	4,72±1,28	4,41±1,04	4,28±1,17	2:3 0,861;
Р – між підгрупами	1а 0,002; 1б 0,289; 2а 0,041; 2б >0,05; А <0,001; Б 0,142	1а <0,001; 1б 0,427; 2а 0,006; 2б 0,35; А <0,001; Б 0,071	1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,107; 2б 0,561; А >0,05; Б >0,05	2:5 0,411; 3:5 >0,05.
1а	6,05±1,43	6,03±1,21	3,9±1,25	2:3 >0,05;
Р – між підгрупами	КГ 0,002; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ <0,001; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ >0,05; 1б >0,05; 2а 0,02; 2б 0,121; А >0,05; Б >0,05	2:5 <0,001; 3:5 <0,001.
1б	5,8±1,52	5,29±1,27	3,89±0,78	2:3 0,871;
Р – між підгрупами	КГ 0,289; 1а >0,05; 2а 0, >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,427; 1а >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А 0,78; Б >0,05	КГ >0,05; 1а >0,05; 2а 0,065; 2б 0,287; А >0,05; Б >0,05	2:5 0,004; 3:5 0,047.

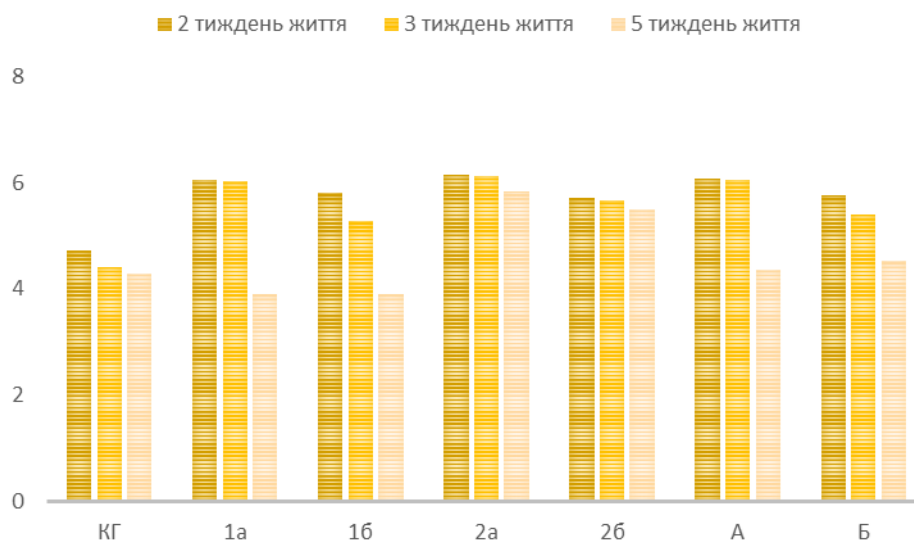
Продовження таблиці 4.1.5

Підгрупа	2 тиждень життя, М ± sd	3 тиждень життя, М ± sd	5 тиждень життя, М ± sd	Р – між показниками
2а	6,15±1,34	6,13±1,25	5,83±0,98	2:3 >0,05; 2:5 >0,05; 3:5 >0,05.
Р – між підгрупами	КГ 0,041; 1а >0,05; 1б >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,006; 1а >0,05; 1б >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,107; 1а 0,02; 1б 0,065; 2б >0,05; А 0,173; Б 0,618	
2б	5,71±1,11	5,67±0,82	5,5±1,05	2:3 >0,05; 2:5 >0,05; 3:5 >0,05.
Р – між підгрупами	КГ >0,05; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,35; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,561; 1а 0,121; 1б 0,287; 2а >0,05; А 0,82; Б >0,05	
А	6,08±1,41	6,05±1,22	4,35±1,44	2:3 >0,05; 2:5 <0,001; 3:5 <0,001.
Р – між підгрупами	КГ <0,001; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; Б >0,05	КГ <0,001; 1а >0,05; 1б 0,78; 2а >0,05; 2б >0,05; Б 0,93	КГ >0,05; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,173; 2б 0,82; Б >0,05	
Б	5,77±1,38	5,4±1,14	4,53±1,19	2:3 >0,05; 2:5 0,014; 3:5 0,142.
Р – між підгрупами	КГ 0,142; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05	КГ 0,071; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А 0,93	КГ >0,05; 1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,618; 2б >0,05; А >0,05	

Примітка: М – середнє арифметичне, sd – стандартне відхилення, Р – достовірна різниця, 2:3 – Р між 2 та 3 тижнем життя, 2:5 – Р між 2 та 5 тижнем життя, 3:5 – Р між 3 та 5 тижнем життя, КГ – контрольна група.

Джерело: власна розробка автора

У віці 5 тижнів показники умовно-патогенної мікрофлори були більш низькими порівняно з 2 тижнем у дітей 1а ($p < 0,001$), 1б ($p = 0,004$), А ($p < 0,001$) та Б ($p = 0,014$). Також на 5 тижні виявлено негативну динаміку по відношенню до 3 тижня у 1а ($p < 0,001$), 1б ($p = 0,047$), А ($p < 0,001$). Відзначено підвищені значення у дітей 2а порівняно з 1а підгрупою ($p = 0,02$). Різниці у дітей середнього та тяжкого ступеня, які на додаток отримували пробіотик не було ($p > 0,05$). Також не зазначено відмінностей у групах А та Б ($p > 0,05$)., на рисунку 4.1.5 продемонстровано динаміку рівнів УПІМ серед обстежених груп.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 4.1.5. Динаміка рівнів УПМ серед обстежених груп.

4.2 Показники рівня фекального кальпротектину у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію та контрольної групи

Значення фекального кальпротектину на 2 тижні життя були більш високими в підгрупах 2а ($p < 0,001$) та А ($p = 0,008$) по відношенню до контрольної групи. Відмінностей у підгрупах 1а та 2а не виявлено ($p > 0,05$), хоча значення ФК у новонароджених з тяжким ступенем НЕ були більш високими ($474,14 \pm 151,89$). У дітей, які приймають біопрепарат, величина ФК не мала достовірної різниці в порівнянні з аналогічними значеннями контрольної групи ($p > 0,05$). Аналогічно показники ФК не мали достовірної різниці у групах Б та здорових ($p > 0,05$). У той же час відмінностей у значеннях ФК у групах А та Б не було знайдено ($p > 0,05$). Дані продемонстровано у таблиці 4.2.1.

Динаміка рівня фекального кальпротектину у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію та контрольної групи

Підгрупа	2 тиждень життя, М ± sd	3 тиждень життя, М ± sd	5 тиждень життя, М ± sd	Р – між показниками
КГ	280,59±123,68	195,31±115,52	153,53±34,64	2:3 0,003;
Р – між підгрупами	1a 0,213; 1б >0,05; 2a <0,001; 2б 0,384; А 0,008; Б 0,256	1a 0,004; 1б 0,079; 2a <0,001; 2б 0,017; А <0,001; Б 0,004	1a 0,03; 1б >0,05; 2a 0,254; 2б >0,05; А 0,011; Б >0,05	2:5 <0,001; 3:5 0,291.
1a	361,85±137,4	299,86±115,1	206,94±82,9	2:3 0,039;
Р – між підгрупами	КГ 0,231; 1б >0,05; 2a 0,155; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,004; 1б >0,05; 2a 0,257; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,03 1б 0,328; 2a >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б 0,4	2:5 <0,001; 3:5 0,02.
1б	354,7±117,68	298,94±100,96	156,13±62,27	2:3 0,283;
Р – між підгрупами	КГ >0,05; 1a >0,05; 2a 0,262; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,079; 1a >0,05; 2a 0,609; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ >0,05; 1a 0,328; 2a 0,716; 2б >0,05; А 0,207; Б >0,05	2:5 <0,001; 3:5 <0,001.
2a	474,14±151,89	394,31±131,67	213,27±62,09	2:3 0,318;
Р – між підгрупами	КГ <0,001; 1a 0,155; 1б 0,262; 2б >0,05; А 0,716; Б 0,454	КГ <0,001; 1a >0,05; 1б 0,609; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,254; 1a >0,05; 1б 0,716; 2б >0,05; А >0,05; Б 0,97	2:5 <0,001; 3:5 0,003.
2б	415,57±136,69	373,5±121,27	179,83±53,26	2:3 >0,05;
Р – між підгрупами	КГ 0,384; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ 0,017; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; А >0,05; Б >0,05	КГ >0,05; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	2:5 0,005; 3:5 0,025.
А	388,05±147,57	322,18±124,7	208,46±77,82	2:3 0,014;
Р – між підгрупами	КГ 0,008; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; Б >0,05	КГ <0,001; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; Б >0,05	КГ 0,011; 1a >0,05; 1б 0,207; 2a >0,05; 2б >0,05; Б 0,234	2:5 <0,001; 3:5 <0,001.
Б	370,48±123,17	318,39±108,98	162,9±59,53	2:3 0,24;
Р – між підгрупами	КГ 0,256; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a 0,454; 2б >0,05; А >0,05	КГ 0,004; 1a >0,05; 1б >0,05; 2a >0,05; 2б >0,05; А >0,05	КГ >0,05; 1a 0,4; 1б >0,05; 2a 0,97; 2б >0,05; А 0,234	2:5 <0,001; 3:5 <0,001.

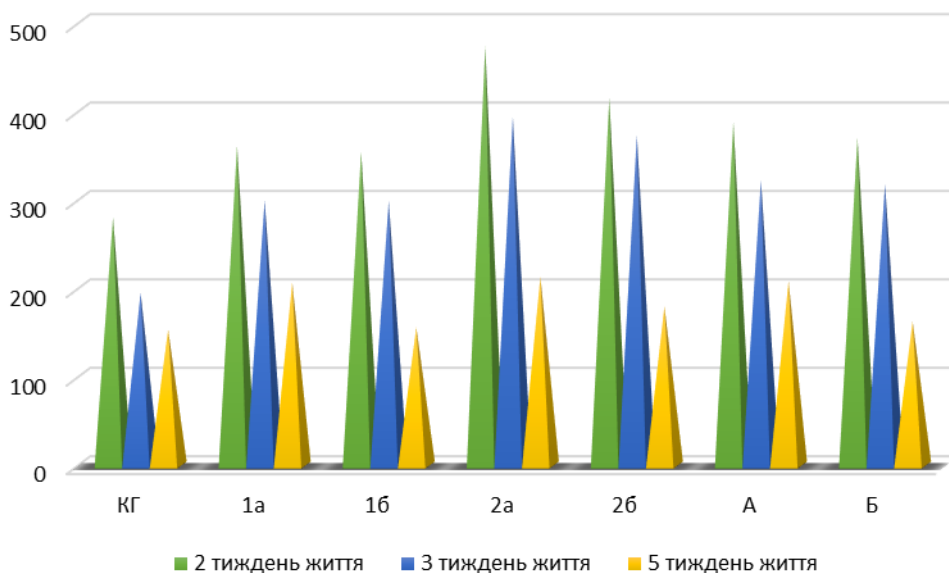
Примітка: М – середнє арифметичне, sd – стандартне відхилення, Р – достовірна різниця, 2:3 – Р між 2 та 3 тижнем життя, 2:5 – Р між 2 та 5 тижнем життя, 3:5 – Р між 3 та 5 тижнем життя, КГ – контрольна група.

Джерело: власна розробка автора

У віці 3 тижнів відбувалася негативна динаміка значень ФК у всіх підгрупах, але достовірні зміни зазначені у здорових (p=0,003), 1a (p=0,039) та А (p=0,014). Вищі рівні ФК спостерігалися у дітей 1a (p=0,004), 2a (p<0,001), А (p<0,001) та Б

($p=0,004$) по відношенню до контрольної групи. Різниці у підгрупах 1а та 2а не було знайдено ($p>0,05$). Значення ФК демонструють нижчі рівні у дітей, які отримували біопрепарат, ніж у тих, хто не отримував, але достовірної різниці не було виявлено ($p>0,05$).

На 5 тижні життя відбувалося подальше зниження рівня ФК у контрольній групі, але достовірно лише по відношенню до 2 тижня. У дітей інших підгруп також спостерігалася негативна динаміка величини ФК, яка була достовірною як щодо третього, так і другого тижня у всіх групах. Вищі рівні ФК зазначені у підгрупах 1а ($p=0,03$) та А ($p=0,011$) порівняно з контрольною групою. Різниці в підгрупах середнього та важкого ступеня не було виявлено ($p>0,05$). У той же час середні значення ФК у новонароджених отримували пробіотик були меншими, ніж у підгрупах не отримували пробіотик, але достовірної різниці не зазначено ($p>0,05$). Також відмінностей у підгрупах А та Б не було виявлено ($p>0,05$). Динаміка концентрації рівня фекального кальпротектину зображено на рисунку 4.2.1.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 4.2.1. Динаміка концентрації рівня фекального кальпротектину.

4.3 Показники рівня С-реактивного білку у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію

При дослідженні рівня СРБ у віці 2 тижнів відмічались зміни між групами середнього та важкого ступеню ($p=0,019$). Достовірну різницю не було зафіксовано між підгрупами 1б та 2б ($p>0,05$). Змін між підгрупами А і Б не виявлено ($p>0,05$). У віці 5 тижнів не відмічалось достовірних змін у досліджуваних підгрупах ($p>0,05$). Проте було зафіксовано позитивну динаміку відносно 2-тижневого віку зі зменшенням показників СРБ у всіх підгрупах, виключаючи 2б. Наведені дані представлені в таблиці 4.3.1. Динаміка рівня С-реактивного білку серед досліджуваних груп представлена на рисунку 4.3.1.

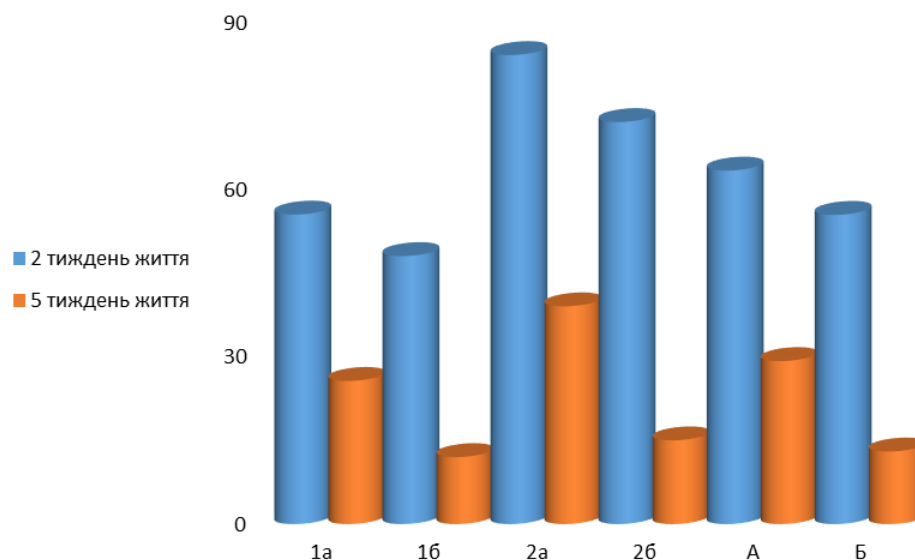
Таблиця 4.3.1

Динаміка рівня СРБ у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію

Підгрупа	2 тиждень життя, $M \pm sd$	5 тиждень життя, $M \pm sd$	P – між показниками
1а	55,43±28,52	25,64±28,03	0,008
P – між підгрупами	1б 0,518; 2а 0,019; 2б 0,293; А 0,341; Б 0,997	1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,095; Б >0,05	
1б	48±29,39	12±8,49	0,038
P – між підгрупами	1а 0,518; 2а 0,012; 2б 0,168; А 0,166; Б >0,05	1а >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	
2а	84±22,22	39±38,42	0,026
P – між підгрупами	1а 0,019; 1б 0,012; 2б >0,05; А 0,075; Б 0,572	1а >0,05; 1б >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	
2б	72±27,71	15±12,73	0,057
P – між підгрупами	1а >0,05; 1б 0,168; 2а >0,05; А >0,05; Б >0,05	1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; А >0,05; Б >0,05	
А	63,31±29,55	29,2±30,24	0,001
P – між підгрупами	1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,075; 2б >0,05; Б >0,05	1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; Б >0,05	
Б	55,38±30,02	13±8,83	0,04
P – між підгрупами	1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,029; 2б >0,05; А >0,05	1а >0,05; 1б >0,05; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05	

Примітка: М – середнє арифметичне, sd – стандартне відхилення, P – достовірна різниця, КГ – контрольна група.

Джерело: власна розробка автора



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 4.3.1. Динаміка рівня С-реактивного білку серед досліджуваних груп.

4.4 Показники рівня цитокінів у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію

При дослідженні рівню ІЛ-1 β на 2 тижні знайдено різницю між підгрупами середньої та тяжкої форми НЕ ($p=0,02$). Також виявлено зміни між підгрупами 1б та 2б ($p=0,049$), не дивлячись на те, що обидві групи отримували біопрепарат, в останніх відмічені більш високі показники ІЛ-1 β . Зміни між підгрупами А і Б не визначались ($p>0,05$). Наведені дані представлені в таблиці 4.4.1.

Таблиця. 4.4.1

Динаміка рівня ІЛ-1 β у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію

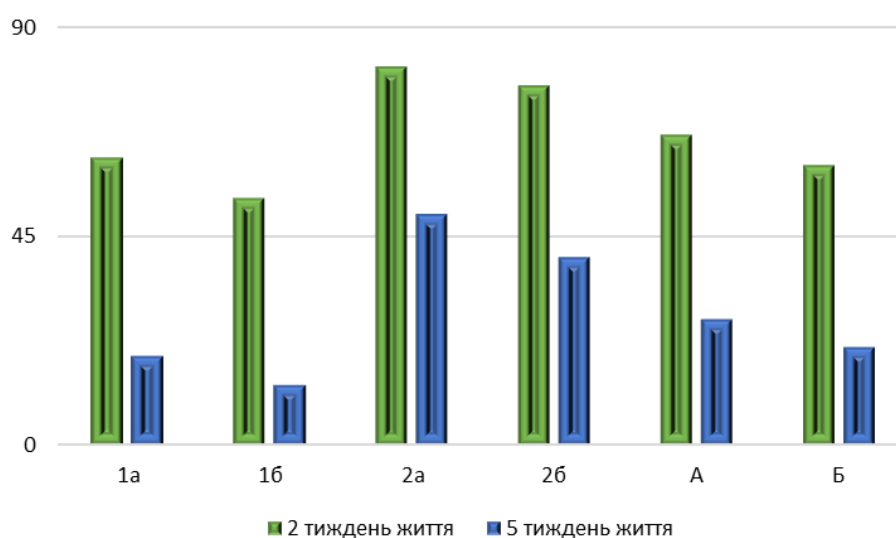
Підгрупа	2 тижень життя, М \pm sd	5 тижень життя, М \pm sd	P – між показниками
1a	62,21 \pm 19,59	19,52 \pm 6,93	0,000
P – між підгрупами	1б $>$ 0,05; 2а 0,02; 2б 0,59; А $>$ 0,05; Б $>$ 0,05	1б $>$ 0,05; 2а $<$ 0,001; 2б $<$ 0,001; А 0,095; Б $>$ 0,05	
1б	53,38 \pm 12,35	13,09 \pm 4,47	0,000
P – між підгрупами	1а $>$ 0,05; 2а $<$ 0,001; 2б 0,049; А $>$ 0,127; Б $>$ 0,05	1а $>$ 0,05; 2а $<$ 0,001; 2б $<$ 0,001; А 0,002; Б $>$ 0,05	
2а	81,78 \pm 15,25	49,94 \pm 8,1	0,000
P – між підгрупами	1а 0,02; 1б $<$ 0,001; 2б $>$ 0,05; А 0,171; Б 0,016	1а $<$ 0,001; 1б $<$ 0,001; 2б $>$ 0,05; А $<$ 0,001; Б $<$ 0,001	

Продовження таблиці 4.4.1

Підгрупа	2 тиждень життя, М ± sd	5 тиждень життя, М ± sd	Р – між показниками
2б	77,64±10,79	40,5±4,67	0,000
Р – між підгрупами	1а 0,59; 1б 0,049; 2а >0,05; А >0,05; Б 0,423	1а 0,001; 1б <0,001; 2а >0,05; А >0,147; Б 0,007	
А	66,9±20,33	27,32±15,23	0,000
Р – між підгрупами	1а >0,05; 1б <0,127; 2а 0,171; 2б >0,05; Б >0,05	1а 0,095; 1б 0,002; 2а <0,001; 2б 0,147; Б 0,879	
Б	60,46±16,23	21,32±13,62	0,000
Р – між підгрупами	1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,016; 2б 0,423; А >0,05	1а >0,05; 1б >0,05; 2а <0,001; 2б 0,007; А 0,879	
Примітка: М – середнє арифметичне, sd – стандартне відхилення, Р – достовірна різниця, КГ – контрольна група.			

Джерело: власна розробка автора

У віці 5 тижнів відмічена різниця показника ІЛ-1β між підгрупами 1а та 2а ($p < 0,001$). Також визначено зміни у рівнях ІЛ-1β між підгрупами дітей середнього та важкого ступеню, які отримували пробіотик ($p < 0,001$). Різниці між підгрупами А і Б не виявлено ($p > 0,05$). На 5 тижні відзначалась позитивна динаміка рівнів ІЛ-1β серед всіх обстежуваних підгруп. Динаміка рівня ІЛ-1β серед досліджуваних груп представлена на рисунку 4.4.1.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 4.4.1. Динаміка рівня ІЛ-1β серед досліджуваних груп.

При дослідженні показників ІЛ-10 у новонароджених з НЕ на 2 тижні життя не виявлено достовірних змін між досліджуваними підгрупами ($p > 0,05$). Проте у віці 5 тижнів відмічена різниця між підгрупами 1а та 2а ($p < 0,001$). Також виявлено позитивну динаміку у дітей, що отримували біопрепарат, проте достовірних змін не було виявлено ($p > 0,05$). Різниця між підгрупами А і Б не відмічена ($p > 0,05$). На 5 тижні відмічалась тенденція до зменшення показників ІЛ-10 по відношенню до 2 тижня. Дані продемонстровано у таблиці 4.4.2. Динаміка рівня ІЛ-10 серед досліджуваних груп представлена на рисунку 4.4.2.

