



Харчова непереносимість у передчасно народжених дітей: можливості додаткової діагностики

For citation: *Child`s Health*. 2023;18(5):384-390 doi: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1617

Резюме. Унаслідок незрілості травної системи та моторики шлунково-кишкового тракту передчасно народжені немовлята мають критичну проблему становлення адекватного ентерального харчування, яка є частою причиною шлунково-кишкових ускладнень, як-от харчова непереносимість та некротизуючий ентероколіт. Сучасні клінічні методи оцінки зрілості кишечника та готовності дитини до ентерального харчування часто є суб'єктивними, це призводить до уповільнення розширення ентерального харчування, збільшує тривалість парентерального харчування і, відповідно, терміни госпіталізації дитини. Потрібні об'єктивні методи оцінки, які б сприяли ефективній діагностиці і моніторингу харчової непереносимості у передчасно народжених дітей. Отже, метою нашого огляду був пошук та узагальнення даних літератури щодо об'єктивних методів діагностики порушеної харчової толерантності у передчасно народжених дітей, що могли б забезпечувати щоденний моніторинг, були б безпечними, економічно ефективними та легко доступними. Був здійснений пошук у базі PubMed Central® (за період 2008–2022 роки) інформації щодо використання додаткових методів дослідження для оцінки стану шлунково-кишкового тракту та моніторингу харчової переносимості у недоношених немовлят. Відповідно були проаналізовані три провідні і найбільш перспективні методи дослідження шлунково-кишкового тракту новонароджених — ультразвукове дослідження (відсутність або зворотний діастолічний кровотік в артерії пуповини, високий індекс пульсації у венозній протоці плода, показники кровотоку в верхній мезентеріальній артерії новонародженого), спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні (оцінка насичення киснем спланхнічної тканини) та аускультация кишкових шумів (фоноентерограма). Кожен з цих методів має переваги та недоліки, але у пошуках вирішення існуючих проблем останнім часом з'являється все більше досліджень щодо використання кишкових шумів (а саме їх комп'ютеризованої оцінки) як нового діагностичного інструменту. Потрібні нові дослідження та подальше вивчення кишкових шумів у недоношених новонароджених різного гестаційного віку з розробкою чітких критеріїв інтерпретації даних, щоб оцінити зрілість шлунково-кишкового тракту, створити план своєчасної діагностики харчової непереносимості та розробити алгоритм раннього втручання.

Ключові слова: харчова непереносимість; ультразвукове дослідження; спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні; аускультация кишкових шумів; новонароджені; передчасно народжені; огляд

Вступ

Харчова непереносимість або нездатність засвоювати ентеральне харчування, яка пов'язана зі збільшенням об'єму шлункових залишків, здуттям живота та/або блюванням, часто зустрічається у передчасно народжених дітей, особливо у дітей з дуже малою масою тіла при народженні [1]. Поява ознак харчової не-

переносимості обумовлена незрілістю моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ), процесів травлення та всмоктування, раннім постнатальним стресом, іншими чинниками, як-от запальні реакції, зміни мікробіоти, спричинені інфекціями або раннім застосуванням антимікробних препаратів. Усе це призводить до порушення активації перистальтики кишечника [2]. Для

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мавропуло Тетяна Карлівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії 3 та неонатології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: mavropulotk@ukr.net; тел.: +380 (50) 321-42-08

For correspondence: Tetiana Mavropulo, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: mavropulotk@ukr.net; phone: +380 (50) 321-42-08

Full list of authors information is available at the end of the article.

адекватного спорожнення шлунка та перистальтики кишечника новонародженим необхідне структурне та функціональне дозрівання ШКТ, адекватна координація смоктання/ковтання, збереження тону гастро-езофагеального сфінктера [1, 2]. У свою чергу, моторна активність кишечника (перемішування, поширення рухової активності, рецептивне розслаблення) корелює з гестаційним віком і регулюється скоординованою роботою кількох систем контролю, включаючи зовнішні нейрони, внутрішні нейрони (ентеральну нервову систему), інтерстиціальні клітини Кахалія, клітини, що експресують рецептор тромбоцитарного фактора росту альфа, міогенні механізми [2]. Підраховано, що від 16 до 29 % недоношених дітей, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії, мають непереносимість годування, і подальше ведення таких дітей залежить як від стандартів ентерального харчування, прийнятих у відділеннях, так і від досвіду та індивідуальних уподобань клініцистів [1, 2].

Харчова непереносимість у передчасно народжених дітей може бути і доброякісною, пов'язаною із незрілістю ШКТ, і раннім проявом некротизуючого ентероколіту (НЕК). Як зазначають, розмежування таких станів — «одна з найбільш неконтрольованих змінних у ранньому плануванні харчування цих немовлят, може призвести до субоптимального споживання нутрієнтів, затримки досягнення повного об'єму ентерального харчування та тривалого парентерального харчування» [1]. Як зазначено в матеріалах World Review of Nutrition and Dietetics [3, 4], «оптимальне харчування критично хворих новонароджених з дуже малою масою при народженні (< 1500 г) в основному невідоме» [3, 4]. Необхідні додаткові дослідження, щоб встановити оптимальні діагностичні шляхи визначення харчової непереносимості та відповідно можливості безпечного збільшення об'єму ентерального харчування у передчасно народжених немовлят