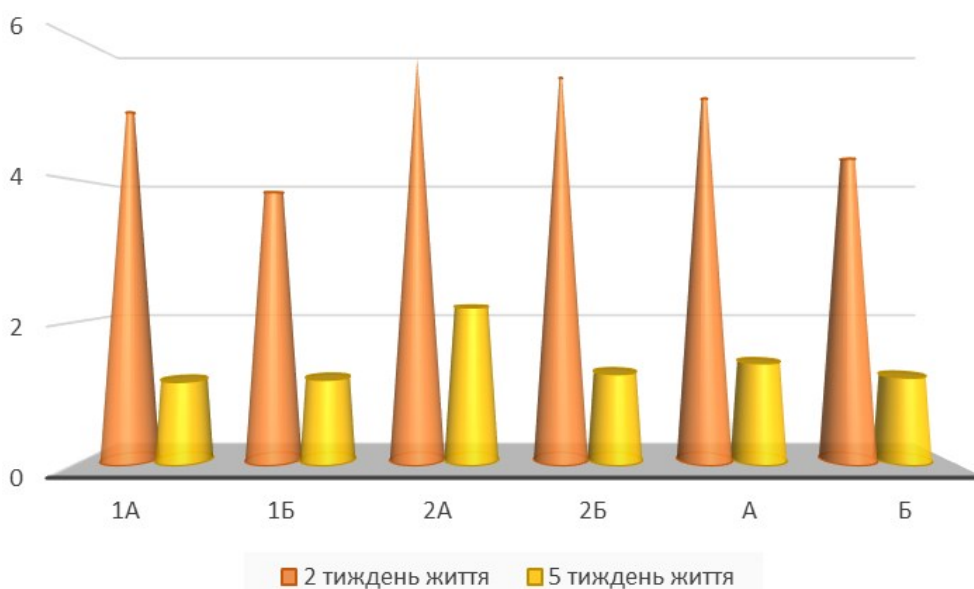
Таблиця 4.4.2

Динаміка рівня ІЛ-10 у дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію

Підгрупа	2 тиждень життя, $M \pm sd$	5 тиждень життя, $M \pm sd$	P – між показниками
1а	4,99±2,21	1,16±0,59	0,000
P – між підгрупами	1б 0,518; 2а >0,05; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	1б >0,05; 2а <0,001; 2б >0,05; А >0,095; Б >0,05	
1б	3,84±1,46	1,19±0,56	0,000
P – між підгрупами	1а 0,518; 2а 0,091; 2б 0,756; А 0,162; Б >0,05	1а >0,05; 2а <0,003; 2б >0,05; А >0,05; Б >0,05	
2а	5,79±1,21	2,2±0,56	0,000
P – між підгрупами	1а >0,05; 1б 0,091; 2б >0,05; А >0,05; Б 0,399	1а <0,001; 1б 0,003; 2б 0,078; А 0,012; Б 0,02	
2б	5,49±0,94	1,27±0,59	0,000
P – між підгрупами	1а >0,05; 1б 0,756; 2а >0,05; А >0,05; Б >0,05	1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,078; А >0,05; Б >0,05	
А	5,19±2,04	1,42±0,74	0,000
P – між підгрупами	1а >0,05; 1б 0,162; 2а >0,05; 2б >0,05; Б 0,932	1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,012; 2б >0,05; Б >0,05	
Б	4,32±1,51	1,22±0,55	0,000
P – між підгрупами	1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,399; 2б >0,05; А 0,932	1а >0,05; 1б >0,05; 2а 0,002; 2б >0,05; А >0,05	

Примітка: М – середнє арифметичне, sd – стандартне відхилення, P – достовірна різниця, КГ – контрольна група.

Джерело: власна розробка автора



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 4.4.2. Динаміка рівня ІЛ-10 серед досліджуваних груп.

4.5 Фактори ризику і взаємозалежності показників системної і локальної відповіді та показників мікробіому у дітей з неонатальною енцефалопатією

Досліджуючи загальні показники дітей, досить важливу роль у розвитку неонатальної енцефалопатії новонародженого відіграють, як анамнез життя новонародженого, так і акушерський анамнез матері. Нижче наведені дані кореляційного аналізу загальних показників та рівня фекального кальпротектину в досліджуваних групах.

Таблиця 4.5.1

Кореляційний аналіз неонатальних показників та рівня фекального кальпротектину в контрольній групі.

Показники		Гестаційний вік	Маса при народженні	Зріст	FC 2 W	FC 3 W	FC 5 W
Гестаційний вік	N	32	32	32	32	32	32
	PC	1	,393*	,485**	-0,328	-,393*	-0,212
	p		0,026	0,005	0,067	0,026	0,245
Маса при народженні	PC	,393*	1	,765**	-,371*	-,573**	-,507**
	p	0,026		<,001	0,036	<,001	0,003

Продовження таблиці 4.5.1

Показники		Гестаційний вік	Маса при народженні	Зріст	FC 2 W	FC 3 W	FC 5 W
Зріст	PC	,485**	,765**	1	-,463**	-,583**	-,559**
	p	0,005	<,001		0,008	<,001	<,001
FC 2W	PC	-0,328	-,371*	-,463**	1	,883**	,830**
	p	0,067	0,036	0,008		<,001	<,001
FC 3W	PC	-,393*	-,573**	-,583**	,883**	1	,829**
	p	0,026	<,001	<,001	<,001		<,001
FC 5W	PC	-0,212	-,507**	-,559**	,830**	,829**	1
	p	0,245	0,003	<,001	<,001	<,001	

Примітка: PC – Кореляція Пірсона, p – достовірна різниця, N – кількість спостережень, 2W – 2 тиждень, 3W – 3 тиждень, 5W- 5 тиждень, FC – фекальний кальпротектин.

Джерело: власна розробка автора

Нами було виявлено, що у всіх групах зазначено слабку позитивну кореляцію між масою тіла при народженні та гестаційним віком ($p < 0,001$). Сильний позитивний кореляційний зв'язок між масою тіла та зростом при народженні спостерігався у групах здорових (0,393, $p=0,026$) та дітей, які приймають пробіотик (0,68, $p < 0,001$). Оцінка за шкалою Апгар 1' сильно позитивно корелювала з оцінкою за шкалою Апгар 5' у дітей хворих на НЕ ($p < 0,001$). Наведені дані представлені на таблицях 4.5.1; 4.5.2; 4.5.3).

Таблиця 4.5.2

Кореляційний аналіз неонатальних показників та рівня фекального кальпротектину в групі А.

Показники		Гестаційний вік	Маса при народженні	Зріст	Апгар 1'	Апгар 5'	FC 2W	FC 3 W	FC 5 W
Гестаційний вік	PC	1	0,425	0,051	0,102	0,153	0,051	-0,275	0,092
	p		<,001	0,7	0,438	0,243	0,697	0,042	0,545
	N	60	60	59	60	60	60	55	46
Маса при народженні	PC	0,425	1	0,194	-0,063	-0,027	-0,092	-0,149	-0,187
	p	<,001		0,14	0,63	0,84	0,482	0,277	0,214
	N	60	60	59	60	60	60	55	46
Зріст	PC	0,051	0,194	1	-0,113	-0,083	0,089	0,098	-0,013
	p	0,7	0,14		0,392	0,531	0,503	0,481	0,933
	N	59	59	59	59	59	59	54	45
Апгар 1'	PC	0,102	-0,063	-0,11	1	0,94	-0,102	-0,188	0,151
	p	0,438	0,63	0,392		<,001	0,437	0,17	0,315
	N	60	60	59	60	60	60	55	46

Продовження таблиці 4.5.3

Показники		Гестацій- ний вік	Маса при наро- дженні	Зріст	Апгар 1'	Апгар 5'	FC 2W	FC 3 W	FC 5 W
FC 3W	PC	-0,199	-0,278	-0,23	-0,264	-0,341	0,084	1	0,28
	p	0,363	0,199	0,275	0,223	0,111	0,704		0,219
	N	23	23	23	23	23	23	23	21
FC 5W	PC	-0,209	0,049	-0,09	-0,304	-0,348	0,14	0,28	1
	p	0,363	0,832	0,695	0,181	0,123	0,545	0,219	
	N	21	21	21	21	21	21	21	21

Примітка: PC – Кореляція Пірсона, p – достовірна різниця, N – кількість спостережень, 2W – 2 тиждень, 3W – 3 тиждень, 5W- 5 тиждень, FC – фекальний кальпротектин.

Джерело: власна розробка автора

Кількість вагітностей мала сильний позитивний кореляційний зв'язок із кількістю пологів у всіх групах ($p < 0,001$). Вік матері позитивно корелював з віком батька у дітей контрольної (0,459, $p=0,016$) (Таблиця 4.5.1) та групи А (0,711, $p < 0,001$), але лише в останніх було відзначено сильний зв'язок. Також вік матері мав слабкий позитивний зв'язок з кількістю вагітностей та пологів у здорових дітей та групи А ($p < 0,001$). Дані представлено у таблицях 4.5.4, 4.5.5, 4.5.6.

Таблиця 4.5.4

Кореляційний аналіз загальних показників батьків у контрольній групі.

Показники		Вік батька	Вік матері	Кількість вагітностей	Кількість пологів
Вік батька	PC	1	,459*	0,088	0,144
	p		0,016	0,661	0,473
	N	27	27	27	27
Вік матері	PC	,459*	1	,393*	,464**
	p	0,016		0,026	0,007
	N	27	32	32	32
Кількість вагітностей	PC	0,088	,393*	1	,940**
	p	0,661	0,026		<,001
	N	27	32	32	32
Кількість пологів	PC	0,144	,464**	,940**	1
	p	0,473	0,007	<,001	
	N	27	32	32	32

Джерело: власна розробка автора

Таблиця 4.5.5

Кореляційний аналіз загальних показників батьків у групі А.

Показники		Вік батька	Вік матері	Кількість вагітностей	Кількість пологів
Вік батька	PC	1	0,711	0,491	0,349
	p		<,001	0,002	0,032
	N	38	37	38	38
Вік матері	PC	0,711	1	0,441	0,37
	p	<,001		0,001	0,008
	N	37	51	51	51
Кількість вагітностей	PC	0,491	0,441	1	0,808
	p	0,002	0,001		<,001
	N	38	51	60	60
Кількість пологів	PC	0,349	0,37	0,808	1
	p	0,032	0,008	<,001	
	N	38	51	60	60

Джерело: власна розробка автора

Таблиця 4.5.6

Кореляційний аналіз загальних показників батьків у групі Б.

Показники		Вік батька	Вік матері	Кількість вагітностей	Кількість пологів
Вік батька	PC	1	0,311	0,335	0,421
	p		0,278	0,241	0,133
	N	14	14	14	14
Вік матері	PC	0,311	1	0,299	0,295
	p	0,278		0,13	0,136
	N	14	27	27	27
Кількість вагітностей	PC	0,335	0,299	1	0,895
	p	0,241	0,13		<,001
	N	14	27	27	27
Кількість пологів	PC	0,421	0,295	0,895	1
	p	0,133	0,136	<,001	
	N	14	27	27	27

Джерело: власна розробка автора

Значення фекального кальпротектину (ФК) позитивно корелювали між значеннями на 2, 3 та 5 тижні у дітей групи А (0,394, $p=0,026$) та здорових (0,829, $p < 0,001$), але лише в останніх було виявлено сильний зв'язок (Таблиці 4.5.1; 4.5.2). Показники ФК на 2 тижні життя слабо негативно корелювали з масою тіла (-0,371, $p=0,036$) та зростом (-0,463, $p=0,008$) при народженні в контрольній групі, з оцінкою Апгар 1' (-0,453, $p=0,018$) та Апгар 5' (-0,474, $p=0,013$) у підгрупі Б

(таблиця 4.5.3). Значення ФК у віці 3 тижнів мали слабкий негативний зв'язок із гестаційним віком у здорових (-0,393, $p=0,026$) та новонароджених підгрупи А (-0,275, $p=0,042$), масою (-0,573, $p < 0,001$) та зростом (-0,583, $p < 0,001$) при народженні у контрольній групі. Рівні ФК на 5 тижні слабо негативно корелювали з масою тіла (-0,507, $p=0,003$) та зростом (-0,559, $p < 0,001$) при народженні у дітей контрольної групи.

У дітей контрольної групи протягом усього дослідження виявлено позитивний зв'язок між рівнями ФК та показниками біфідобактерій, лактобактерій, E.coli та УПМ лише на 2 та 5 тижні ($p < 0,001$). Сильна позитивна кореляція відзначалася між значеннями ФК протягом 2, 3 та 5 тижня і рівнями біфідобактерій на 3 тижні, E.coli на 2 та 3 тижні та УПМ на 2 тижні ($p < 0,001$) (Таблиця 4.5.7).

Таблиця 4.5.7

Кореляційний аналіз показників рівня фекального кальпротектину та мікробіому кишечника в контрольній групі.

Показники		FC 2W	FC 3W	FC 5W	BIF 2W	BIF 3W	BIF 5W	LAC 2W	LAC 3W	LAC 5W	EC 2W	EC 3W	EC 5W	OP 2W	OP 3W	OP 5W
FC 2W	N	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
	PC	1	,883**	,830**	,421*	,670**	,565**	,684**	,572**	,713**	,635**	,698**	,570**	,689**	0,336	,645**
	p		<,001	<,001	0,016	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	0,06	<,001
FC 3W	PC	,883**	1	,829**	,362*	,657**	,522**	,593**	,519**	,577**	,614**	,640**	,509**	,683**	0,309	,660**
	p	<,001		<,001	0,042	<,001	0,002	<,001	0,002	<,001	<,001	<,001	0,003	<,001	0,085	<,001
FC 5W	PC	,830**	,829**	1	,478**	,699**	,422*	,547**	,517**	,695**	,622**	,733**	,527**	,715**	0,217	,563**
	p	<,001	<,001		0,006	<,001	0,016	0,001	0,002	<,001	<,001	<,001	0,002	<,001	0,232	<,001
BIF 2W	PC	,421*	,362*	,478*	1	,847**	,387*	,470**	,614**	0,33	0,188	0,175	,360*	,647**	-0,09	0,101
	p	0,016	0,042	0,006		<,001	0,029	0,007	<,001	0,065	0,303	0,338	0,043	<,001	0,619	0,58
BIF 3W	PC	,670**	,657**	,699**	,847**	1	,448*	,479**	,629**	,442*	,454**	,501**	,506**	,803**	0,017	,437*
	p	<,001	<,001	<,001	<,001		0,01	0,005	<,001	0,011	0,009	0,003	0,003	<,001	0,926	0,012
BIF 5W	PC	,565**	,522**	,422*	,387*	,448*	1	,589**	,727**	,575**	0,059	0,136	,640**	,403*	0,139	0,171
	p	<,001	0,002	0,016	0,029	0,01		<,001	<,001	<,001	0,747	0,457	<,001	0,022	0,447	0,35
LAC 2W	PC	,684**	,593**	,547**	,470**	,479**	,589**	1	,700**	,558**	0,138	0,151	,523**	,512**	,384*	0,227
	p	<,001	<,001	0,001	0,007	0,005	<,001		<,001	<,001	0,45	0,409	0,002	0,003	0,03	0,212
LAC 3W	PC	,572**	,519**	,517**	,614**	,629**	,727**	,700**	1	,630**	0,041	0,178	,628**	,463**	0,191	0,03
	p	<,001	0,002	0,002	<,001	<,001	<,001	<,001		<,001	0,824	0,329	<,001	0,008	0,296	0,871
LAC 5W	PC	,713**	,577**	,695**	0,33	,442*	,575**	,558**	,630**	1	0,337	,475**	,715**	,392*	0,254	0,182
	p	<,001	<,001	<,001	0,065	0,011	<,001	<,001	<,001		0,059	0,006	<,001	0,026	0,161	0,318
EC 2W	PC	,635**	,614**	,622**	0,188	,454**	0,059	0,138	0,041	0,337	1	,792**	0,227	,522**	0,27	,769**
	p	<,001	<,001	<,001	0,303	0,009	0,747	0,45	0,824	0,059		<,001	0,211	0,002	0,134	<,001
EC 3W	PC	,698**	,640**	,733**	0,175	,501**	0,136	0,151	0,178	,475**	,792**	1	,364*	,550**	0,194	,637**

Продовження таблиці 4.5.7

Показники		FC 2W	FC 3W	FC 5W	BIF 2W	BIF 3W	BIF 5W	LAC 2W	LAC 3W	LAC 5W	EC 2W	EC 3W	EC 5W	OP 2W	OP 3W	OP 5W
	p	<,001	<,001	<,001	0,338	0,003	0,457	0,409	0,329	0,006	<,001		0,04	0,001	0,289	<,001
EC 5W	PC	,570**	,509**	,527**	,360*	,506**	,640**	,523**	,628**	,715**	0,227	,364*	1	,499**	0,322	0,155
	p	<,001	0,003	0,002	0,043	0,003	<,001	0,002	<,001	<,001	0,211	0,04		0,004	0,072	0,397
OP 2W	PC	,689**	,683**	,715**	,647**	,803**	,403*	,512**	,463**	,392*	,522**	,550**	,499**	1	0,085	,610**
	p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	0,022	0,003	0,008	0,026	0,002	0,001	0,004		0,644	<,001
OP 3W	PC	0,336	0,309	0,217	0,091	0,017	0,139	,384*	0,191	0,254	0,27	0,194	0,322	0,085	1	0,325
	p	0,06	0,085	0,232	0,619	0,926	0,447	0,03	0,296	0,161	0,134	0,289	0,072	0,644		0,069
OP 5W	PC	,645**	,660**	,563**	0,101	,437*	0,171	0,227	0,03	0,182	,769**	,637**	0,155	,610**	0,325	1
	p	<,001	<,001	<,001	0,58	0,012	0,35	0,212	0,871	0,318	<,001	<,001	0,397	<,001	0,069	

Джерело: власна розробка автора

Значення біфідобактерій позитивно корелювали між показниками на 2 та 3 тижні життя у всіх підгрупах ($p < 0,001$) (Таблиця 4.5.7; 4.5.8). Позитивний зв'язок спостерігався між кількістю біфідобактерій на 2 тижні та лактобактеріями на 2 тижні у здорових новонароджених (0,47, $p=0,007$) та групи А (0,717, $p < 0,001$), проте сильний зв'язок виявлено лише у останніх. Слабопозитивна кореляція спостерігається між кількістю біфідобактерій на 2 тижні та E.coli на 2 тижні у дітей з НЕ (0,375, $p=0,013$). Слабопозитивна кореляція спостерігається між кількістю біфідобактерій на 2 тижні та оцінками Апгар 1' (0,458, $p < 0,001$) та Апгар 5' (0,494, $p < 0,001$) у дітей з НЕ.

Таблиця 4.5.8

Кореляційний аналіз показників ступеню тяжкості неонатальної енцефалопатії та мікробіому кишечника в групі А.

Показник	Апгар 1'	Апгар 5'	BIF 2W	BIF 3W	BIF 5W	LAC 2W	LAC 3W	LAC 5W	EC 2W	EC 3W	EC 5W	OP 2W	OP 3W	OP 5W	
Апгар 1'	PC	1	0,94	0,458	0,514	0,282	0,498	0,212	-0,147	0,05	-0,117	-0,015	-0,053	-0,561	
	p		<,001	<,001	<,001	0,06	<,001	0,128	0,329	0,752	0,553	0,935	0,709	0,752	0,002
	N	60	60	59	54	45	60	53	46	43	28	31	52	39	27
Апгар 5'	PC	0,94	1	0,494	0,523	0,347	0,493	0,246	-0,168	0,086	-0,132	-0,053	-0,054	0,017	-0,495
	p	<,001		<,001	<,001	0,02	<,001	0,075	0,266	0,585	0,504	0,778	0,702	0,919	0,009
	N	60	60	59	54	45	60	53	46	43	28	31	52	39	27
BIF 2W	PC	0,458	0,494	1	0,803	0,46	0,717	0,123	0,075	0,375	0,07	-0,013	0,235	0,282	-0,381
	p	<,001	<,001		<,001	0,001	<,001	0,384	0,625	0,013	0,723	0,946	0,094	0,082	0,05
	N	59	59	59	54	45	59	52	45	43	28	31	52	39	27

Продовження таблиці 4.5.8

Показники		Апгар 1'	Апгар 5'	BIF 2W	BIF 3W	BIF 5W	LAC 2W	LAC 3W	LAC 5W	EC 2W	EC 3W	EC 5W	OP 2W	OP 3W	OP 5W
BIF 3W	PC	0,514	0,523	0,803	1	0,479	0,128		0,118	0,296	0,107	-0,072	0,126	0,246	-0,37
	p	<,001	<,001	<,001		<,001	<,001	0,364	0,442	0,068	0,588	0,7	0,399	0,131	0,058
	N	54	54	54	54	45	54	52	45	39	28	31	47	39	27
BIF 5W	PC	0,282	0,347	0,46	0,479	1	0,402	0,17	0,486	0,12	0,31	0,219	0,128	0,327	-0,298
	p	0,06	0,02	0,001	<,001		0,006	0,27	<,001	0,521	0,123	0,245	0,444	0,077	0,131
	N	45	45	45	45	45	45	44	45	31	26	30	38	30	27
LAC 2W	PC	0,498	0,493	0,717	0,663	0,402	1	0,32	0,007	0,667	0,47	0,069	0,152	0,086	-0,146
	p	<,001	<,001	<,001	<,001	0,006		0,02	0,961	<,001	0,012	0,711	0,281	0,604	0,468
	N	60	60	59	54	45	60	53	46	43	28	31	52	39	27
LAC 3W	PC	0,212	0,246	0,123	0,128	0,17	0,32	1	0,136	0,481	0,3	0,335	0,494	0,41	0,285
	p	0,128	0,075	0,384	0,364	0,27	0,02		0,373	0,003	0,128	0,075	<,001	0,012	0,157
	N	53	53	52	52	44	53	53	45	37	27	29	45	37	26
LAC 5W	PC	-0,147	-0,168	0,075	0,118	0,486	0,007	0,136	1	0,059	0,6	0,502	0,312	0,417	0,086
	p	0,329	0,266	0,625	0,442	<,001	0,961	0,373		0,751	0,001	0,005	0,056	0,022	0,67
	N	46	46	45	45	45	46	45	46	31	26	30	38	30	27
EC 2W	PC	0,05	0,086	0,375	0,296	0,12	0,667	0,481	0,059	1	0,699	0,298	0,248	0,167	0,491
	p	0,752	0,585	0,013	0,068	0,521	<,001	0,003	0,751		<,001	0,158	0,133	0,416	0,054
	N	43	43	43	39	31	43	37	31	43	26	24	38	26	16
EC 3W	PC	-0,117	-0,132	0,07	0,107	0,31	0,47	0,3	0,6	0,699	1	0,586	0,302	0,253	0,62
	p	0,553	0,504	0,723	0,588	0,123	0,012	0,128	0,001	<,001		0,003	0,161	0,327	0,024
	N	28	28	28	28	26	28	27	26	26	28	23	23	17	13
EC 5W	PC	-0,015	-0,053	-0,013	-0,072	0,219	0,069	0,335	0,502	0,298	0,586	1	0,389	0,403	0,31
	p	0,935	0,778	0,946	0,7	0,245	0,711	0,075	0,005	0,158	0,003		0,045	0,07	0,227
	N	31	31	31	31	30	31	29	30	24	23	31	27	21	17
OP 2W	PC	-0,053	-0,054	0,235	0,126	0,128	0,152	0,494	0,312	0,248	0,302	0,389	1	0,771	0,473
	p	0,709	0,702	0,094	0,399	0,444	0,281	<,001	0,056	0,133	0,161	0,045		<,001	0,015
	N	52	52	52	47	38	52	45	38	38	23	27	52	39	26
OP 3W	PC	-0,052	0,017	0,282	0,246	0,327	0,086	0,41	0,417	0,167	0,253	0,403	0,771	1	0,324
	p	0,752	0,919	0,082	0,131	0,077	0,604	0,012	0,022	0,416	0,327	0,07	<,001		0,107
	N	39	39	39	39	30	39	37	30	26	17	21	39	39	26
OP 5W	PC	-0,561	-0,495	-0,381	-0,37	-0,298	-0,146	0,285	0,086	0,491	0,62	0,31	0,473	0,324	1
	p	0,002	0,009	0,05	0,058	0,131	0,468	0,157	0,67	0,054	0,024	0,227	0,015	0,107	
	N	27	27	27	27	27	27	26	27	16	13	17	26	26	27

Примітка: PC – Кореляція Пірсона, p – достовірна різниця, N – кількість спостережень, 2W – 2 тиждень, 3W – 3 тиждень, 5W – 5 тиждень, BIF – біфідобактерії, LAC – лактобактерії, EC – кишкова паличка, OP – умовно-патогенна мікрофлора.

Джерело: власна розробка автора

Рівні біфідобактерій слабопозитивно корелювали між значеннями на 3 і 5 тижні у дітей контрольної (0,448, $p=0,01$) та групи А (0,479, $p < 0,001$). У віці 3

тижнів спостерігався позитивний зв'язок із показниками лактобактерій на 3 тижні в контрольній групі (0,629, $p < 0,001$). Також на 3 тижні біфідобактерії позитивно корелювали з оцінками Апгар 1' (0,514, $p < 0,001$) та Апгар 5' (0,523, $p < 0,001$) у групі А, показниками E.coli на 3 тижні у здорових новонароджених (0,501, $p = 0,003$).

У віці 5 тижнів рівні біфідобактерій позитивно корелювали з лактобактеріями на 5 тижні в підгрупах А (0,486, $p < 0,001$) та контрольній (0,575, $p < 0,001$). Також на 5 тижні відзначено позитивний зв'язок з E.coli на 5 тижні у здорових дітей (0,64, $p < 0,001$). Спостерігався слабкий позитивний зв'язок з оцінками Апгар 1' у підгрупі Б (Таблиця 4.5.9), з Апгар 5' у дітей хворих на НЕ обох груп ($p < 0,001$).

Таблиця 4.5.9

Кореляційний аналіз показників ступеню тяжкості неонатальної енцефалопатії та мікробіому кишечника в групі Б.

Показники	Апгар 1'	Апгар 5'	BIF 2W	BIF 3W	BIF 5W	LAC 2W	LAC 3W	LAC 5W	EC 2W	EC 3W	EC 5W	OP 2W	OP 3W	OP 5W	
Апгар 1'	P	1	0,932	0,458	0,016	0,536	0,539	0,081	-0,173	-0,13	0,091	0,1	0,045	0,121	-0,429
	C														
	N	27	27	27	23	21	27	23	21	21	16	14	22	20	15
Апгар 5'	P	0,932	1	0,545	0,017	0,534	0,521	0,107	-0,081	-0,068	0,167	0,107	-0,03	0,118	-0,428
	C														
	N	27	27	27	23	21	27	23	21	21	16	14	22	20	15
BIF 2W	P	0,458	0,545	1	0,543	0,416	0,313	0,33	0,211	0,578	-0,009	0,22	0,443	-0,053	-0,116
	C														
	N	27	27	27	23	21	27	23	21	21	16	14	22	20	15
BIF 3W	P	0,016	0,017	0,543	1	0,134	-0,431	0,284	0,237	0,409	-0,255	0,276	0,55	0,063	0,144
	C														
	N	23	23	23	23	21	23	23	21	18	16	14	19	20	15
BIF 5W	P	0,536	0,534	0,416	0,134	1	0,255	0,238	0,188	-0,059	0,159	0,501	0,418	-0,034	0,081
	C														
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	16	16	14	18	18	15
LAC 2W	P	0,539	0,521	0,313	-0,431	0,255	1	0,27	-0,063	0,013	0,343	-0,12	-0,075	0,411	-0,503
	C														
	N	27	27	27	23	21	27	23	21	21	16	14	22	20	15
LAC 3W	P	0,081	0,107	0,33	0,284	0,238	0,27	1	0,521	0,448	0,039	0,118	0,364	0,397	0,441
	C														
	N	23	23	23	23	21	23	23	21	18	16	14	19	20	15

Продовження таблиці 4.5.9

Показники		Апгар 1'	Апгар 5'	BIF 2W	BIF 3W	BIF 5W	LAC 2W	LAC 3W	LAC 5W	EC 2W	EC 3W	EC 5W	OP 2W	OP 3W	OP 5W
LAC 5W	PC	-0,173	-0,08	0,211	0,237	0,188	-0,063	0,521	1	0,246	0,298	0,275	0,158	0,51	0,737
	p	0,454	0,728	0,358	0,301	0,415	0,786	0,015		0,358	0,263	0,341	0,532	0,03	0,002
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	16	16	14	18	18	15
EC 2W	PC	-0,13	-0,07	0,578	0,409	-0,059	0,013	0,448	0,246	1	-0,139	-0,16	0,733	-0,123	0,426
	p	0,573	0,771	0,006	0,092	0,828	0,954	0,062	0,358		0,667	0,666	0,001	0,663	0,191
	N	21	21	21	18	16	21	18	16	21	12	10	16	15	11
EC 3W	PC	0,091	0,167	-0,009	-0,255	0,159	0,343	0,039	0,298	-0,139	1	0,374	-0,312	0,448	-0,035
	p	0,737	0,537	0,974	0,341	0,558	0,194	0,885	0,263	0,667		0,208	0,299	0,109	0,925
	N	16	16	16	16	16	16	16	16	12	16	13	13	14	10
EC 5W	PC	0,1	0,107	0,22	0,276	0,501	-0,116	0,118	0,275	-0,156	0,374	1	0,302	-0,046	0,398
	p	0,734	0,715	0,451	0,339	0,068	0,694	0,687	0,341	0,666	0,208		0,367	0,888	0,289
	N	14	14	14	14	14	14	14	14	10	13	14	11	12	9
OP 2W	PC	0,045	-0,03	0,443	0,55	0,418	-0,075	0,364	0,158	0,733	-0,312	0,302	1	-0,283	0,491
	p	0,843	0,893	0,039	0,015	0,084	0,739	0,126	0,532	0,001	0,299	0,367		0,272	0,075
	N	22	22	22	19	18	22	19	18	16	13	11	22	17	14
OP 3W	PC	0,121	0,118	-0,053	0,063	-0,034	0,411	0,397	0,51	-0,123	0,448	-0,05	-0,283	1	0,445
	p	0,612	0,619	0,824	0,791	0,892	0,072	0,083	0,03	0,663	0,109	0,888	0,272		0,111
	N	20	20	20	20	18	20	20	18	15	14	12	17	20	14
OP 5W	PC	-0,429	-0,43	-0,116	0,144	0,081	-0,503	0,441	0,737	0,426	-0,035	0,398	0,491	0,445	1
	p	0,111	0,112	0,681	0,609	0,774	0,056	0,1	0,002	0,191	0,925	0,289	0,075	0,111	
	N	15	15	15	15	15	15	15	15	11	10	9	14	14	15

Примітка: PC – Кореляція Пірсона, p – достовірна різниця, N – кількість спостережень, 2W – 2 тиждень, 3W – 3 тиждень, 5W – 5 тиждень, BIF – біфідобактерії, LAC – лактобактерії, EC – кишкова паличка, OP – умовно-патогенна мікрофлора.

Джерело: власна розробка автора

Значення лактобактерій позитивно корелювали між показниками на 2 та 3 тижні життя у дітей групи А (0,32, $p=0,02$) та здорових (0,7, $p < 0,001$), проте сильний зв'язок виявлено у останніх. На 2 тижні відзначалася слабка позитивна кореляція зі значеннями УПМ на 2 тижні у контрольній групі (0,512, $p=0,003$). Також у цьому віці відзначено позитивний зв'язок із рівнем *E.coli* на 2 тижні у групі А (0,667, $p < 0,001$). У групі Б спостерігалася слабкопозитивна кореляція між величиною лактобактерій на 2 тижні та оцінками Апгар 1' (0,539, $p=0,004$) та Апгар 5' (0,521, $p=0,005$).

Рівні лактобактерій позитивно корелювали між значеннями на 3 і 5 тижні у дітей групи Б (0,521, $p=0,015$) та здорових (0,63, $p < 0,001$). У віці 3 тижнів

показники лактобактерій позитивно корелювали з рівнем УПМ на 3 тижні у дітей групи А (0,41, $p=0,012$).

Лактобактерії на 5 тижні позитивно корелювали з показниками E.coli на 5 тижні в групі А (0,502, $p=0,005$) та контрольній (0,715, $p < 0,001$), проте тільки в останній відзначений сильний зв'язок. У цьому віці виявлено сильну позитивну кореляцію зі значеннями УПМ на 5 тижні у групі Б (0,737, $p=0,002$).

Показники E.coli позитивно сильно корелювали між показниками на 2 та 3 тижні життя у дітей групи А (0,699, $p < 0,001$) та здорових (0,792, $p < 0,001$). На 2 тижні відмічено позитивний зв'язок зі значеннями УПМ на 2 тижні у здорових (0,522, $p=0,002$) та групі Б (0,733, $p=0,001$). Рівні E.coli позитивно корелювали між значеннями на 3 та 5 тижні у здорових (0,364, $p=0,04$) та дітей групи А (0,586, $p=0,003$).

Рівні УПМ позитивно сильно корелювали між значеннями на 2 та 5 тижні у групі А (0,473, $p=0,015$) та у здорових дітей (0,61, $p < 0,001$).

Також, нами було досліджено показники системної запальної реакції у дітей з НЕ. Значення IL-1 β корелювали між собою у віці 2 та 5 тижнів (0,649, $p < 0,001$). Величина IL-1 β на 2 тижні мала позитивний зв'язок із рівнями фекального кальпротектину (0,375, $p=0,007$), IL-10 (0,342, $p=0,015$) та С-реактивного білку (0,462, $p=0,012$) у групі А (Таблиця 4.5.10).

Таблиця 4.5.10

Кореляційний аналіз показників ступеню тяжкості неонатальної енцефалопатії та локальної і системної запальної реакції в групі А.

Показники	Апгар 1'	Апгар 5'	FC 2W	FC 5W	IL-1 β 2W	IL-1 β 5W	IL-10 2W	IL-10 5W	CRP 2W	CRP 5W	
Апгар 1'	PC	1	,940	-,102	,151	-,277	-,652	,089	-,472	-,375	-,466
	p		<,001	,437	,315	,051	<,001	,538	,002	,045	,093
	N	60	60	60	46	50	39	50	39	29	14
Апгар 5'	PC	,940	1	-,154	,141	-,224	-,613	,085	-,482	-,298	-,439
	p	<,001		,240	,350	,118	<,001	,559	,002	,116	,116
	N	60	60	60	46	50	39	50	39	29	14
FC 2W	PC	-,102	-,154	1	,328	,375	,390	,237	,102	,491	,159
	p	,437	,240		,026	,007	,014	,097	,536	,007	,587
	N	60	60	60	46	50	39	50	39	29	14
FC 5W	PC	,151	,141	,328	1	,161	,068	,145	,082	,277	-,233
	p	,315	,350	,026		,320	,721	,373	,668	,162	,422

Продовження таблиці 4.5.10

Показ-ники		Апга р 1'	Апга р 5'	FC 2W	FC 5W	IL-1β 2W	IL-1β 5W	IL-10 2W	IL-10 5W	CRP 2W	CRP 5W
	N	46	46	46	46	40	30	40	30	27	14
IL-1β 2W	PC	-,277	-,224	,375	,161	1	,649	,342	,192	,462	,028
	p	,051	,118	,007	,320		<,001	,015	,241	,012	,925
	N	50	50	50	40	50	39	50	39	29	14
IL-1β 5W	PC	-,652	-,613	,390	,068	,649	1	,021	,465	,491	,238
	p	<,001	<,001	,014	,721	<,001		,899	,003	,020	,608
	N	39	39	39	30	39	39	39	39	22	7
IL-10 2W	PC	,089	,085	,237	,145	,342	,021	1	-,143	,195	-,113
	p	,538	,559	,097	,373	,015	,899		,384	,312	,701
	N	50	50	50	40	50	39	50	39	29	14
IL-10 5W	PC	-,472	-,482	,102	,082	,192	,465	-,143	1	,191	-,256
	p	,002	,002	,536	,668	,241	,003	,384		,395	,579
	N	39	39	39	30	39	39	39	39	22	7
CRP 2W	PC	-,375	-,298	,491	,277	,462	,491	,195	,191	1	,169
	p	,045	,116	,007	,162	,012	,020	,312	,395		,563
	N	29	29	29	27	29	22	29	22	29	14
CRP 5W	PC	-,466	-,439	,159	-,233	,028	,238	-,113	-,256	,169	1
	p	,093	,116	,587	,422	,925	,608	,701	,579	,563	
	N	14	14	14	14	14	7	14	7	14	14

Примітка: PC – Кореляція Пірсона, p – достовірна різниця, N – кількість спостережень, 2W – 2 тиждень, 5W- 5 тиждень, FC – фекальний кальпротектин, IL-1β – інтерлейкін-1β, IL10 – інтерлейкін-10, CRP – С-реактивний білок.

Джерело: власна розробка автора

Значення IL-1β на 5 тижні корелювали з оцінкою Апгар 1' (-0,652, p <0,001) та Апгар 5' (-0,613, p <0,001) у дітей з неонатальною енцефалопатією (Таблиці 4.5.10; 4.5.11). Також, рівень IL-1β на 5 тижні слабкопозитивно корелював зі значеннями IL-10 (0,465, p=0,003) у групі А. Значення С-реактивного білку на 2 тижні мали слабко негативний зв'язок з оцінкою Апгар 1' (-0,375, p=0,045) та слабкопозитивну кореляцію з рівнем фекального кальпротектину (0,491, p=0,007) у групі А.

Кореляційний аналіз показників ступеню тяжкості неонатальної енцефалопатії та локальної і системної запальної реакції в групі Б.

Показники	Апгар 1'	Апгар 5'	FC 2W	FC 5W	IL-1 β 2W	IL-1 β 5W	IL-10 2W	IL-10 5W	CRP 2W	CRP 5W	
Апгар 1'	PC	1	0,932	-0,453	-0,304	-0,351	-0,626	0,085	-0,114	-0,403	-0,126
	p		<,001	0,018	0,181	0,092	0,003	0,694	0,632	0,172	0,84
	N	27	27	27	21	24	20	24	20	13	5
Апгар 5'	PC	0,932	1	-0,474	-0,348	-0,355	-0,654	0,068	-0,212	-0,404	-0,13
	p	<,001		0,013	0,123	0,088	0,002	0,752	0,371	0,171	0,834
	N	27	27	27	21	24	20	24	20	13	5
FC 2W	PC	-0,453	-0,474	1	0,14	0,041	0,403	-0,07	0,436	0,312	-0,211
	p	0,018	0,013		0,545	0,849	0,078	0,762	0,055	0,299	0,733
	N	27	27	27	21	24	20	24	20	13	5
FC 5W	PC	-0,304	-0,348	0,14	1	0,201	0,235	0,027	0,285	0,319	-0,125
	p	0,181	0,123	0,545		0,409	0,399	0,913	0,302	0,311	0,841
	N	21	21	21	21	19	15	19	15	12	5
IL-1 β 2W	PC	-0,351	-0,355	0,041	0,201	1	0,775	-0,02	0,104	0,3	0,339
	p	0,092	0,088	0,849	0,409		<,001	0,921	0,663	0,319	0,576
	N	24	24	24	19	24	20	24	20	13	5
IL-1 β 5W	PC	-0,626	-0,654	0,403	0,235	0,775	1	0	0,118	0,292	-0,216
	p	0,003	0,002	0,078	0,399	<,001		0,999	0,62	0,384	0,784
	N	20	20	20	15	20	20	20	20	11	4
IL-10 2W	PC	0,085	0,068	-0,065	0,027	-0,021	0	1	0,232	-0,03	0,223
	p	0,694	0,752	0,762	0,913	0,921	0,999		0,326	0,923	0,719
	N	24	24	24	19	24	20	24	20	13	5
IL-10 5W	PC	-0,114	-0,212	0,436	0,285	0,104	0,118	0,232	1	0,092	-0,898
	p	0,632	0,371	0,055	0,302	0,663	0,62	0,326		0,788	0,102
	N	20	20	20	15	20	20	20	20	11	4
CRP 2W	PC	-0,403	-0,404	0,312	0,319	0,3	0,292	-0,03	0,092	1	0,466
	p	0,172	0,171	0,299	0,311	0,319	0,384	0,923	0,788		0,429
	N	13	13	13	12	13	11	13	11	13	5
CRP 5W	PC	-0,126	-0,13	-0,211	-0,125	0,339	-0,216	0,223	-0,898	0,466	1
	p	0,84	0,834	0,733	0,841	0,576	0,784	0,719	0,102	0,429	
	N	5	5	5	5	5	4	5	4	5	5

Примітка: PC – Кореляція Пірсона, p – достовірна різниця, N – кількість спостережень, 2W – 2 тиждень, 5W- 5 тиждень, FC – фекальний кальпротектин, IL-1 β – інтерлейкін-1 β , IL10 – інтерлейкін-10, CRP – С-реактивний білок.

Джерело: власна розробка автора

Висновки до розділу 4

Отже, порушення складу кишкового мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією відмічено протягом усього періоду дослідження та полягало у зниженні рівнів біфідобактерій на 2 та 3 тижні та лактобактерій на 2

тижні, збільшенні значень УПМ на 2 та 3 тижні. У дітей з неонатальною енцефалопатією рівень фекального кальпротектину характеризувався підвищеними показниками, які були вище, ніж у контрольної групи – у дітей із середнім ступенем на 3 та 5 тижні та з важкою формою на 2 та 3 тижні. У немовлят з неонатальною енцефалопатією, які отримували пробіотик, відновлення величини біфідобактерій відбувалося раніше та відмічено нижчі концентрації фекального кальпротектину. Значення IL-1 β , IL-10 та С-реактивного білку були підвищені, більш значно у дітей з неонатальною енцефалопатією важкого ступеню як на 2, так і на 5 тижні життя, тоді як зниження перелічених показників відбувалось до 5 тижня. Застосування пробіотика зумовлювало підвищену частоту показників IL-1 β у межах норми в групі дітей із середньою формою неонатальної енцефалопатії та IL-10 у дітей із важким ступенем. Корелятивний аналіз показував наявність позитивного зв'язку між показниками мікробіому та рівнем фекального кальпротектину у здорових, що відображало реакцію ШКТ на заселення мікроорганізмами та формування нормальної мікрофлори. Відзначався позитивний зв'язок оцінок за шкалою Апгар, біфідобактерій та лактобактерій та негативний з показниками УПМ, що, може пояснюватись порушенням заселенням мікробіому дитини, що перебуває у лікарні, отриманням додаткової кількості мікроорганізмів, зниженою або відсутньою частотою годуванням грудним молоком, подовженим контактом із персоналом лікарень. У дітей, що отримували пробіотик відмічалась тенденція до зниження залежності показників на 3 тижні життя, що можна трактувати дієвістю пробіотику. Показники системної запальної відповіді – IL-1 β , IL-10 та СРБ - мали негативну кореляцію з результатами оцінок за шкалою Апгар, показуючи велику вираженість запального процесу в залежності від тяжкості гіпоксії в усі тимчасові проміжки. У дітей із групи, що отримували пробіотик відзначалося зниження рівня кореляційної залежності оцінки Апгар та рівня IL-10 на 5 тижні життя.

Основні наукові результати розділу 4 викладені у наукових працях:

1. Popov S, Profatylo A, Turner M, Smiian O, Vasylieva O. Features of the progression of the inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. *East Ukr Med J.* 2024;12(1):50-60. doi: 10.21272/eumj.2024;12(1):50-6
2. Popov S., Turner M., Profatylo A., Smiian O. Features of the intestinal microbiome and the level of local inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. *Odessa medical journal.* 2024;3(188):45-51. doi: 10.32782/2226-2008-2024-3-8
3. Popov S, Profatylo A. Interrelationship between indicators of local and systemic inflammatory reaction in newborns with neonatal encephalopathy. *East Ukr Med J.* 2024;12(3):587-596. doi: 10.21272/eumj.2024;12(3):587-596
4. Profatylo A.O. Study of intestinal function and the level of inflammatory response in the neonatal period. В: Алексеев ОГ, редактор. Матеріали XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 2022 Лис 24-25; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»; 2022, с. 257-258.
5. Profatylo A., Popov S. Determination of the level of fecal calprotectin and intestinal microbiome in children of the neonatal period. В: Herák D, редактор. Матеріали «Multidisciplinary conference for young researchers sustainable development in wartime Ukraine and the world»; 2022 Лис 25; Prague. Prague: Czech University of Life Sciences Prague; 2022, p. 11-12.
6. Popov S.V., Profatylo A.O., Filatova A.O., Samodai V.O. Features of local inflammatory response in newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2023 Лют 23; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2023, с. 55-56.
7. Profatylo A.O., Popov S.V. Investigation of neonatal gut function by determining fecal calprotectin levels and gut microbiome composition. В: Волошин КВ,

редактор. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2023 Лют 23; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2023, с. 56-57.

8. Profatylo A.O., Popov S.V. Investigation of inflammatory immune response and changes in the composition of the intestinal microbiome in newborns with birth asphyxia. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали IX щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2024 Лют 29; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2024, с. 65.

9. Profatylo A.O., Romanenko T.V. Determination of C-reactive protein in newborns with neonatal encephalopathy. В: Погорєлов МВ, редактор. Матеріали IV Міжнародної Медичної Конференції Студентів, Аспірантів та Молодих Вчених «Biomedical Perspectives»; 2024 Кві 24-25; Суми. Суми: СумДУ; 2024, с. 128.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА РІВНЯ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З НЕОНАТАЛЬНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Неонатальна енцефалопатія (НЕ) є хворобою, яка досить часто зустрічається у новонароджених. Ця патологія характеризується ураженням центральної нервової системи, у важких випадках також пошкоджуються інші системи. Наслідками НЕ можуть бути порушення психомоторного розвитку у подальшому житті, та у окремих випадках смертельні випадки [140-143]. Провідну роль у патогенезі НЕ на першому тижні життя відіграє стійка та виражена запальна реакція, яка може зберігатися протягом декількох місяців. Цитокіни відіграють важливу роль у стартовому механізмі запалення та пошкодження клітин центральної нервової системи через надмірну активацію запальних клітин вродженої імунної відповіді, включаючи нейтрофіли, макрофаги та мікроглію [18, 21, 99, 144, 145]. Місцеві кишкові запальні реакції мають значний модулюючий вплив на стан імунної відповіді всього організму та рівень його запальних реакцій [15]. Розробка способу оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією шляхом дозволяє оцінити рівень запальної реакції на локальному і системному рівнях, підвищує чутливість виявлення їх порушення на ранньому етапі, дає можливість провести своєчасну діагностику та ефективне лікування у більш коротші терміни зі зменшеними економічними витратами, на сьогоднішній день набуває актуальності у практиці неонатолога або педіатра.

Враховуючи вище перераховане можна підсумувати, що розробка нової математичної моделі оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією за допомогою бінарної логістичної регресії є нагальною практичною і науковою задачею.

Обстежено 87 дітей з неонатальною енцефалопатією у віці 8–35 днів. Новонароджені були розподілені на 2 групи: 1 група – 66 дітей з неонатальною енцефалопатією середнього ступеню та 2 група – 21 дітей з неонатальною енцефалопатією тяжкого ступеню.

У способі оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією, що включає визначення рівня показників системного рівня запалення інтерлейкіну-1 β (IL-1 β , pg/ml), інтерлейкіну-10 (IL-10, pg/ml), та показників, які характеризують рівень локальної відповіді – фекального кальпротектину (ФК, мг/л), показників мікробіому кишечника – В (Bifidobacterium, CFU/g). Після чого розраховується індекс запальної відповіді при неонатальній енцефалопатії (ІЗВ_{не}, ум. од.) за формулою (5.1):

$$ІЗВ_{не} = 1/(1+e^{(C_{ізв}+B*K_B+IL1\beta*K_{IL1\beta})}), \text{ ум. од.}, \quad (5.1)$$

де $C_{ізв}$ – константа ІЗВ_{не} (1,492);

B – значення Bifidobacterium, CFU/g;

K_B – коефіцієнт Bifidobacterium (-3,169);

IL-1 β – значення IL-1 β , pg/ml;

$K_{IL-1\beta}$ – коефіцієнт IL-1 β (0,184).

При отриманні показника ІЗВ_{не} вище 0,14 ум. од. відзначають наявність значної запальної відповіді та можна зробити висновок про наявність тяжкої неонатальної енцефалопатії на 2 тижні життя.

Загальну оцінку рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією та фактично зафіксованого несприятливого наслідку проводили за допомогою тесту згоди Хосмера-Лемешова, результати якого наведені в Таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Критерій Хосмера-Лемешова

H_L	Ступінь свободи	Значимість (p)
1,019	8	0,998
1,084	8	0,998

Джерело: власна розробка автора

Значимість вибраних коефіцієнтів перевіряли за допомогою статистики Вальда. Значимі змінні ($p < 0,05$) були обрані вірно і описані в Таблиці 5.2.

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії для оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією на 2 тижні.

Показник, X_i	Коефіцієнт	Середньо- квадратична похибка	Критерій Вальда	Значимість (p)
Bifidobacterium	-3,196	1,433	4,893	0,027
IL-1 β	0,184	0,088	4,375	0,036
Константа	1,492	4,064	0,135	0,714

Джерело: власна розробка автора

За допомогою функції подібності оцінювали якість апроксимації регресійної моделі і дані представлено у Таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією на 2 тижні.

Результати заключного кроку аналізу	-2 Log правдоподібність (G)	R^2 Нейджелкерка
	13,595	0,844

Джерело: власна розробка автора

При визначенні $G=13,595$ незалежні змінні мають значний внесок у прогнозування залежної змінної. Показник Нейджелкерка R^2 становить міру достовірності та демонструє частку впливу всіх факторних ознак на дисперсію залежних змінних, яка коливається від 0 до 1. За значенням розрахованого показника Нейджелкерка R^2 частка дисперсії, що пояснюється отриманою логістичною функцією склала 84%.

Результати класифікації, в якій досліджувані показники приналежності до тієї чи іншої з двох дослідних груп зіставляються з передбаченими на основі синтезованої логістичної регресійної моделі описано в Таблиці 5.4.

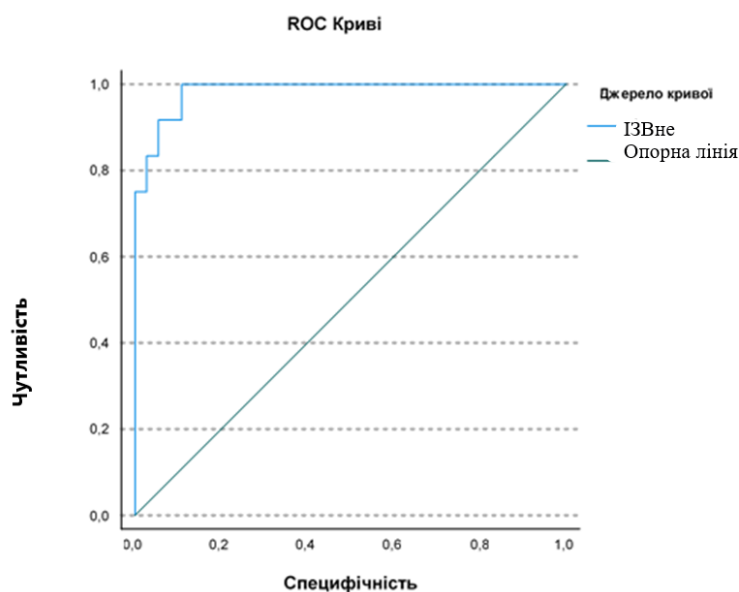
Класифікаційні результати оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією на 2 тижні.

Реальні групи		Прогнозовані групи		
		Результат		% вірно Прогнозований
Результат	позитивний	Позитивний	Негативний	
	негативний		35	2
Загальний відсоток				91,8

Джерело: власна розробка автора

Отримані дані дозволяють визначити кількість правильних і неправильних прогнозів. із загального числа дітей без НЕ (37 дітей), тестом були визнані 35 вірно і 2 помилково віднесені до групи дітей з НЕ. Із загальної кількості дітей з НЕ (12 дітей), тестом були визнані 10 і помилково віднесені до групи дітей без НЕ – 2 новонароджених. Загалом, правильно розпізнано 91,8% випадків (Таблиця 5.4).

Було проведено ROC-аналіз (аналіз операційної характеристичної кривої) для дослідження якості синтезованої математичної моделі. Інтегральна оцінка ефективності виведеного прогностичного правила, заснована на співвідношенні чутливості і специфічності тесту продемонстровано на рис. 5.1 – зелена діагональна лінія це опорна лінія, яка являється повною нерозрізненістю двох груп; блакитна крива є ROC-кривою.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 5.1. – ROC-аналіз оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією на 2 тижні.

Описані значення площі під ROC-кривою, допомагають оцінити діагностичну цінність моделі. Ці показники склали 0,984 [0,958; 1,011], свідчить про відмінну якість моделі. Дані представлено у Таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Результати ROC-аналізу оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією на 2 тижні.

Характеристики ROC Кривої			95% довірчий інтервал	
Площа	Середньоквадратична похибка	Значимість (p)	Нижня межа	Верхня межа
0,984	0,013	0,000	0,958	1,011

Джерело: власна розробка автора

Пізніше, через 2-3 тижні, проводиться наступна оцінка показників рівня запалення і розраховується індекс динаміки запальної відповіді при неонатальній енцефалопатії (ІДЗВ_{не}, ум. од.) за формулою (5.2):

$$ІДЗВ_{не} = 1/(1+e^{(C_{ip}+ФК*К_{ФК}+В*К_{В}+ІЛ10*К_{ІЛ10})}), \text{ ум. од.}, \quad (5.2)$$

де C_{ip} – константа ІДЗВ_{не} (1,473);

$ФК$ – значення фекального кальпротектину, mg/l;

$К_{фк}$ - коефіцієнт фекального кальпротектину (0,003).

$В$ - значення *Bifidobacterium*, CFU/g;

$К_{в}$ – коефіцієнт *Bifidobacterium* (0,611);

$ІЛ-10$ - значення ІЛ-10, pg/ml;

$К_{ІЛ-10}$ - коефіцієнт ІЛ-10 (-3,485).

При отриманні значень показника ІДЗВ_{не} вище 0,58 ум. од. відзначають наявність зменшення запальної відповіді, та можна зробити висновок про поліпшення стану неонатальної енцефалопатії.

Значимість вибраних коефіцієнтів перевіряли за допомогою статистики Вальда. Значимі змінні ($p < 0,05$) були обрані вірно. Наведені дані представлено у Таблиці 5.6.

Коефіцієнти підбраної моделі бінарної логістичної регресії для оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією на 5 тижні.

Показник, X_i	Коефіцієнт	Середньо-квдратична похибка	Критерії Вальда	Значимість (p_i)
Фекальний кальпротектин	0,003	0,011	0,098	0,754
Bifidobacterium	0,611	0,459	1,773	0,183
IL-10	-3,485	1,558	5,003	0,025
Константа	1,473	3,993	0,136	0,712

Джерело: власна розробка автора

За допомогою функції подібності оцінювали якість апроксимації регресійної моделі (Таблиця 5.7). При визначенні $G=18,919$ незалежні змінні мають значний внесок у прогнозування залежної змінної. За значенням розрахованого показника Нейджелкерка R^2 частка дисперсії, що пояснюється отриманою логістичною функцією становила 62%.

Таблиця 5.7

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією на 5 тижні.

Результати заключного кроку аналізу	-2 Log правдоподібність (G)	R^2 Нейджелкерка
		18,919

Джерело: власна розробка автора

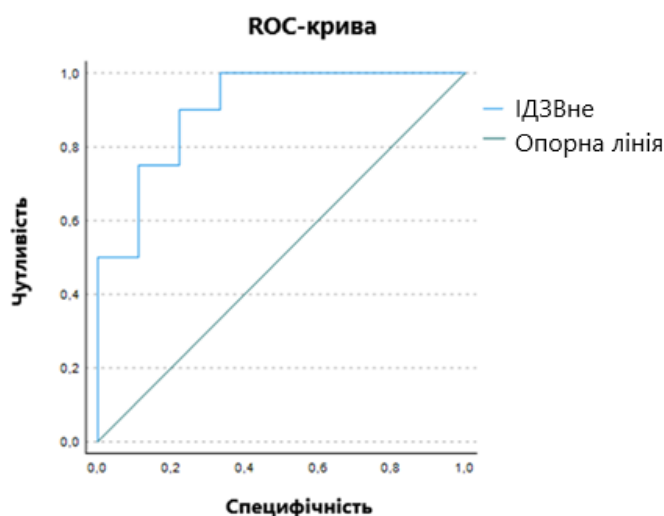
Отримані дані дозволяють визначити кількість правильних і неправильних прогнозів. із загального числа дітей без НЕ (20 дітей), тестом були визнані 18 вірно і 2 помилково віднесені до групи дітей з НЕ. Із загальної кількості дітей з НЕ (9 дітей), тестом були визнані 6 і помилково віднесені до групи дітей без НЕ – 3 новонароджених. Загалом, правильно розпізнано 82,8% випадків. Описані дані продемонстровані у Таблиці 5.8.

Класифікаційні результати оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією на 5 тижні.

Реальні групи		Прогнозовані групи		
		Результат		% вірно Прогнозований
		Позитивний	Негативний	
Результат	позитивний	18	2	66,7
	негативний	3	6	90
Загальний відсоток				82,8

Джерело: власна розробка автора

Було проведено ROC-аналіз, інтегральна оцінка ефективності виведеного прогностичного правила, заснована на співвідношенні чутливості і специфічності тесту продемонстровано на рис. 5.2 – зелена діагональна лінія це опорна лінія, яка являється повною нерозрізненістю двох груп; блакитна крива є ROC-кривою.



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 5.2. – ROC-аналіз оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією на 5 тижні.

Показники значення площі під ROC-кривою склали 0,906 [0,783; 1,028], що свідчить про відмінну якість моделі. Дані представлені у Таблиці 5.9.

Результати ROC-аналізу оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією на 5 тижні.

Характеристики ROC Кривої			95% довірчий інтервал	
Площа	Середньоквадратична похибка	Значимість (p)	Нижня межа	Верхня межа
0,906	0,062	0,000	0,783	1,028

Джерело: власна розробка автора

Також нами було запропоновано використання значення бінарної логістичної регресії для оцінки рівня запального процесу після призначеної терапії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією. Була визначена оцінка впливу медикаментозного лікування у складі якої включено біфідобактерії врахувавши поєднання вираженості запальної реакції та зменшення рівня біфідобактерій.

Значимість обраних коефіцієнтів перевіряли за допомогою статистики Вальда. Значимі змінні ($p < 0,05$) були обрані вірно. Наведені дані представлені у Таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

Коефіцієнти підбраної моделі бінарної логістичної регресії для оцінки рівня запального процесу після призначеної терапії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією

Показник X_i	Коефіцієнт	Середньо-квадратична похибка	Критерії Вальда	Значимість (p)
ІДЗВ _{не}	2,428	1,502	2,612	0,106
Константа	-2,539	1,264	4,031	0,045

Джерело: власна розробка автора

При визначенні $G=44,000$ незалежні змінні мають значний внесок у прогнозування залежної змінної. За значенням розрахованого показника Нейджелкерка R^2 вплив призначеного лікування становив близько 12% (Таблиця 5.11).

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для оцінки рівня запального процесу після призначеної терапії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

Результати заключного кроку аналізу	-2 Log правдоподібність (<i>G</i>)	<i>R</i> ² Нейджелкерка
	44,000	0,12

Джерело: власна розробка автора

Отримані нами дані дозволяють визначити кількість правильних і неправильних прогнозів. із загального числа дітей без призначення пробіотику (35 дітей), тестом були визнані 35 вірно і 0 помилково віднесених. Із загальної кількості дітей з призначеним пробіотиком (10 дітей), тестом були визнані 10 і 0 помилково віднесених. Загалом, правильно розпізнано 77,8% випадків (Таблиця 5.12).

Таблиця 5.12

Класифікаційні результати оцінки рівня запального процесу після призначеної терапії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

Реальні групи		Прогнозовані групи		
		Результат		% вірно Прогнозований
		Позитивний	Негативний	
Результат	позитивний	35	0	100
	негативний	10	0	0
Загальний відсоток				77,8

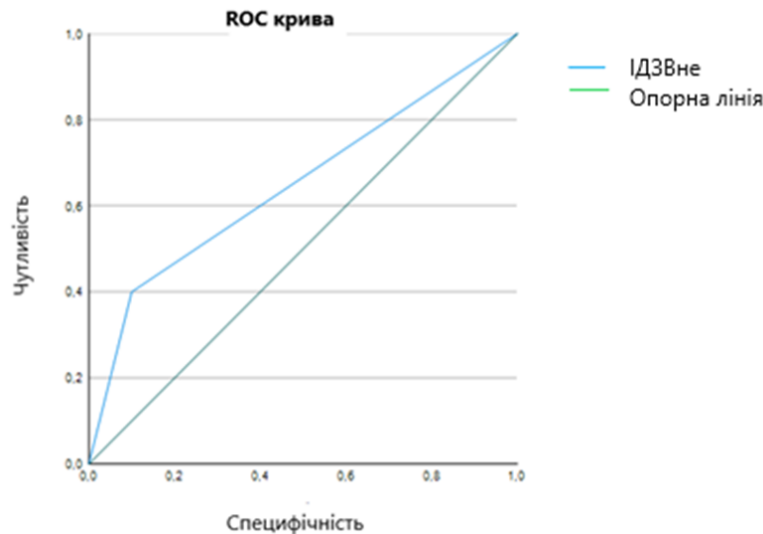
Джерело: власна розробка автора

На рис. 5.3 – продемонстровано ROC-аналіз оцінки рівня запального процесу після призначеної терапії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією: зелена діагональна лінія це опорна лінія, яка являється повною нерозрізненістю двох груп; блакитна крива є ROC-кривою. Показники значення площі під ROC-кривою склали 0,65 [0,473; 0,827]. Наведені дані представлені у Таблиці 5.13.

Результати ROC-аналізу оцінки рівня запального процесу після призначеної терапії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

Характеристики ROC Кривої			95% довірчий інтервал	
Площа	Середньоквадратична похибка	Значимість (p)	Нижня межа	Верхня межа
0,65	0,09	0,152	0,473	0,827

Джерело: власна розробка автора



Джерело: власна розробка автора

Рисунок 5.3. – ROC- аналіз оцінки рівня запального процесу після призначеної терапії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією

Застосування способу дозволяє провести своєчасну діагностику рівня запальної відповіді, її динаміці, таким чином дає можливість прогнозувати розвиток неонатальної енцефалопатії, що дозволяє своєчасно призначити відповідну терапію, контролювати і підвищити ефективність лікування хворого.

Приклад використання моделі оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

Приклад №1

Дівчинка В., народилась від перших фізіологічних пологів, вік матері 36 років; гестаційний вік 40 тижнів, маса тіла 3125 г, зріст 51 см, оцінка по шкалі Апгар 2/4 бали. Згідно протоколу в пологовій залі проведено реанімаційну допомогу, після чого було встановлено діагноз неонатальної енцефалопатії та

немовля переведено до відділення інтенсивної терапії новонароджених. У дитини був важкий стан, було проведено інфузійну терапію, штучну вентиляцію легень, парентеральне харчування. На 2 тижні життя проводилось лабораторне дослідження показників, які характеризують локальне і системне запалення - інтерлейкіну-1 β (IL-1 β , 62,4 pg/ml), показників мікробіому кишечника - В (Bifidobacterium, 10⁴ CFU/g. Після розрахунку індексу запальної відповіді неонатальної енцефалопатії (ІЗВ_{не}) згідно указаної вище формули отримано результат - 0,57 ум. од., що було вищим точки відсікання, що вказувало на наявність вираженої запальної реакції локальної та системної ланки. Медикментозне лікування складалось із терапії з врахуванням вираженості запального процесу. У віці 5 тижнів було проведено дослідження показників, що характеризують локальне і системне запалення в динаміці. Рівень інтерлейкіну -1 β склав 37,6 pg/ml, інтерлейкіну-10 - 2,6 pg/ml, фекального кальпротектину – 215 мг/л, показників мікробіому кишечника – Bifidobacterium - 10⁶ CFU/g. Розрахунок індексу динаміки запальної відповіді ІДЗВ_{не} згідно указаної вище формули одержано значення в 0,04 ум. од. Це було нижче точки відсікання і вказувало про зберігання вираженої запальної реакції системної та локальної ланки.

У наведеному прикладі використання індексу запальної відповіді неонатальної енцефалопатії (ІЗВ_{не}) і індексу динаміки запальної відповіді неонатальної енцефалопатії (ІДЗВ_{не}) дає можливість проводити діагностику рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

Висновки до розділу 5

Нами було проведено математичний аналіз за допомогою ROC-кривої та бінарної логістичної регресії, що дозволило розробити математичну модель для визначення тяжкості запального процесу у дітей, хворих на НЕ на 2 та 5 тижні життя. Для 2 тижня результати проведеної класифікації та регресійного аналізу показали, що для важкого стану найбільш характерними були зміни IL- β та рівень біфідобактерій. Математична модель відображала 84% випадків, рівень передбачення склав 92%, а площа під кривою склала 98%, що вказувало на високу

якість математичної моделі. Для 5 тижня життя результати проведеної класифікації та регресійного аналізу показників локальної та системної запальної відповіді показали, що для тяжкого стану найбільш характерними змінами були зміни IL-10. Математична модель відображала 63% випадків, рівень передбачення склав 83%, а площа під кривою склала 91, що вказувало на високу якість математичної моделі. За допомогою даної моделі нами була проведена оцінка наявності лікування використаного препарату, оцінено значення показників на 5 тижні життя. Результати математичного аналізу показують наявність позитивного ефекту призначення зазначеного препарату, і те, що він може сприяти зниженню рівня запального процесу і, таким чином, може бути рекомендований до включення в комплексну терапію неонатальної енцефалопатії. Запропонований нами спосіб дозволяє оцінити рівень запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією, що у подальшому покращить ефективність лікування хворого зі скороченням строків госпіталізації та зниженням економічних витрат.

Основні наукові результати розділу 5 викладені у наукових працях:

1. Popov S, Profatylo A. Interrelationship between indicators of local and systemic inflammatory reaction in newborns with neonatal encephalopathy. East Ukr Med J. 2024;12(3):587-596. doi: 10.21272/eumj.2024;12(3):587-596
2. Попов СВ, Тьорнер М, Профатило АО, Сміян ОІ. Спосіб оцінки динаміки розвитку неонатальної енцефалопатії у новонароджених: літератур. письм. твір наук. характеру. 2024.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз наукових досліджень демонструє, що неонатальна енцефалопатія (НЕ) залишається актуальною і важливою патологією у новонароджених. Захворюваність продовжує бути високою у багатьох країнах світу. Патологічна вагітність, кесарський розтин, фетальний дистрес і амніотичні води забруднені меконієм можуть впливати на виникнення і розвиток НЕ. Новонароджені з легким ступенем НЕ можуть мати сприятливі результати. Щодо дітей із середнім ступенем важкості НЕ, то вони приблизно у 8 з 10 випадків одужують, проте майже половина з цих малюків мають порушення нервової системи. При важкому перебігу ця хвороба підвищує ризик летальних випадків або розвиток подальших серйозних неврологічних наслідків у дитинстві, тому є гострою проблемою у медичній, науковій, економічній та соціальній галузях суспільства [140-143].

У новонароджених з важким ступенем НЕ може виникати запальна реакція, яка є однією із важливих причин, які призводять до ураження головного мозку. Наслідки цього запалення можуть запускати третинні механізми пошкодження центральної нервової системи, до яких відноситься зменшення кількості нейронів та епігенетичні зміни, з можливим їх збереженням у подальшому дитинстві. При виникненні системної запальної відповіді підвищується кількість цитокінів. Вони є мультифункціональними імунними медіаторами, які регулюють запальні реакції та клітинний імунітет. Інтерлейкіни запускаються в клітинах ЦНС та вивільняються при ураженні головного мозку, являючись ключовими факторами при його запаленні. С-реактивний білок є гострофазовим, він входить до складу вродженої імунної системи і є чутливим індикатором при запальних процесах [18, 21, 99, 144, 145].

Локальна кишкова запальна реакція може впливати на рівень запальної відповіді. Вона окреслює підвищення кишкових індикаторів запалення, включаючи фекальний кальпротектин (ФК). Цей білок реагує на виникле запалення, вивільняється епітеліальними клітинами і демонструє переміщення нейтрофілів у порожнину кишечника. Також, при локальній запальній реакції відмічено зміну

кількості складу неонатального кишкового мікробіому, включаючи відмінності у показниках, як і корисної, так і патологічної мікрофлори [15, 146, 147].

Проаналізувавши наукові літературні джерела, ми вияснили, що питання особливостей запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією залишається відкритим. Тож, ми вважаємо нагальним дослідження цієї теми, що забезпечить удосконалення діагностики і контролю терапії новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

Ця наукова праця є компонентом наукових досліджень Сумського державного університету та часткою науково-дослідної теми кафедри педіатрії «Інфекційні та соматичні захворювання у дітей: особливості перебігу на сучасному етапі та шляхи удосконалення їх лікування» (№ 0120U102150).

Метою дослідження було: удосконалення діагностики і контролю терапії новонароджених з неонатальною енцефалопатією на підставі дослідження особливостей системної та локальної запальної відповіді.

Для досягнення поставленої мети були окреслені такі завдання:

1. Охарактеризувати клініко-анамнестичні дані неонатальної енцефалопатії у новонароджених різного ступеню тяжкості.
2. Окреслити особливості становлення мікробіому і локальної запальної відповіді кишечника у здорових новонароджених.
3. Визначити особливості становлення мікробіому та локальної і системної запальної відповіді кишечника у новонароджених з неонатальною енцефалопатією середнього ступеню.
4. Встановити особливості становлення мікробіому та локальної і системної запальної відповіді кишечника у новонароджених з неонатальною енцефалопатією тяжкого ступеню.
5. Встановити фактори ризику розвитку неонатальної енцефалопатії, взаємозалежності показників системної і локальної відповіді та показників мікробіому.
6. Оцінити вплив біопрепарату на стан системи мікробіом-локальне-системне запалення у новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

7. Розробити спосіб оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальної енцефалопатією для оцінки ступеню його тяжкості і оцінки ефективності призначеної терапії.

Дисертаційне дослідження виконано у відповідності до основних положень GCP ICH і Гельсинської декларації, методологічно спиралось на застосуванні системного підходу до комплексу досліджень і відзначалось сформованою метою та конкретними завданнями.

Обстеження новонароджених, які були включені до програми дисертаційного дослідження, було узгоджено з їхніми батьками або опікунами (інформована згода) та співставлено вимогам принципів біоетики, що погоджено протоколом комісії з питань біомедичної етики ННМІ СумДУ: згідно зі новітніми науковими стандартами передбачені заходи по гарантуванню безпеки для здоров'я пацієнта, додержання його прав, людської гідності та морально-етичних засад відповідно до принципів Гельсинської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини та відповідних Законів України, включно з Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Батьки або опікуни пацієнтів надавали письмову згоду на участь у науковому дослідженні, яке за своїм дизайном було проспективним, контрольованим, когортним, рандомізованим і відкритим, та отримували повну інформацію щодо обсягу діагностичних та лікувальних заходів

Дослідження проводилося впродовж 2020-2022 рр. на базі Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня» (КНП СОР «ОДКЛ») та Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Сумської міської ради (КНП «ЦПМСД № 1» СМР).

Відповідно до поставленої мети обстежено 119 дітей (віком від 8 до 35 днів), з яких 87 новонароджених дітей хворих на неонатальну енцефалопатію (НЕ), які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КНП СОР «ОДКЛ»

(основна група) і 32 практично здорових дітей, які знаходилися під наглядом у КНП "ЦПМСД №1" СМР (контрольна група).

Було проаналізовано анамнестичні дані (перебіг антенатального та перинатального періодів, особливості вигодовування дітей, наявність супутньої патології, ускладнень тощо), проведено клінічне обстеження, застосовані лабораторні (кал для визначення складу кишкового мікробіому культуральним методом та концентрації фекального кальпротектину методом ІФА; аналізи крові для визначення концентрацій гострофазового протеїну С-реактивного білку, цитокінів інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-10 методом ІФА), залучений для консультацій лікар-неонатолог.

Оцінка тяжкості неонатальної енцефалопатії відбувалася за допомогою модифікованої шкали Сарнату [139]. Лабораторне дослідження кишкового мікробіому виконувалось на другому, третьому та п'ятому тижнях життя у калі за допомогою культурального методу. Дослідження локальної запальної відповіді кишечника проводилось на другому, третьому та п'ятому тижнях життя шляхом визначення фекального кальпротектину у калі методом твердофазового імуно-ферментного аналізу. Дослідження системної запальної відповіді дітей проводилось шляхом визначення рівня С-реактивного білку та цитокінів (прозапального – інтерлейкіну-1 β та протизапального – інтерлейкіну-10) на другому та п'ятому тижнях життя у сироватці крові методом твердофазового імуно-ферментного аналізу. Лабораторне дослідження показників відбувалося на базі Центру колективного користування науковим обладнанням ННМІ СумДУ та КНП СОР «ОДКЛ».

Для науково-обґрунтованої статистичної обробки отриманих даних з метою узагальнення результатів використано програму MS Excel 2013, пакет SPSS (IBM SPSS Statistics, SPSS – Statiatical Package for the Social Science). Статистичний аналіз здійснено в пакеті SPSS версії 28.0 (IBM, Нью-Йорк, США). Результати розрахунків відображено у відформатованих таблицях та рисунках.

Для характеристики перебігу неонатальної енцефалопатії у новонароджених дітей застосовано описові методи статистики та порівняння середніх значень.

Безперервні змінні були представлені, як середні значення \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$). Нормальність безперервних значень перевіряли за тестами Шапіро–Вілка. Використано однофакторний дисперсійний аналіз (RM-ANOVA). Достовірність відмінностей визначали за допомогою критерія Стюдента (t) з поправкою Єйтса і Бонферроні та Z-критерієм Фішера і Пірсона.

Для кількісного опису тісноти зв'язку ознак у статистичній популяції використовувалося співвідношення шансів. Опис взаємозв'язків між загальними показниками новонароджених та величинами кишкового мікробіому, локальної і системної запальної реакції у дітей з неонатальною енцефалопатією здійснено за допомогою кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнту кореляції Пірсона. Р-значення $<0,05$ вважалися статистично значущими.

Для синтезу математичної моделі оцінки рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією було створено бінарну логістичну регресію з використанням визначення залежності вираженості запальної реакції і створення моделі розрахунку її вираженості.

У дітей основної групи постановка діагнозу відбувалася згідно з клінічним протоколом про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Неонатологія», затвердженим наказом МОЗ України від 08.06.2007 р. №312 (Первинна реанімація і післяреанімаційна допомога новонародженим. Клінічний протокол надання неонатологічної допомоги дітям) [137], підручника з неонатології (Неонатологія: підручник: у 3 т. / Т. К. Знаменська, Ю. Г. Антипкін, М. Л. Аряєв та ін.; за ред. Т. К. Знаменської. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020) [138], модифікованої шкали Сарнату [139]. Оцінка тяжкості неонатальної енцефалопатії відбувалася за допомогою модифікованої шкали Сарнату [139].

Залежно від перебігу НЕ та способу лікування діти були поділені на 2 групи та 4 підгрупи.

1 група – діти, хворі на НЕ 2 (середнього) ступеню (N=66):

1а підгрупа – діти, хворі на НЕ 2 (середнього) ступеню, які отримували стандартне лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами (N=40);

1б підгрупа – діти, хворі на хворі на НЕ 2 (середнього) ступеню, які на фоні стандартного лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами отримували біопрепарат (N=26).

2 група – діти, хворі на НЕ 3 (тяжкого) ступеню (N=21):

2а підгрупа – діти, хворі на НЕ 3 (тяжкого) ступеню, які отримували стандартне лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами (N=14);

2б підгрупа – діти, хворі на хворі на НЕ 3 (тяжкого) ступеню, які на фоні стандартного лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами отримували біопрепарат (N=7).

А група – діти, хворі на НЕ, які отримували стандартне лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами (N=54);

Б група – діти, хворі на хворі на НЕ, які на фоні стандартного лікування за чинним протоколом, методичними рекомендаціями, клінічними настановами отримували біопрепарат (N=33).

Контрольна група (КГ) – практично здорові діти (N=32).

Критерії залучення хворих у клінічне дослідження:

4. Інформована згода батьків (опікунів) хворої дитини на участь у дослідженні та дотримання усіх призначень лікаря.
5. Вік дітей від 8 до 35 днів.
6. Встановлений діагноз НЕ 2 та 3 ступеню.

Критерії вилучення хворих із клінічного дослідження:

7. Відмова батьків (опікунів) хворої дитини на участь у дослідженні.
8. Вік дітей менше 8 та більше 35 днів.
9. Пацієнти з НЕ 1 ступеню.
10. Пацієнти, що мали вроджені вади розвитку ШКТ, некротизуючий ентероколіт.
11. Пацієнти з проявами септичного процесу, вроджених інфекційних або паразитарних захворювань, внутрішньоутробної пневмонії.
12. Невиконання лікарських призначень.

Досліджуваний пробіотик застосовували відповідно до схеми зазначеної в інструкції лікарського засобу: внутрішньо по 1 пакету 1 раз на добу під час прийому їжі у вигляді розчину (для розчинення використано грудне молоко або кип'ячену воду кімнатної температури 20-25 °C) протягом 4 тижнів.

Кількість хлопчиків була від 52,38 до 59,37% та дівчаток від 40,63 до 47,62% та не вирізнялась серед усіх груп ($p>0,05$). Гестаційний вік новонароджених знаходився у діапазоні від $38,6\pm 1,3$ до $39,17\pm 0,15$ тижнів і не відрізнявся серед груп ($p>0,05$). Вага при народженні становила 3218 ± 467 - $3488,33\pm 64,01$ г і не мала достовірної різниці ($p>0,05$). Зріст при народженні не відрізнявся серед досліджуваних груп ($p>0,05$). Значення оцінки за шкалою Апгар на 1 хвилині були нижчими у дітей середнього ступеня НЕ ($7,15\pm 0,13$ од.), ніж у здорових ($8,0\pm 0,5$ од.) ($p=0,001$), але мінімальні значення зафіксовані у новонароджених з тяжким ступенем НЕ ($3,38\pm 0,49$ од.) по відношенню до здорових ($p=0,001$) та пацієнтів із середнім ступенем НЕ ($p=0,001$). Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині була нижчою у 2 групі ($5,04\pm 0,48$ од.) у порівнянні з контрольною ($8,9\pm 0,4$ од.) ($p=0,001$) та дітьми із середнім ступенем НЕ ($8,42\pm 0,1$ од.) ($p=0,001$), у новонароджених 1 групи значення були низькими по відношенню до здорових, але різниці не відзначалось ($p>0,05$).

Годування грудним молоком частіше спостерігалось у здорових (62,5%) у порівнянні з дітьми з тяжкою формою НЕ (33,33%) ($p=0,02$), але по відношенню до новонароджених із середнім ступенем НЕ різниці не було виявлено ($p>0,05$). Також грудне вигодовування відзначалося частіше в дітей 1 групи (54,55%), ніж в 2 групи ($p=0,048$). Змішане годування частіше відбувалося у новонароджених із середнім ступенем НЕ (30,3%), ніж у здорових (12,5%) ($p=0,03$). Вигодовування сумішшю відзначалося частіше в дітей 2 групи (19,05%), ніж в 1 групі (15,15%) ($p=0,007$), але по відношенню до здорових різниця не відзначалась ($p>0,05$).

Здоров'я батьків відіграє важливу роль у майбутньому стані новонародженої дитини. Під час опитування встановлено, що середня кількість вагітностей становила від $1,86\pm 0,27$ до $2,0\pm 1,5$ і не відрізнялись серед обстежуваних груп ($p>0,05$). Середня кількість пологів знаходилась у діапазоні $1,59\pm 0,11$ та $1,7\pm 1,0$ і

не мала різниці ($p > 0,05$). Величина першонароджуючих вагітних знаходилась у діапазоні від 53,13% до 61,9% і не відрізнялась. Частота вагінальних пологів коливалась від 83,33 до 85,71% та кесарського розтину від 14,28 до 16,66% і не мали відмінностей ($p > 0,05$). Кількість матерів старше 35 років коливалась від 15,15% до 21,88% серед всіх новонароджених і не мала різниці. Показники віку матері перебували в діапазоні 18-39 років і віку батька в межах 21-52 років, але не мали різниці ($p > 0,05$).

Під час опитування встановлено, що екстрагенітальна патологія була досить поширеною серед вагітних і включала такі захворювання, як залізодефіцитну анемію, хвороби серцево-судинної, ендокринної, ШКТ та сечо-статетової систем, органу зору, інфекційні захворювання та порушення ментального статусу. Залізодефіцитна анемія була виявлена у 12,5% - 23,8 % вагітних і не відрізнялась серед дослідних груп ($p > 0,05$). Хвороби серцево-судинної системи, такі як гестаційна гіпертензія, вегетативні дисфункції та порушення ритму серця становили 12,12 - 38,1%; виявлялися частіше у групах дітей з тяжкою формою НЕ порівняно із середньою ($p = 0,007$) та контрольною ($p = 0,0003$), частіше у 1 групі, ніж у здорових ($p = 0,002$). Патології ендокринної системи включали в себе хвороби щитоподібної залози та надмірну вагу, були виявлені у 16,6 – 33,3% матерів та порівняно із здоровими новонародженими виявлялися частіше у групах дітей із середньою ($p = 0,003$) та тяжкою ($p = 0,001$) формами НЕ. Інфекційні захворювання, такі як гострі респіраторні інфекції та Covid-19 було виявлено у 3,13 – 25,76% вагітних, вони зустрічалися частіше серед груп дітей середнього ступеню НЕ, ніж у здорових ($p = 0,0002$) та частіше серед новонароджених другої, ніж 1 групи ($p = 0,003$). Хвороби сечостатевої системи становили 7,58 – 9,52% та не відрізнялися серед дослідних груп ($p > 0,05$).

У матерів обстежених немовлят зустрічались такі інфекційно-запальні захворювання, в тому числі кольпіт, бактеріальний вагіноз і трихомоніаз у 13,64 – 19,05% та не мали різниці ($p > 0,05$). Про медичні аборти повідомило 6,25 – 9,09% вагітних ($p > 0,05$). Набряки вагітних виявлено 3,09 – 9,52 % випадків ($p > 0,05$). Загроза переривання вагітності зафіксовано у 3,13 – 14,3% матерів ($p > 0,05$).

Фетальний дистрес виявлено у 13,64-33,3% новонароджених та зустрічалися частіше в 1 групі ($p=0,03$) та 2 групі ($p < 0,001$), ніж у здорових дітей та у новонароджених з важким ступенем НЕ порівняно із середнім ($p=0,04$). Обвиття пуповиною задокументовано у 6,25-28,6% дітей та виявлялось частіше у дітей 2 групи, ніж у 1 групі ($p=0,02$) та здорових ($p=0,03$). Полігідроамніон зафіксовано у 4,8-7,58% новонароджених, але не відрізнялись значення серед груп ($p > 0,05$). Патології плаценти виявлено у 9,38-23,8% дітей, проте достовірних значень не було ($p > 0,05$). Забруднені навколоплідні води зафіксовано у 10,6-23,8% новонароджених, але різниці не було виявлено ($p > 0,05$).

Оцінка стану неонатальної енцефалопатії визначалась за допомогою основних параметрів модифікованої шкали Sarnat [139], включаючи свідомість, спонтанну активність, м'язовий тонус, позу, рефлекси, зіниці, серцебиття та розлади дихання. Новонароджених з летаргією виявлено у 42,42% дітей 1 групи, наявність ступору або коми виявлялось у 85,71% 2 групи. Спонтанна активність була знижена у 77,3% немовлят із середнім ступенем НЕ та відсутня у 19% із важкою формою НЕ. Флексорна поза зафіксована у 96,9% дітей 1 групи, децеребрація зустрічалась у 9,5% новонароджених із важким ступенем НЕ. Зниження м'язового тонусу виявлено у 40,9% немовлят із середньою формою НЕ та млявість у 23,8% дітей 2 групи. Ослаблені рефлекси спостерігались у 31,9% новонароджених 1 групи та відсутність цих показників у 42,86% дітей 2 групи. Звуження зіниць виявлено у 7,6% дітей із середнім ступенем НЕ та варіабельна реакція або її відсутність відмічалось у 38,1% немовлят із важким ступенем НЕ. Брадикардія зафіксовано у 13,6% новонароджених 1 групи та варіабельне серцебиття спостерігалось у 95,2% дітей 2 групи. Порушення дихання виявлено у 51,52% немовлят із середньою формою НЕ та апное відмічено у всіх дітей із важкою формою НЕ.

Додатково нами було враховано інші клінічні синдроми та порівняно між 1 та 2 групою. Синдром церебрального збудження виявлено у 31,82% дітей із середнім ступенем НЕ та 14,3% важким ступенем. Синдром церебрального пригнічення описано у 12,12% новонароджених 1 групи та у 9,5% 2 групи. Судомний синдром зафіксовано у 3,03% пацієнтів із середнім ступенем НЕ та у

33,3% з важким ступенем НЕ. набряк мозку описано у 6,1% новонароджених 1 групи та у 38,1% 2 групи. Ураження серцево-судинної системи зустрічалися у 28,8% немовлят із середньою формою НЕ та у 14,3% із важкою формою.

Важливу роль у виникненні і розвитку неонатальної енцефалопатії відіграє ступінь важкості стану дитини після пологів. Серцево-легенева реанімація проведена 19,05% новонародженим із важким ступенем НЕ. Адреналін введений у 23,81% немовлят 2 групи. Штучну вентиляцію легень отримало 51,52% дітей 1 групи та 100% у 2 групі. Інтубація трахеї була виконана у 24,24% новонароджених із середньою формою НЕ та у 76,2% із важкою формою. Санація верхніх дихальних шляхів проведена 31,82% немовлят 1 групи та 74,43% 2 групи.

Медикаментозна терапія складалась з препаратів центральної дії та адренергічних та допамінергічних засобів. Введення морфіну, діазепаму, дофаміну гідрохлориду частіше відбувалось у дітей з важкою формою НЕ ($p=0,001$), проте, магнію сульфат був призначений частіше немовлятам з середнім ступенем НЕ ($p=0,03$).

Ми виявили, що на формування неонатальної енцефалопатії у новонароджених можуть впливати низка антенатальних та пренатальних факторів [142, 143]. У нашій роботі було виявлено, що гострі респіраторні інфекції, ендокринна й серцево-судинна патології під час вагітності та фетальний дистрес є найбільш значущими факторами ризику та підвищують можливість розвитку неонатальної енцефалопатії. Також мають вплив на наявність та ступінь тяжкості НЕ гестаційна гіпертензія [143], анемія [142], меконіальні амніотичні води [142, 143], патології плаценти [142, 143], що також відображено у нашій роботі, але ці результати були не достовірними. Вищеперелічені аспекти можуть бути причетними до розвитку асфіксії під час пологів, яка, надалі призводить до формування неонатальної енцефалопатії [142].

Наші результати підтверджують у новонароджених з неонатальною енцефалопатією позитивну динаміку рівнів біфідобактерій та лактобактерій та негативну значень фекального кальпротектину, на яку вказують інші дослідники [10, 148, 149]. Водночас, за нашими даними, у дітей з НЕ рівень біфідобактерій був

нижчим у порівнянні з контрольною групою з найменшими значеннями у новонароджених з тяжкою формою. У дітей 2а підгрупи значення були нижчими, ніж у здорових та 1а підгрупи протягом усього дослідження, але для останніх достовірно лише на 2 та 3 тижні життя. У віці 5 тижнів спостерігалася позитивна динаміка кількості біфідобактерій у порівнянні з 2 тижнем в основній групі, крім здорових. У дітей із тяжкою формою НЕ значення залишалися низькими на 5 тижні. Це може бути обумовлено рядом факторів, включаючи штучне годування [148, 150, 151], народження шляхом кесарського розтину [132, 151] та наявність можливих запальних змін у кишечнику після перенесеної гіпоксії [150]. Хоча результати інших авторів говорять про відсутність впливу годування та способу народження на рівень біфідобактерій у дітей, які перенесли гіпоксію-ішемію [149].

Показники лактобактерій у дітей з НЕ були нижчими відносно здорових, але достовірно лише на 2 та 3 тижні. Знижені рівні відзначалися у новонароджених з тяжким ступенем НЕ. На 2 тижні у дітей 2а підгрупи значення були нижчими, ніж у 1а підгрупи. Також у дітей 2б підгрупи відзначені нижчі рівні лактобактерій, ніж у 1б незважаючи на те, що обидві підгрупи отримували пробіотик. У віці 5 тижнів відзначалася позитивна динаміка показників по відношенню до 2 тижня у групах здорових, 2а, 2б та А, проте низькі значення лактобактерій зберігалися у дітей з тяжким ступенем НЕ. Інші автори вважають, що штучне годування [149], народження шляхом кесарського розтину [151] та фактори навколишнього середовища [151] можуть впливати на зниження рівнів лактобактерій у дітей з НЕ.

Значення *E.coli* зі слабкими ферментативними властивостями у віці 2 тижнів відзначалась вищими показниками в підгрупі 2а порівняно зі здоровими дітьми. На 3 тижні виявлено підвищені значення в підгрупах 1а, 2а, 2б, А та Б по відношенню до контрольної групи. На 5-му тижні відзначалася тенденція до зниження значень *E.coli* у новонароджених з НЕ, хоча у дітей тяжкого ступеня зберігалися вищі значення. Факторами, які впливали на підвищення рівня *E.coli* є годування сумішшю [149], спосіб народження [151, 152], довкілля [151].

При дослідженні рівня УПМ більш високі показники відзначалися у дітей, які не приймали пробіотик відносно здорових дітей на 2 та 3 тижні. У віці 5 тижнів

спостерігалася тенденція до зниження показників УПМ. Підвищені значення УПМ у дітей із тяжкою формою НЕ зберігалися на 5 тижні. Це може бути обумовлено рядом факторів, включаючи штучне годування [149] та наявність можливої локальної запальної реакції [149, 152].

Значення ФК були вищими у дітей з НЕ по відношенню до контрольної групи протягом усього дослідження. Вищі рівні ФК спостерігалися в дітей із тяжкою формою НЕ. На 5-му тижні життя відбувалося подальше зниження значень ФК у всіх групах по відношенню до 2-го тижня, проте підвищені значення зберігалися у новонароджених із важким ступенем НЕ. Деякі автори вважають, що аспектами, які могли вплинути на підвищення рівня ФК, є гестаційний вік [62], народження шляхом кесарського розтину [62], чоловіча стать [15], постнатальний вік [15, 62] та годування грудним молоком [15].

У дітей з НЕ відзначені нижчі показники біфідобактерій та лактобактерій, ніж у здорових дітей та деякі вчені підтверджують отримані дані [62, 132, 149]. Вищі значення *E.coli* та УПМ зафіксовані у новонароджених з НЕ, що описано у деяких дослідженнях також [148, 149, 152]. Після перенесеної гіпоксії-ішемії багатство та різноманітність кишкової флори збільшувалося [147]. Отримані дані пояснюються нестабільним складом та функцією неонатального кишкового мікробіома з подальшим його поліпшенням з віком [151]. У нашому дослідженні у дітей із НЕ рівень ФК був більш високим на 2 тижні, з поступовим зниженням з наступним постнатальним тижнем, що також відображено у роботах деяких дослідників [10, 62]. Підвищення величини ФК може відображати внутрішньоутробне середовище, незрілість кишечника та ішемічне пошкодження слизової оболонки кишечника у дітей, які перенесли НЕ [62]. Також зниження ФК з наступним постнатальним тижнем може бути пов'язане зміною мікробного складу випорожнень і нормалізацією роботи ШКТ [62].

Одержані результати величини С-реактивного білку показали більш високі значення у дітей з тяжкою НЕ. Згодом відзначалося зниження показників СРБ, але воно не було значущим для новонароджених із тяжкою НЕ. У деяких дослідженнях у новонароджених після перенесеної гіпоксії-ішемії відзначено підвищення

показників СРБ залежно від тяжкості енцефалопатії. Інше дослідження вивчало рівень СРБ у новонароджених з НЕ, відзначалося його підвищення протягом перших 6 днів після народження у дітей із тяжким та середнім ступенем НЕ, тоді як при легкій НЕ збільшення концентрації СРБ не спостерігалось [153]. Таким чином, наші результати підтверджують підвищення значень СРБ у дітей з неонатальною енцефалопатією, яке більш характерне при важкій формі НЕ, що свідчить про вираженість системних запальних реакцій.

Отримані дані показали підвищення показників як прозапального інтерлейкіну IL-1 β , так і протизапального інтерлейкіну IL-10 на 2 тижні життя. Це відмічено, як у дітей з середнім ступенем НЕ, так і у дітей з важкою НЕ, проте у останніх рівень підвищення досліджуваних цитокінів був вищим. У дослідженні новонароджених з НЕ протягом перших 5 днів відзначено підвищення концентрації, як IL-1 β , так і IL-10 з поступовим їх зниженням пізніше. На 5 тижні життя спостерігалось значне зниження IL-1 β та IL-10, що відображено в деяких дослідженнях. У роботі, проведеній у доношених новонароджених, досліджували рівні цитокінів у перші 6 годин життя. Описано підвищення IL-10 порівняно з групою здорових новонароджених. IL-10 є протизапальним цитокіном і відіграє захисну роль для центральної нервової системи, однак його підвищена концентрація була пов'язана зі збільшенням смертності та наслідками нервової системи. Тож, літературні дані свідчать про підвищення рівня IL-1 β та IL-10 у перші години життя після народження та зниження їх після 3-ї доби життя. Крім того, IL-10 є фактором, що визначає розвиток несприятливих неврологічних підсумків в майбутньому. Результати, отримані в цьому дослідженні, підтверджують збільшення як IL-1 β , так і IL-10 у новонароджених з НЕ, більш значуще при важкому ступені НЕ. Можна припустити, що підвищення IL-10 як цитокіну, який певною мірою характеризує захисну дію ЦНС, може відображати, як ступінь її пошкодження, так і вираженість репараційних процесів [97, 154].

Наші дослідження підтверджують негативну динаміку IL-1 β та IL-10, отриману іншими дослідниками, проте результати вимірювань проводились на 2 і 5 тижнях життя. Також існує достовірна різниця між значеннями IL-1 β та IL-10 у

групах дітей із тяжкою та помірною НЕ, у яких спостерігається більш виражена запальна реакція. Тяжкість системного запалення підтверджується підвищеними показниками СРБ, також отриманими в нашому дослідженні. Результати впливу призначеного пробіотику на рівень запальної відповіді не були чіткими. Водночас, не було значимих відмінностей у середніх значеннях ІЛ-1 β між групами новонароджених, які отримували та не отримували лікування. Проте, у новонароджених із середнім ступенем НЕ, які отримували пробіотик, на 5 тижні життя спостерігалася більш висока частота значень ІЛ-1 β у межах норми. Аналогічно для показників ІЛ-10 виявлено відсутність відмінностей середніх значень між групами новонароджених, які отримували та не отримували пробіотик. Водночас частота значень ІЛ-10 у межах норми була вищою у дітей із тяжким НЕ, які отримували пробіотик. Середні показники СРБ також суттєво не відрізнялися між групами новонароджених, які отримували та не отримували препарат. Таким чином, деякі з отриманих даних можуть свідчити про вплив застосування пробіотиків на стан запальної відповіді. Це підтверджує наявність зв'язку та впливу мікробіому на рівень запальної відповіді, на що вказує ряд авторів [155-157].

Нами було визначено позитивну кореляцію показників біфідобактерій, лактобактерій, *E.coli*, УПМ, фекального кальпротектину та ІЛ-1 β протягом усього дослідження, на яку вказують деякі дослідники [15, 62, 132, 147]. Аналіз отриманих результатів показує, що показники за шкалою Апгар, які відображають тяжкість гіпоксії-ішемії при народженні корелювали з кількістю біфідобактерій у дітей з НЕ у віці 2 тижнів, що може відображати рівень виниклого запального процесу [158]. У всіх групах рівні біфідобактерій позитивно корелювали з показниками лактобактерій, будучи поширеними та базовими видами пробіотичних організмів [150], хоча в інших роботах описано відсутність зв'язку між ними [159]. Рівні *E.coli* мали позитивний зв'язок з УПМ в неонатальному періоді, що пов'язано з місцевою запальною реакцією у дітей, які перенесли гіпоксію-ішемію [148].

Показники фекального кальпротектину негативно корелювали з масою тіла [17] та зростом при народженні, оцінками Апгар [17] та гестаційним віком [17], що відображає наявність місцевого запалення та незрілість кишечника [62], хоча деякі

дослідники не виявили зв'язку з вищезазначеними величинами [97]. У нашій роботі рівні ФК мали позитивну кореляцію з показниками E.coli та УПМ [62], на що вказує наявність локальних запальних змін, але результати інших робіт описують негативний зв'язок [160] цих величин.

Значення IL-1 β та IL-10 були взаємопов'язані з оцінками Апгар, що демонструє рівень тяжкості перенесеної гіпоксії/асфіксії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією [161]. Величина IL-1 β позитивно корелювала з рівнем IL-10, і деякі дослідники вважають, що цей зв'язок може сприяти ранній діагностиці ступеня тяжкості системного запального процесу [162]. Рівень IL-1 β має позитивний зв'язок з величиною СРБ, регулює останній через продукцію медіаторів запалення та приймає участь у системному запаленні серед новонароджених з ураженням головного мозку [132]. Також, значення IL-1 β та IL-10 мали позитивний зв'язок з фекальним кальпротектином шляхом експресії прозапального цитокіну медіаторами запалення в моноцитах [163] та протизапального в мієлоїдних клітинах [164] показуючи зв'язок місцевого та системного запального процесу.

Результати та характеристики моделей бінарної логістичної регресії показали динамічні особливості запальної реакції у новонароджених із НЕ. Найбільш значимими показниками, що окреслюють запальну реакцію на 2 тижні життя, були інтерлейкін 1 β та біфідобактерії. Це може бути прийнято, як одне з обґрунтувань призначення або продовження терапії пробіотиком. Деякі автори вказують на важливу роль інтерлейкіну 1 β у запальній відповіді при НЕ [145]. Також зазначалось, що у новонароджених із НЕ має місце зміна рівня біфідобактерій [62]. Однак на 5-му тижні життя найбільш значущим показником, що описує вираженість запальної реакції, є рівень IL-10. Ряд авторів вказує на те, що IL-10 може бути прогностичним фактором, що демонструє вираженість ураження мозку при НЕ [97]. Використання математичних моделей для оцінки вираженості запальної реакції при призначенні пробіотику показало, що така реакція наявна. Водночас, відзначено вплив лікування пробіотиком на запальну реакцію у дітей з НЕ, що відображено в інших дослідженнях [160]. Це може пояснюватися

додатковим заселенням кишечника біфідобактеріями та можливою трофічною дією на слизову оболонку кишечника, додатково підтримуючи слизовий бар'єр [158].

ВИСНОВКИ

У праці викладено нове вирішення актуальної задачі сучасної педіатрії та неонатології, а саме поліпшення діагностики та результатів терапії новонароджених з неонатальною енцефалопатією на підставі клініко-патогенетичних механізмів перебігу хвороби, показників складу мікробіому та локальної і системної запальної відповіді.

1. Аналізуючи отримані результати, нами було визначено, що найбільш значущими факторами ризику розвитку неонатальної енцефалопатії були перенесені матір'ю під час вагітності гострі респіраторні інфекції, хвороби ендокринної та серцево-судинної патології, фетальний дистрес під час пологів.

2. Встановлено, що у контрольній групі рівень біфідобактерій у віці 2 та 3 тижнів та лактобактерій у 2 тижні відрізнявся відносно усіх досліджуваних груп, що пояснюється збільшеним рівнем запалення серед хворих основної групи. У віці 3 тижнів показники лактобактерій демонстрували зміни між контрольною та групою немовлят з неонатальною енцефалопатією, які не приймали пробіотик, що може означати більш виражену запальну реакцію у вищевказаних дітей. Відмічено, що на 2 тижні життя рівні умовно-патогенної мікрофлори демонстрували зниження у здорових, відносно дітей з неонатальною енцефалопатією, які не приймали пробіотик. Встановлено, що на 2 тижні життя достовірно більш низькими були значення фекального кальпротектину в контрольній групі у порівнянні з немовлятами з неонатальною енцефалопатією тяжкого ступеню.

3. У дітей з неонатальною енцефалопатією середнього ступеня порушення складу мікробіома відзначалося протягом усього досліджуваного періоду та полягало у зниженні рівнів біфідобактерій на 2 та 3 тижні, а лактобактерій на 2 тижні та збільшенні кількості кишкової палички зі слабо вираженими ферментативними властивостями на 5 тижні та величини УПМ на 2 та 3 тижнях. У дітей з неонатальною енцефалопатією рівень фекального кальпротектину характеризувався підвищеними значеннями, які були вищими, ніж у здорових – для дітей із середнім ступенем на 3 та 5 тижні. Показники С-реактивного білку були

збільшеними у віці 2 і 5 тижнів з їх поступовим зменшенням. Зниження концентрації інтерлейкінів 1 β та 10 відзначалось з 2 по 5 тижень життя.

4. Виявлено, що у дітей із важкою формою неонатальної енцефалопатії, значення біфідобактерій та лактобактерій були нижчими, ніж у дітей із середньою формою на 2 та 3 тижні життя. Рівні УПМ були збільшеними у віці 5 тижнів порівняно із немовляти із середнім ступенем неонатальної енцефалопатії. Показник фекального кальпротектину характеризувався підвищеними значеннями, які були вищими, ніж у контрольній групі у віці 2 та 3 тижнів. Значення С-реактивного білку та інтерлейкінів 1 β та 10 були підвищені у дітей з неонатальною енцефалопатією, більш значно для важкої енцефалопатії як на 2, так і на 5 тижні життя, тоді як зниження цих показників відбувалось з 2 по 5 тижень.

5. Значення фекального кальпротектину корелювали між одержаними значеннями на 2, 3 та 5 тижні. В контрольній групі протягом усього дослідження виявлено позитивний зв'язок між рівнями фекального кальпротектину та показниками біфідобактерій і лактобактерій. Значення біфідобактерій та лактобактерій корелювали між собою протягом досліджуваного періоду. Показники шкали Апгар, які відображають тяжкість гіпоксії-ішемії при народженні, корелювали з кількістю біфідобактерій у дітей з неонатальною енцефалопатією у віці 2 тижнів. Величини кишкової палички та умовно-патогенної мікрофлори корелювали між собою у віці 2 тижнів у немовлят хворих на неонатальну енцефалопатію. Величина інтерлейкіну 1 β на 2 тижні мала зв'язок із рівнями фекального кальпротектину, інтерлейкіну 10 та С-реактивного білку у групі дітей без призначеного пробіотику. Значення С-реактивного білку на 2 тижні мали зв'язок з оцінкою Апгар на 1 хвилині та рівнем фекального кальпротектину у новонароджених з неонатальною енцефалопатією. Значення інтерлейкіну 1 β на 5 тижні корелювали зі значеннями інтерлейкіну 10 у групі немовлят без призначеного пробіотику. Концентрації інтерлейкінів 1 β та 10 були взаємопов'язані з оцінками по шкалі Апгар, що демонструє рівень тяжкості перенесеної гіпоксії/асфіксії у новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

6. У новонароджених з неонатальною енцефалопатією, які отримували пробіотик, відновлення значень біфідобактерій та лактобактерій відбувалося в більш ранні терміни, а рівень фекального кальпротектину був меншим. Застосування пробіотика призводило до вищої частоти значень інтерлейкіну 1β у межах норми в групі дітей із помірною неонатальною енцефалопатією та інтерлейкіну 10 у дітей з тяжкою неонатальною енцефалопатією.

7. Одержані результати та характеристики моделей бінарної логістичної регресії показали динамічні особливості запальної реакції у новонароджених із неонатальною енцефалопатією. Найбільш значущими показниками, що описують запальну реакцію на 2 тижні життя, були значення інтерлейкіну 1β та біфідобактерій. У віці 5 тижнів життя найбільш значимою величиною, що показує вираженість запальної реакції, була концентрація інтерлейкіну 10. Використання математичних моделей для оцінки вираженості запальної реакції при призначенні пробіотика показало, що така реакція наявна.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати проведеного комплексного дослідження стали підставою для:

1. підвищення обізнаності спеціалістів щодо особливостей клінічного перебігу неонатальної енцефалопатії у новонароджених дітей у поєднанні з виниклою локальною та системною запальною відповіддю на тлі порушень кишкового мікробіому;

2. визначення у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому для кращої оцінки їхнього стану;

3. впровадження в практику математичної прогностичної моделі розрахунку для точної оцінки рівня запального процесу у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією з метою своєчасної корекції наслідків;

4. оптимізовано підходи щодо особливостей комплексної терапії новонароджених з неонатальною енцефалопатією, обґрунтовано ефективність та кращий профіль безпеки застосування пробіотику порівняно із препаратами попередніх поколінь, враховуючи несприятливі наслідки у новонароджених з неонатальною енцефалопатією та покращення результатів неонатальної інтенсивної терапії. Доцільно включення до терапії новонароджених із помірною та важкою стадією неонатальної енцефалопатії, які відповідають критеріям профілактичного введення досліджуваного пробіотичного препарату, до складу якого входить 1000000000 колонієутворюючих одиниць *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, по 1 пакету 1 раз на добу внутрішньо під час прийому їжі у вигляді розчину (для розчинення використано грудне молоко або кип'ячену воду кімнатної температури 20-25 °C), курсом 4 тижні, для покращення клінічного стану пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Munteanu AI, Manea AM, Jinca CM, Boia M. Basic biochemical and hematological parameters in perinatal asphyxia and their correlation with hypoxic ischemic encephalopathy. *Exp Ther Med*. 2021 Mar;21(3):259. doi: 10.3892/etm.2021.9690.
2. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy A review for the Clinician. *JAMA Pediatr*. 2015;169:397–403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269
3. Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, Barrera de León JC, Lemus-Varela M de L, Torres-Mendoza BM de G, Beas-Zárate C. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatr Neonatol*. 2017;58:70–76. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001.
4. Shang Y, Mu L, Guo X, Li Y, Wang L, Yang W, Li S, Shen Q. Clinical significance of interleukin-6, tumor necrosis factor- α and high-sensitivity C-reactive protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Exp Ther Med*. 2014 Oct;8(4):1259-1262. doi: 10.3892/etm.2014.1869.
5. Pang R, Mujuni BM, Martinello KA, Webb EL, Nalwoga A, Ssekyewa J, Musoke M, Kurinczuk JJ, Sewegaba M, Cowan FM, Cose S, Nakakeeto M, Elliott AM, Sebire NJ, Klein N, Robertson NJ, Tann CJ. Elevated serum IL-10 is associated with severity of neonatal encephalopathy and adverse early childhood outcomes. *Pediatr Res*. 2022 Jul;92(1):180-189. doi: 10.1038/s41390-021-01438-1.
6. Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, Vannucci SJ, Levison SW, Vexler ZS, Gressens P. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2015 Apr;11(4):192-208. doi: 10.1038/nrneurol.2015.13.
7. Bhalala US, Koehler RC, Kannan S. Neuroinflammation and neuroimmune dysregulation after acute hypoxic-ischemic injury of developing brain. *Front Pediatr*. 2015 Jan 14;2:144. doi: 10.3389/fped.2014.00144.
8. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70(suppl 1):S38–S44 Robinson CM, Pfeiffer JK. Viruses and the microbiota. *Annu Rev Virol*. 2014;1:55–69

9. Underwood MA, Mukhopadhyay S, Lakshminrusimha S, Bevins CL. Neonatal intestinal dysbiosis. *J Perinatol*. 2020 Nov;40(11):1597-1608. doi: 10.1038/s41372-020-00829-2.
10. Matara DI, Pouliakis A, Xanthos T, Sokou R, Kafalidis G, Iliodromiti Z, Boutsikou T, Iacovidou N, Salakos C. Microbial Translocation and Perinatal Asphyxia/Hypoxia: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 16;12(1):214. doi: 10.3390/diagnostics12010214.
11. Valentine G, Prince A, Aagaard KM. The Neonatal Microbiome and Metagenomics: What Do We Know and What Is the Future? *Neoreviews*. 2019 May;20(5):e258-e271. doi: 10.1542/neo.20-5-e258.
12. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med* 22: 713–722, 2016. doi: 10.1038/nm.4142.
13. Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1204-8. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010.
14. Kapel N, Campeotto F, Kalach N, Baldassare M, Butel MJ, Dupont C. Faecal calprotectin in term and preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. (2010) 51:542–7. 10.1097/MPG.0b013e3181e2ad72
15. Park JS, Cho JY, Chung C et al. Dynamic Changes of Fecal Calprotectin and Related Clinical Factors in Neonates. *Front Pediatr*. 2020 Jul 8;8:326. doi: 10.3389/fped.2020.00326.
16. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Landolfi R, Gasbarrini A. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jun;17(12):1569-82 Published online 2020 Jul 8. doi: 10.3389/fped.2020.00326
17. Lisowska-Myjak B, Skarzynska E, Zytynska-Daniluk J. Calprotectin in serially collected meconium portions as a biomarker for intrauterine fetal environment. *Fetal Diagn Ther*. (2018) 43:68–71. 10.1159/000472150.
18. Chen S, Martens-Lobenhoffer J, Weissenborn K, Kielstein JT, Lichtinghagen R, Deb-Chatterji M, Li N, Tryc AB, Goldbecker A, Dong Q, Bode-Böger SM, Worthmann H.

- Association of dimethylarginines and mediators of inflammation after acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2012 Nov 17;9:251. doi: 10.1186/1742-2094-9-251. Erratum in: *J Neuroinflammation*. 2023 May 3;20(1):103. doi: 10.1186/s12974-023-02775-0.
19. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, Jordan S, Murphy JR, Dunlop A. The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nurs Res*. 2016 Jan-Feb;65(1):76-88. doi: 10.1097/NNR.000000000000133.
 20. Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics*. 2018 Apr;141(4):e20172437. doi: 10.1542/peds.2017-2437.
 21. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019 Jun;68(6):1108-1114. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503.
 22. Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC Biol*. 2017 Dec 27;15(1):127. doi: 10.1186/s12915-017-0454-7.
 23. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017 Jan 6;13:3. doi: 10.1186/s13223-016-0173-6.
 24. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arboleya Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017 Nov 8;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
 25. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol*. 2019 Dec;27(12):997-1010. doi: 10.1016/j.tim.2019.08.001.
 26. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, Li Y, Xia Y, Xie H, Zhong H, Khan MT, Zhang J, Li J, Xiao L, Al-Aama J, Zhang D, Lee YS, Kotowska D, Colding C, Tremaroli V, Yin Y, Bergman S, Xu X, Madsen L,

- Kristiansen K, Dahlgren J, Wang J. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):690-703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004. Erratum in: *Cell Host Microbe*. 2015 Jun 10;17(6):852. Jun, Wang [corrected to Wang, Jun]. Erratum in: *Cell Host Microbe*. 2015 Jun 10;17(6):852. doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
27. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 May 9;486(7402):222-7. doi: 10.1038/nature11053.
28. Hollister EB, Riehle K, Luna RA, Weidler EM, Rubio-Gonzales M, Mistretta TA, Raza S, Doddapaneni HV, Metcalf GA, Muzny DM, Gibbs RA, Petrosino JF, Shulman RJ, Versalovic J. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*. 2015 Aug 26;3:36. doi: 10.1186/s40168-015-0101-x.
29. Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazek J, Luna MS, Migacheva N, Mosselmans JM, Picaud JC, Possner M, Singhal A, Wabitsch M. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition*. 2020 Oct;78:110812. doi: 10.1016/j.nut.2020.110812.
30. Hansen R, Scott KP, Khan S, et al. First-pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota. *PLoS One* 2015;10:e0133320. doi:10.1371/journal.pone.0133320
31. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, et al. Sensitive quantitative analysis of the meconium bacterial microbiota in healthy term infants born vaginally or by cesarean section. *Front Microbiol* 2016;7:1997. doi:10.3389/fmicb.2016.01997
32. Moeller AH, Li Y, Mpoudi Ngole E, Ahuka-Mundeye S, Lonsdorf EV, Pusey AE, Peeters M, Hahn BH, Ochman H. Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Nov 18;111(46):16431-5. doi: 10.1073/pnas.1419136111.

33. Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, Aagaard KM. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.* 2016 Aug 9;8(1):77. doi: 10.1186/s13073-016-0330-z
34. Toubon G, Butel M-J, Rozé J-C, Nicolis I, Delannoy J, Zaros C, Ancel P-Y, Aires J, Charles M-A. Early Life Factors Influencing Children Gut Microbiota at 3.5 Years from Two French Birth Cohorts. *Microorganisms.* 2023; 11(6):1390. Doi: 10.3390/microorganisms11061390
35. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, Murgas-Torrazza R, Sharma R, Hudak ML, Triplett EW, Neu J. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014 Mar 10;9(3):e90784. doi: 10.1371/journal.pone.0090784.
36. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014 Oct 13;2:38. doi: 10.1186/2049-2618-2-38.
37. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013;4:1829. doi: 10.1038/ncomms2852
38. Martinez-Guryn K, Hubert N, Frazier K, et al. Small Intestine Microbiota Regulate Host Digestive and Absorptive Adaptive Responses to Dietary Lipids. *Cell Host Microbe.* 2018;23(4):458–469.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.03.011
39. Wang Y, Kuang Z, Yu X, Ruhn KA, Kubo M, Hooper LV. The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock. *Science.* 2017;357(6354):912–916. doi: 10.1126/science.aan0677
40. Agustí A, García-Pardo MP, López-Almela I, et al. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Front Neurosci.* 2018;12:155. Published 2018 March 16. doi: 10.3389/fnins.2018.00155
41. Yee AL, Miller E, Dishaw LJ, et al. Longitudinal Microbiome Composition and Stability Correlate with Increased Weight and Length of Very-Low-Birth-Weight Infants. *mSystems.* 2019;4(1):e00229–18. Published 2019 February 26. doi: 10.1128/mSystems.00229-18

42. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, Watkins C, Dempsey E, Mattivi F, Tuohy K, Ross RP, Ryan CA, O' Toole PW, Stanton C. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017 Jan 17;5(1):4. doi: 10.1186/s40168-016-0213-y. Erratum in: *Microbiome*. 2017 Feb 14;5(1):21. doi: 10.1186/s40168-017-0240-3
43. Cong X, Xu W, Janton S, Henderson WA, Matson A, McGrath JM, Maas K, Graf J. Gut Microbiome Developmental Patterns in Early Life of Preterm Infants: Impacts of Feeding and Gender. *PLoS One*. 2016 Apr 25;11(4):e0152751. doi: 10.1371/journal.pone.0152751.
44. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, Jacquot A, Filleron A, Neveu D, Baum TP, Marchandin H, Jumas-Bilak E. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol*. 2014 Dec 31;14:325. doi: 10.1186/s12866-014-0325-0.
45. Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci*. 2018;356(5):413–423. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.005
46. Collado MC, Cernada M, Neu J, Pérez-Martínez G, Gormaz M, Vento M. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatr Res*. 2015 Jun;77(6):726-31. doi: 10.1038/pr.2015.54.
47. Torrazza RM, Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013 Mar;40(1):93-108. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.009.
48. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e827-41. doi: 10.1542/peds.2011-3552.
49. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012 Sep;96(3):544-51. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
50. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, Adisetiyo H, Zabih S, Lincez PJ, Bittinger K, Bailey A, Bushman FD, Sleasman JW, Aldrovandi GM. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and

- Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017 Jul 1;171(7):647-654. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.
51. Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin Reprod Med.* 2014 Jan;32(1):68-73. doi: 10.1055/s-0033-1361824.
52. Pabst O, Cerovic V, Hornef M. Secretory IgA in the Coordination of Establishment and Maintenance of the Microbiota. *Trends Immunol.* 2016 May;37(5):287-296. doi: 10.1016/j.it.2016.03.002.
53. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012 Sep;22(9):1147-62. doi: 10.1093/glycob/cws074.
54. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, D Lieber A, Wu F, Perez-Perez GI, Chen Y, Schweizer W, Zheng X, Contreras M, Dominguez-Bello MG, Blaser MJ. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016 Jun 15;8(343):343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121.
55. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe.* 2011 Dec;17(6):478-82. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
56. Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci.* 2018;356(5):413–423. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.005.
57. Tormo-Badia N, Håkansson Å, Vasudevan K, Molin G, Ahrné S, Cilio CM. Antibiotic treatment of pregnant non-obese diabetic mice leads to altered gut microbiota and intestinal immunological changes in the offspring. *Scand J Immunol.* 2014 Oct;80(4):250-60. doi: 10.1111/sji.12205.
58. Khan I, Azhar EI, Abbas AT, Kumosani T, Barbour EK, Raoult D, Yasir M. Metagenomic Analysis of Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota in a Pregnant Rat Model. *Front Pharmacol.* 2016 Apr 28;7:104. doi: 10.3389/fphar.2016.00104.
59. Aloisio I, Mazzola G, Corvaglia LT, Tonti G, Faldella G, Biavati B, Di Gioia D. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the

- early newborn gut composition and evaluation of the anti-Streptococcus activity of Bifidobacterium strains. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014 Jul;98(13):6051-60. doi: 10.1007/s00253-014-5712-9.
60. Fricke WF. The more the merrier? Reduced fecal microbiota diversity in preterm infants treated with antibiotics. *J Pediatr*. 2014 Jul;165(1):8-10. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.03.022
61. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, Weinstock GM, Sodergren E, Hall-Moore CM, Stevens HJ, Bennett WE Jr, Shaikh N, Linneman LA, Hoffmann JA, Hamvas A, Deych E, Shands BA, Shannon WD, Tarr PI. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Aug 26;111(34):12522-7. doi: 10.1073/pnas.1409497111.
62. Rougé C, Butel MJ, Piloquet H, Ferraris L, Legrand A, Vodovar M, Voyer M, de la Cochetière MF, Darmaun D, Rozé JC. Fecal calprotectin excretion in preterm infants during the neonatal period. *PLoS One*. 2010 Jun 11;5(6):e11083. doi: 10.1371/journal.pone.0011083.
63. Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014 Sep;20(9):509-18. doi: 10.1016/j.molmed.2014.05.002.
64. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011 Dec 7;2:94. doi: 10.3389/fphys.2011.00094.
65. O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Mar;214(1):71-88. doi: 10.1007/s00213-010-2010-9.
66. Menassa D, Gomez-Nicola D. Microglial Dynamics During Human Brain Development. *Front Immunol*. 2018;9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01014
67. Silbereis JC, Pochareddy S, Zhu Y, Li M, Sestan N. The Cellular and Molecular Landscapes of the Developing Human Central Nervous System. *Neuron*. 2016;89(2):248-268. doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.008
68. Victoria Ronan, Rummanu Yeasin, Erika C. Claud. Childhood Development and the Microbiome: The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development

- of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology*. 2021; 160(2): 495–506. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.065
69. Carrion VG, Wong SS. Can traumatic stress alter the brain? Understanding the implications of early trauma on brain development and learning. *J Adolesc Health*. 2012 Aug;51(2 Suppl):S23-8. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.04.010.
70. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun*. 2011 Mar;25(3):397-407. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.023.
71. Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, de Vos WM, de Weerth C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Mar;53:233-45. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.006.
72. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:177-94. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_8.
73. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov;510:556-565. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.025.
74. Haisma SM, van Rheenen PF, Wagenmakers L, Muller Kobold A. Calprotectin instability may lead to undertreatment in children with IBD. *Arch Dis Child*. 2020 Oct;105(10):996-998. doi: 10.1136/archdischild-2018-316584.
75. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. *Clin Biochem Rev*. 2018 Aug;39(3):77-90.
76. Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemichael A. The role of calprotectin in pediatric disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:542363. doi: 10.1155/2013/542363.
77. Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016 Jan 28;9:21-9. doi: 10.2147/CEG.S51902.
78. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, Sheng X. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. *PLoS One*. 2015 Mar 5;10(3):e0119574. doi: 10.1371/journal.pone.0119574.

79. Voiosu T, Benguş A, Dinu R, Voiosu AM, Bălănescu P, Băicuş C, Diculescu M, Voiosu R, Mateescu B. Rapid fecal calprotectin level assessment and the SIBDQ score can accurately detect active mucosal inflammation in IBD patients in clinical remission: a prospective study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014 Sep;23(3):273-8. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.233.thv.
80. Wei SC, Tung CC, Weng MT, Wong JM. Experience of patients with inflammatory bowel disease in using a home fecal calprotectin test as an objective reported outcome for self-monitoring. *Intest Res*. 2018 Oct;16(4):546-553. doi: 10.5217/ir.2018.00052.
81. Pirr S, Richter M, Fehlhaber B, Pagel J, Härtel C, Roth J, Vogl T, Viemann D. High Amounts of S100-Alarmins Confer Antimicrobial Activity on Human Breast Milk Targeting Pathogens Relevant in Neonatal Sepsis. *Front Immunol*. 2017 Dec 13;8:1822. doi: 10.3389/fimmu.2017.01822.
82. Willers M, Ulas T, Völlger L, Vogl T, Heinemann AS, Pirr S, Pagel J, Fehlhaber B, Halle O, Schöning J, Schreek S, Löber U, Essex M, Hombach P, Graspeuntner S, Basic M, Bleich A, Cloppenborg-Schmidt K, Künzel S, Jonigk D, Rupp J, Hansen G, Förster R, Baines JF, Härtel C, Schultze JL, Forslund SK, Roth J, Viemann D. S100A8 and S100A9 Are Important for Postnatal Development of Gut Microbiota and Immune System in Mice and Infants. *Gastroenterology*. 2020 Dec;159(6):2130-2145.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.019.
83. Bah I, Kumbhare A, Nguyen L, McCall CE, El Gazzar M. IL-10 induces an immune repressor pathway in sepsis by promoting S100A9 nuclear localization and MDSC development. *Cell Immunol*. 2018 Oct;332:32-38. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.07.003. Epub 2018 Jul 11. Erratum in: *Cell Immunol*. 2020 Nov;357:104218. Erratum in: *Cell Immunol*. 2022 Aug;378:104560.
84. Liu L, Wang H, Chen X, Xie P. Gut microbiota: a new insight into neurological diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Jun 5;136(11):1261-1277. doi: 10.1097/CM9.0000000000002212.
85. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*. 2023 Sep 28;11(4):132. doi: 10.3390/diseases11040132.

86. Boncler M, Wu Y, Watala C. The Multiple Faces of C-Reactive Protein-Physiological and Pathophysiological Implications in Cardiovascular Disease. *Molecules*. 2019 May 30;24(11):2062. doi: 10.3390/molecules24112062.
87. Wang J, Tang B, Liu X, Wu X, Wang H, Xu D, Guo Y. Increased monomeric CRP levels in acute myocardial infarction: a possible new and specific biomarker for diagnosis and severity assessment of disease. *Atherosclerosis*. 2015 Apr;239(2):343-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.024.
88. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol*. 2019 Apr 30;10:943. doi: 10.3389/fimmu.2019.00943.
89. Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Núñez V, Añez R, Torres Y, Toledo A, Chacín M, Silva C, Pacheco E, Rojas J, Bermúdez V. C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *Int Sch Res Notices*. 2014 Dec 15;2014:653045. doi: 10.1155/2014/653045.
90. Rajab IM, Hart PC, Potempa LA. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. *Front Immunol*. 2020 Sep 10;11:2126. doi: 10.3389/fimmu.2020.02126.
91. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa LA, Eisenhardt SU, Peter K. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Front Immunol*. 2018 Jun 12;9:1351. doi: 10.3389/fimmu.2018.01351
92. Maggiotto LV, Sondhi M, Shin BC, Garg M, Devaskar SU. Circulating blood cellular glucose transporters - Surrogate biomarkers for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy assessed by novel scoring systems. *Mol Genet Metab*. 2019 Jun;127(2):166-173. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.05.013.
93. Etheredge AJ, Manji K, Kellogg M, Tran H, Liu E, McDonald CM, Kisenge R, Aboud S, Fawzi W, Bellinger D, Gewirtz AT, Duggan CP. Markers of Environmental Enteric Dysfunction Are Associated With Neurodevelopmental Outcomes in Tanzanian Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jun;66(6):953-959. doi: 10.1097/MPG.0000000000001978.

94. Petri WA Jr, Naylor C, Haque R. Environmental enteropathy and malnutrition: do we know enough to intervene? *BMC Med.* 2014 Oct 14;12:187. doi: 10.1186/s12916-014-0187-1.
95. Gabriel ML, Braga FB, Cardoso MR, Lopes AC, Piatto VB, Souza AS. The association between pro- and anti-inflammatory cytokine polymorphisms and periventricular leukomalacia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Inflamm Res.* 2016 May 5;9:59-67. doi: 10.2147/JIR.S103697.
96. Smith SM, Mitchell GS, Friedle SA, Sibigroth CM, Vinit S, Watters JJ. Hypoxia Attenuates Purinergic P2X Receptor-Induced Inflammatory Gene Expression in Brainstem Microglia. *Hypoxia (Auckl).* 2013 Aug 6;2013(1):1–11. doi: 10.2147/HP.S45529.
97. Zareen Z, Strickland T, Eneaney VM, Kelly LA, McDonald D, Sweetman D, Molloy EJ. Cytokine dysregulation persists in childhood post Neonatal Encephalopathy. *BMC Neurol.* 2020 Mar 30;20(1):115. doi: 10.1186/s12883-020-01656-w.
98. Sweetman DU, Onwuneme C, Watson WR, Murphy JF, Molloy EJ. Perinatal Asphyxia and Erythropoietin and VEGF: Serial Serum and Cerebrospinal Fluid Responses. *Neonatology.* 2017;111(3):253–259.
99. O'Hare FM, Watson RW, O'Neill A, Blanco A, Donoghue V, Molloy EJ. Persistent systemic monocyte and neutrophil activation in neonatal encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):582–589. Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, van Loo G. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med.* 2019 Jun;11(6):e10248. doi: 10.15252/emmm.201810248.
100. Al-Okaily F, Arfin M, Al-Rashidi S, Al-Balawi M, Al-Asmari A. Inflammation-related cytokine gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Inflamm Res.* 2015 Sep 28;8:173-80. doi: 10.2147/JIR.S89283. PMID: 26451120; PMCID: PMC4592046.
101. Dinarello C.A. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol. Med.* 2014;20(Suppl. 1):S43–S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232.
102. Awad F., Assrawi E., Louvrier C., Jumeau C., Georgin-Lavialle S., Grateau G., Amselem S., Giurgea I., Karabina S.A. Inflammasome biology, molecular pathology

- and therapeutic implications. *Pharmacol. Ther.* 2018;187:133–149. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.011.
103. Cordero M.D., Alcocer-Gomez E., Ryffel B. Gain of function mutation and inflammasome driven diseases in human and mouse models. *J. Autoimmun.* 2018;91:13–22. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.002.
104. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol.* 2014 Jul;14(7):463-77. doi: 10.1038/nri3705.
105. Heneka MT, McManus RM, Latz E. Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Oct;19(10):610-621. doi: 10.1038/s41583-018-0055-7. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.* 2019 Mar;20(3):187.
106. Tsai SJ. Effects of interleukin-1beta polymorphisms on brain function and behavior in healthy and psychiatric disease conditions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017 Oct;37:89-97. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.06.001.
107. Nuk M, Orendi K, Rosenberger S, Griesbacher A, Holzapfel-Bauer M, Resch B, Lang U, Pertl B. Genetic variations in fetal and maternal tumor necrosis factor- α and interleukin 10: is there an association with preterm birth or periventricular leucomalacia? *J Perinatol.* 2012 Jan;32(1):27-32. doi: 10.1038/jp.2011.37.
108. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell.* 2015 Feb 26;160(5):816-827. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010. PMID: 25723161; PMCID: PMC4369762.
109. Zigmund E, Bernshtein B, Friedlander G, Walker CR, Yona S, Kim KW, Brenner O, Krauthgamer R, Varol C, Müller W, Jung S. Macrophage-restricted interleukin-10 receptor deficiency, but not IL-10 deficiency, causes severe spontaneous colitis. *Immunity.* 2014 May 15;40(5):720-33. doi: 10.1016/j.immuni.2014.03.012. Epub 2014 May 1. PMID: 24792913.
110. Shouval DS, Biswas A, Goettel JA, McCann K, Conaway E, Redhu NS, Mascanfroni ID, Al Adham Z, Lavoie S, Ibourk M, Nguyen DD, Samsom JN, Escher JC, Somech R, Weiss B, Beier R, Conklin LS, Ebens CL, Santos FG, Ferreira AR, Sherlock M, Bhan AK, Müller W, Mora JR, Quintana FJ, Klein C, Muise AM, Horwitz BH, Snapper SB. Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells

- regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function. *Immunity*. 2014 May 15;40(5):706-19. doi: 10.1016/j.immuni.2014.03.011.
111. Zheng Z, Huang G, Gao T, Huang T, Zou M, Zou Y, Duan S. Epigenetic Changes Associated With Interleukin-10. *Front Immunol*. 2020 Jun 4;11:1105. doi: 10.3389/fimmu.2020.01105.
112. O'Neill LA, Pearce EJ. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J Exp Med*. 2016 Jan 11;213(1):15-23. doi: 10.1084/jem.20151570.
113. Palsson-McDermott EM, Curtis AM, Goel G, Lauterbach MAR, Sheedy FJ, Gleeson LE, van den Bosch MWM, Quinn SR, Domingo-Fernandez R, Johnston DGW, Jiang JK, Israelsen WJ, Keane J, Thomas C, Clish C, Vander Heiden M, Xavier RJ, O'Neill LAJ. Pyruvate Kinase M2 Regulates Hif-1 α Activity and IL-1 β Induction and Is a Critical Determinant of the Warburg Effect in LPS-Activated Macrophages. *Cell Metab*. 2015 Feb 3;21(2):347. doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.017.
114. Li L, Huang L, Ye H, Song SP, Bajwa A, Lee SJ, Moser EK, Jaworska K, Kinsey GR, Day YJ, Linden J, Lobo PI, Rosin DL, Okusa MD. Dendritic cells tolerized with adenosine A₂AR agonist attenuate acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2012 Nov;122(11):3931-42. doi: 10.1172/JCI63170.
115. Nasi A, Fekete T, Krishnamurthy A, Snowden S, Rajnavölgyi E, Catrina AI, Wheelock CE, Vivar N, Rethi B. Dendritic cell reprogramming by endogenously produced lactic acid. *J Immunol*. 2013 Sep 15;191(6):3090-9. doi: 10.4049/jimmunol.1300772.
116. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH, Lee JR, Offermanns S, Ganapathy V. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014 Jan 16;40(1):128-39. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.007.
117. Márquez S, Fernández JJ, Mancebo C, Herrero-Sánchez C, Alonso S, Sandoval TA, Rodríguez Prados M, Cubillos-Ruiz JR, Montero O, Fernández N, Sánchez Crespo M. Tricarboxylic Acid Cycle Activity and Remodeling of

- Glycerophosphocholine Lipids Support Cytokine Induction in Response to Fungal Patterns. *Cell Rep.* 2019 Apr 9;27(2):525-536.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.033.
118. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med.* 2020 Jan 6;217(1):e20190418. doi: 10.1084/jem.20190418.
119. Chan IH, Wu V, Bilardello M, Mar E, Oft M, Van Vlasselaer P, Mumm JB. The Potentiation of IFN- γ and Induction of Cytotoxic Proteins by Pegylated IL-10 in Human CD8 T Cells. *J Interferon Cytokine Res.* 2015 Dec;35(12):948-55. doi: 10.1089/jir.2014.0221.
120. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol.* 2012 Jun;11(6):556-66. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70058-3.
121. Amantea D, Greco R, Micieli G, Bagetta G. Paradigm Shift to Neuroimmunomodulation for Translational Neuroprotection in Stroke. *Front Neurosci.* 2018 Apr 10;12:241. doi: 10.3389/fnins.2018.00241.
122. Bai X, Xiong LL, Fang CL, Zhou HL, Xue LL, Hu Y, Xia QJ, Liu J, Zhang JY, Wang TH, Yang SJ. Interleukin 10 Plays an Important Role in Neonatal Rats with Hypoxic-Ischemia Associated with B-Cell Lymphoma 2 and Endoplasmic Reticulum Protein 29. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2021 Jun 2;2021:6622713. doi: 10.1155/2021/6622713.
123. Li SJ, Liu W, Wang JL, Zhang Y, Zhao DJ, Wang TJ, Li YY. The role of TNF- α , IL-6, IL-10, and GDNF in neuronal apoptosis in neonatal rat with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(6):905-9. doi: 10.1016/j.neulet.2014.07.003.
124. Vlassaks E, Nikiforou M, Strackx E, Hütten M, Bekers O, Gazzolo D, Li Volti G, Martinez-Martinez P, Kramer BW, Gavilanes AW. Acute and chronic immunomodulatory changes in rat liver after fetal and perinatal asphyxia. *J Dev Orig Health Dis.* 2014 Apr;5(2):98-108. doi: 10.1017/S2040174413000561
125. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2022 Apr 9;12:04030. doi: 10.7189/jogh.12.04030.

126. Liu F, McCullough LD. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2013 Sep;34(9):1121-30. doi: 10.1038/aps.2013.89.
127. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha Kassie A, Kassaw M, Gebremeskel T, Bayih WA. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One.* 2021 Feb 25;16(2):e0247229. doi: 10.1371/journal.pone.0247229.
128. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;2013(1):CD003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
129. Kelly LA, Branagan A, Semova G, Molloy EJ. Sex differences in neonatal brain injury and inflammation. *Front Immunol.* 2023 Oct 25;14:1243364. doi: 10.3389/fimmu.2023.1243364.
130. Li L, Liu T, Shi Y. Treatment of preterm brain injury via gut-microbiota-metabolite-brain axis. *CNS Neurosci Ther.* 2024 Jan;30(1):e14556. doi: 10.1111/cns.14556.
131. Mills S, Yang B, Smith GJ, Stanton C, Ross RP. Efficacy of *Bifidobacterium longum* alone or in multi-strain probiotic formulations during early life and beyond. *Gut Microbes.* 2023 Jan-Dec;15(1):2186098. doi: 10.1080/19490976.2023.2186098.
132. Seki D, Mayer M, Hausmann B, Pjevac P, Giordano V, Goeral K, Unterasinger L, Klebermaß-Schrehof K, De Paepe K, Van de Wiele T, Spittler A, Kasprian G, Warth B, Berger A, Berry D, Wisgrill L. Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage. *Cell Host Microbe.* 2021 Oct 13;29(10):1558-1572.e6. doi: 10.1016/j.chom.2021.08.004.
133. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):467-480. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.096.

134. Hui Y, Smith B, Mortensen MS, Krych L, Sørensen SJ, Greisen G, Krogfelt KA, Nielsen DS. The effect of early probiotic exposure on the preterm infant gut microbiome development. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1951113. doi: 10.1080/19490976.2021.1951113.
135. Samara J, Moossavi S, Alshaikh B, Ortega VA, Pettersen VK, Ferdous T, Hoops SL, Soraisham A, Vayalumkal J, Dersch-Mills D, Gerber JS, Mukhopadhyay S, Puopolo K, Tompkins TA, Knights D, Walter J, Amin H, Arrieta MC. Supplementation with a probiotic mixture accelerates gut microbiome maturation and reduces intestinal inflammation in extremely preterm infants. *Cell Host Microbe*. 2022 May 11;30(5):696-711.e5. doi: 10.1016/j.chom.2022.04.005.
136. Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 23;2018:8063647. doi: 10.1155/2018/8063647.
137. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Неонатологія": наказ від 08.06.2007 р. №312. Первинна реанімація і післяреанімаційна допомога новонародженим. Клінічний протокол надання неонатологічної допомоги дітям. Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ України) [Інтернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0312282-07#Text>
138. Неонатологія: підручник: у 3 т. / Т. К. Знаменська, Ю. Г. Антипкін, М. Л. Аряєв та ін.; за ред. Т. К. Знаменської. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. Т.1. 408 с.
139. Morales MM, Montaldo P, Ivain P et al. Association of Total Sarnat Score with brain injury and neurodevelopmental outcomes after neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Nov;106(6):669-672. doi: 10.1136/archdischild-2020-321164.
140. O'Hare FM, Watson RWG, O'Neill A, Segurado R, Sweetman D et al. Serial cytokine alterations and abnormal neuroimaging in newborn infants with encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2017;106(4):561-567. doi:10.1111/apa.13745

141. O'Dea MI, Kelly LA, McKenna E, Strickland T, Hurley TP et al. Altered Cytokine Endotoxin Responses in Neonatal Encephalopathy Predict MRI Outcomes. *Front Pediatr.* 2021;9:734540. doi:10.3389/fped.2021.734540
142. Chen X, Chen H, Jiang D. Maternal and Fetal Risk Factors for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Retrospective Study. *Int J Gen Med.* 2023 Feb 13;16:537-545. doi: 10.2147/IJGM.S394202.
143. Wang J, Tao E, Mo M, Ding W, Yuan J, Wang M, Zheng C, Zheng H. Perinatal Risk Factors Influencing Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Southern China: A Case-Control Study. *Am J Perinatol.* 2021 Aug;38(S 01):e182-e186. doi: 10.1055/s-0040-1708884.
144. Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: Implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Annals of Neurology.* 2012;71(4):444-457. doi:10.1002/ana.22620
145. Kelly SB, Green E, Hunt RW, Nold-Petry CA, Gunn AJ, Nold MF, Galinsky R. Interleukin-1: an important target for perinatal neuroprotection? *Neural Regen Res.* 2023 Jan;18(1):47-50. doi: 10.4103/1673-5374.341044-1.
146. Lopez RN, Leach ST, Lemberg DA, Duvoisin G, Gearry RB, Day AS. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;32(3):577-582. doi: 10.1111/jgh.13611.
147. Xiong, J., Hu, H., Xu, C. et al. Development of gut microbiota along with its metabolites of preschool children. *BMC Pediatr* 22, 25 2022. doi: 10.1186/s12887-021-03099-9
148. Zhang X, Liu L, Bai W, Han Y, Hou X. Evolution of Intestinal Microbiota of Asphyxiated Neonates Within 1 Week and Its Relationship With Neural Development at 6 Months. *Front Pediatr.* 2021 Aug 23;9:690339. doi: 10.3389/fped.2021.690339.
149. Sun Y, Li L, Song J, Mao W, Xiao K, Jiang C. Intrauterine Hypoxia Changed the Colonization of the Gut Microbiota in Newborn Rats. *Front Pediatr.* 2021 Apr 26;9:675022. doi: 10.3389/fped.2021.675022.
150. Kigbu A, Orimadegun AE, Tongo OO, Odaibo GN, Olaleye DO, Akinyinka OO. Intestinal bacterial intestinal bacterial colonization in the first 2 weeks of life of

- Nigerian neonates using standard culture methods. *Front Pediatrics*. 2016 4:139. 10.3389/fped.2016.00139
151. Gala AAD, Kumar H, Sedani S et al. Alterations in the Stool Microbiome in Newborns Undergoing Mild Therapeutic Hypothermia after Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Dev Neurosci*. 2022;44(4-5):373-383. doi: 10.1159/000522523.
152. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 2019 Nov 1;10(1):4997. doi: 10.1038/s41467-019-13014-7.
153. Cilla A, Arnaez J, Benavente-Fernández I, Ochoa C, Vega C, Lubián-López S, Garcia-Alix A. Effect of Hypothermia and Severity of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Levels of C-Reactive Protein during the First 120 Hours of Life. *Am J Perinatol*. 2020;37(7):722-730. doi:10.1055/s-0039-1688818
154. Perrone S, Weiss MD, Proietti F, Rossignol C, Cornacchione S, Bazzini F, Calderisi M, Buonocore G, Longini M. Identification of a panel of cytokines in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Cytokine*. 2018;111:119-124. doi:10.1016/j.cyto.2018.08.011
155. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav*. 2014;13(1):69-86. doi:10.1111/gbb.12109
156. Secher T, Kassem S, Benamar M, Bernard I, Boury M, Barreau F, Oswald E, Saoudi A. Oral Administration of the Probiotic Strain *Escherichia coli* Nissle 1917 Reduces Susceptibility to Neuroinflammation and Repairs Experimental Autoimmune Encephalomyelitis-Induced Intestinal Barrier Dysfunction. *Front Immunol*. 2017;8:1096. doi:10.3389/fimmu.2017.01096
157. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress*. 2016;4:23-33. doi:10.1016/j.ynstr.2016.03.001
158. Aliyu I, Lawal TO, Onankpa B. Hypoxic-ischemic encephalopathy and the Apgar scoring system: The experience in a resource-limited setting. *Journal of Clinical Sciences* 15(1):p 18-21, Jan–Mar 2018. DOI: 10.4103/jcls.jcls_102_17

159. Alcon-Giner C, Dalby MJ, Caim S, Ketskemety J, Shaw A, Sim K et al. Microbiota Supplementation with Bifidobacterium and Lactobacillus Modifies the Preterm Infant Gut Microbiota and Metabolome: An Observational Study. *Cell Rep Med*. 2020 Aug 25;1(5):100077. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100077.
160. Ray KJ, Santee C, McCauley K, Panzer AR, Lynch SV. Gut Bifidobacteria enrichment following oral Lactobacillus-supplementation is associated with clinical improvements in children with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2022 Jul 28;22(1):287. doi: 10.1186/s12890-022-02078-9.
161. Liu B, Lan H, Gao N, Hu G. The Application Value of Combined Detection of Serum IL-6, LDH, S100, NSE, and GFAP in the Early Diagnosis of Brain Damage Caused by Neonatal Asphyxia. *Iran J Public Health*. 2023 Nov;52(11):2363-2371. doi: 10.18502/ijph.v52i11.14036.
162. Yudhawati R, Sakina S, Fitriah M. Interleukin-1 β and Interleukin-10 Profiles and Ratio in Serum of COVID-19 Patients and Correlation with COVID-19 Severity: A Time Series Study. *Int J Gen Med*. 2022 Nov 5;15:8043-8054. doi: 10.2147/IJGM.S381404.
163. Bah J, Hayashi N, Kataoka M, Nagata T. Calprotectin expression in human monocytes: induction by porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1beta. *J Periodontol*. 2005 Mar;76(3):437-42. doi: 10.1902/jop.2005.76.3.437.
164. Bah I, Kumbhare A, Nguyen L, McCall CE, El Gazzar M. IL-10 induces an immune repressor pathway in sepsis by promoting S100A9 nuclear localization and MDSC development. *Cell Immunol*. 2018 Oct;332:32-38. Erratum in: *Cell Immunol*. 2022 Aug;378:104560. doi: 10.1016/j.cellimm.2022.104560.
165. Kelly SB, Green E, Hunt RW, Nold-Petry CA, Gunn AJ, Nold MF, Galinsky R. Interleukin-1: an important target for perinatal neuroprotection? *Neural Regen Res*. 2023 Jan;18(1):47-50. doi: 10.4103/1673-5374.341044

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Popov, S. V., Smiian, O. I., Profatylo, A. O. The present conception of neonatal microbiome formation. *Eumj.* 2021;9(1):18-28. doi: 10.21272/eumj.2021;9(1):18-28 (*Профатило А.О. аналіз та систематизація літературних даних, збір матеріалу; Попов С.В. виявлення факторів впливу на формування мікробіому; Сміян О.І. аналізування способів лікування досліджуваної патології*). Стаття у науковому фаховому виданні України категорії «Б».

2. Popov S, Profatylo A, Turner M, Smiian O, Vasylieva O. Features of the progression of the inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. *East Ukr Med J.* 2024;12(1):50-60. doi: 10.21272/eumj.2024;12(1):50-60 (*Профатило А.О. збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз результатів, формування обговорення результатів; Попов С.В, Тьорнер М. інтерпретація даних, формування висновків, Сміян О.І., Васильєва О.Г. формування обговорення результатів*). Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

3. Popov S., Turner M., Profatylo A., Smiian O. Features of the intestinal microbiome and the level of local inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. *Odessa medical journal.* 2024;3(188):45-51. doi: 10.32782/2226-2008-2024-3-8 (*Профатило А.О. відбір хворих; клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів, Попов С.В., Тьорнер М інтерпретація даних, формування висновків; Сміян О.І. дослідження закономірностей отриманих даних*). Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

4. Popov S, Profatylo A. Interrelationship between indicators of local and systemic inflammatory reaction in newborns with neonatal encephalopathy. *East Ukr Med J.* 2024;12(3):587-596. doi: 10.21272/eumj.2024;12(3):587-596 (*Профатило А.О. відбір хворих; клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих*

результатів, формування висновків, Попов С.В., інтерпретація даних, формування висновків). Стаття у науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus.

5. Попов СВ, Тьорнер М, Профатило АО, Сміян ОІ. Спосіб оцінки динаміки розвитку неонатальної енцефалопатії у новонароджених: літератур. письм. твір наук. характеру. 2024. (Профатило А.О. відбір хворих; забір та обробку матеріалу, Попов С.В, Тьорнер М. аналіз та узагальнення отриманих результатів, Сміян О.І. виявлення факторів ризику розвитку запального процесу). Зареєстровано авторське право в Державному підприємстві «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Профатило А.О. Фактори ризику формування мікробіому у новонароджених дітей. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2021 Лют 18; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2021, с. 30.

2. Профатило А.О. Лабораторні дослідження кишкового мікробіому новонароджених дітей. В: Рожко ММ, редактор. Матеріали 90-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2021 Бер 25-27; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Івано-Франківський нац.медич. ун-т; 2021, с. 96.

3. Попов С.В., Профатило А.О. Особливості формування мікробіому новонароджених дітей. В: Антипкін ЮГ, редактор. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жов 12-13; Київ. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця; 2021, с. 101-102.

4. Profatylo A.O. Some aspects of neonatal microbiome establishment. Тези доповідей і лекцій. XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя). 387.

5. Popov S. V., Profatylo A. O., Gudovski I. M., Vanina S. O., Makeenko I. R. Interrelation of the dynamics of the microbiome composition, indicators of calprotectin and c-reactive protein in newborn. В: Водолажський МЛ, редактор. Матеріали Науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» присвяченої 100-річному ювілею ДУ «ІОЗДП НАМН»; 2022 Лис 16-17; Харків. Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН», с. 62.

6. Профатило А. О., Попов С. В. Деякі аспекти формування кишкового мікробіому та рівня запальної відповіді кишечника у новонароджених дітей. В: Водолажський МЛ, редактор. Матеріали Науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» присвяченої 100-річному ювілею ДУ «ІОЗДП НАМН»; 2022 Лис 16-17; Харків. Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН», с. 69.

7. Profatylo A.O. Study of intestinal function and the level of inflammatory response in the neonatal period. В: Алексеев ОГ, редактор. Матеріали XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 2022 Лис 24-25; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»; 2022, с. 257-258.

8. Profatylo A., Popov S. Determination of the level of fecal calprotectin and intestinal microbiome in children of the neonatal period. В: Herák D, редактор. Матеріали «Multidisciplinary conference for young researchers sustainable development in wartime Ukraine and the world»; 2022 Лис 25; Prague. Prague: Czech University of Life Sciences Prague; 2022, p. 11-12.

9. Popov S.V., Profatylo A.O., Filatova A.O., Samodai V.O. Features of local inflammatory response in newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2023 Лют 23;

Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2023, с. 55-56.

10. Profatylo A.O., Popov S.V. Investigation of neonatal gut function by determining fecal calprotectin levels and gut microbiome composition. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2023 Лют 23; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2023, с. 56-57.

11. Profatylo A.O., Popov S.V., Hedrich C., Turner M. University of Liverpool – Academic and Research Medical Institute of Sumy State University: Neonatal asphyxia, intestinal microbiome, inflammation / neuroinflammation. Матеріали симпозіуму «Research Twinning Symposium»; 2023 Aug 16-17; Liverpool. Liverpool: University of Liverpool; 2023.

12. Profatylo A.O., Popov S.V. Exploration of the fecal calprotectin level and indicators of the intestinal microbiome of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Тези доповідей і лекцій. Науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю Національної академії медичних наук України. Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. (15-16 листопада 2023 р., м.Харків). 41.

13. Profatylo A.O., Popov S.V. Application of probiotics and their effect on intestinal microbiome composition in newborns with birth asphyxia. В: М'ясоєдов ВВ, редактор. Матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки»; 2023 Лис 17; Харків. Харків: ХНМУ; 2023, с. 341.

14. Profatylo A.O., Popov S.V. Investigation of inflammatory immune response and changes in the composition of the intestinal microbiome in newborns with birth asphyxia. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали IX щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в

педіатрії»; 2024 Лют 29; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2024, с. 65.

15. Profatylo A.O., Romanenko T.V. Determination of C-reactive protein in newborns with neonatal encephalopathy. В: Погорєлов МВ, редактор. Матеріали IV Міжнародної Медичної Конференції Студентів, Аспірантів та Молодих Вчених «Biomedical Perspectives»; 2024 Кві 24-25; Суми. Суми: СумДУ; 2024, с. 128.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. VI науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії». 18 лютого 2021. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». (Усна доповідь).

2. 90-та науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації». 25-27 березня 2021.: Івано-Франківськ. Івано-Франківський нац.медич. ун-т. (Стендова доповідь).

3. XV конгрес педіатрів України. 12-13 жовтня 2021; Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця. (Усна доповідь).

4. XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» 19 листопада 2021 р.. Запоріжжя. (Усна доповідь).

5. Науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» присвяченої 100-річному ювілею ДУ «ІОЗДП НАМН»; 16-17 листопада 2022 Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН». (Стендова доповідь).

6. XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 24-25 листопада 2022; Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України». (Стендова доповідь).

7. «Multidisciplinary conference for young researchers sustainable development in wartime Ukraine and the world»; 25 листопада 2022. Prague: Czech University of Life Sciences Prague. (Усна доповідь).

8. VIII щорічна науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 23 лютого 2023. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна. (Стендова доповідь).

9. Симпозіум «Research Twinning Symposium»; 16-17 серпня 2023 Liverpool: University of Liverpool. (Усна доповідь).

10. Науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю Національної академії медичних наук України. Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. 15-16 листопада 2023. Харків. (Усна доповідь).

11. II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки»; 17 листопада 2023 . Харків: ХНМУ. (Стендова доповідь).

12. IX щорічна науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 29 лютого 2024 Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна. (Усна доповідь).

13. IV Міжнародна Медична Конференція Студентів, Аспірантів та Молодих Вчених «Biomedical Perspectives»; 24-25 квітня 2024. Суми: СумДУ. (Усна доповідь).

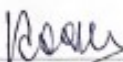
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



Акт
про впровадження у лікувальний процес
матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб оцінки динаміки розвитку неонатальної енцефалопатії у новонароджених
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії, 40000, вул. Римського-Корсакова 2, м. Суми, Україна. Автор: Профатило А.О.
3. **Джерело інформації:** Popov S, Profatylo A. Interrelationship between indicators of local and systemic inflammatory reaction in newborns with neonatal encephalopathy. East Ukr Med J. 2024;12(3):587-596. doi: 10.21272/eumj.2024;12(3):587-596
4. **Ким і коли впроваджено:** Відділення інтенсивної терапії новонароджених з ліжками постінтенсивного та неонатального догляду Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр»
5. **Термін впровадження:** з вересень 2024 р. по листопад 2024 р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження у лікувальному процесі:** впроваджено до діагностики вираженості запального процесу у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією з метою контролю тяжкості стану і терапії.
7. **Ефективність впровадження:** запропонований Профатило А.О. спосіб показав свою ефективність, що дає змогу рекомендувати його до включення діагностики вираженості запального процесу у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією.
8. **Зауваження, пропозицій:** відсутні

Відповідальний за впровадження


ПІДПИС

Костіна І.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНЦ "Клінічний
 перинатальний центр Пресвятої
 Діви Марії" СМАР
 О.В. Чирва
 « 2 2024 р.

**Акт
 про впровадження у лікувальний процес
 матеріалів наукових досліджень.**

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** Спосіб оцінки динаміки розвитку неонатальної енцефалопатії у новонароджених
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії, 40000, вул. Римського-Корсакова 2, м. Суми, Україна. Автор: Профатило А.О.
3. **Джерело інформації:** Popov S, Profatylo A. Interrelationship between indicators of local and systemic inflammatory reaction in newborns with neonatal encephalopathy. East Ukr Med J. 2024;12(3):587-596. doi: 10.21272/eumj.2024;12(3):587-596
4. **Ким і коли впроваджено:** Відділення інтенсивної терапії новонароджених, постінтенсивного виходжування та постнатального догляду Комунального некомерційного підприємства Клінічного перинатального центру Пресвятої Діви Марії Сумської міської ради.
5. **Термін впровадження:** з вересень 2024 р. по листопад 2024 р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження у лікувальному процесі:** впроваджено до діагностики вираженості запального процесу у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією з метою контролю тяжкості стану і терапії.
7. **Ефективність впровадження:** запропонований Профатило А.О. спосіб показав свою ефективність, що дає змогу рекомендувати його до включення діагностики вираженості запального процесу у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні

Відповідальний за впровадження


 підпис

Тресницька Ю.В.



**Акт
про впровадження у лікувальний процес
матеріалів наукових досліджень**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб оцінки динаміки розвитку неонатальної енцефалопатії у новонароджених
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра педіатрії, 40000, вул. Римського-Корсакова 2, м. Суми, Україна. Автор: Профатило А.О.
3. **Джерело інформації:** Popov S, Profatylo A. Interrelationship between indicators of local and systemic inflammatory reaction in newborns with neonatal encephalopathy. East Ukr Med J. 2024;12(3):587-596. doi: 10.21272/eumj.2024;12(3):587-596
4. **Ким і коли впроваджено:** відділення інтенсивної терапії новонароджених Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня»
5. **Термін впровадження:** з вересень 2024 р. по листопад 2024 р.
6. **Основні напрямки використання результатів дослідження у лікувальному процесі:** впроваджено до діагностики вираженості запального процесу у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією з метою контролю тяжкості стану і терапії.
7. **Ефективність впровадження:** запропонований Профатило А.О. спосіб показав свою ефективність, що дає змогу рекомендувати його до включення діагностики вираженості запального процесу у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні

Відповідальний за впровадження

Юсюк Л.А.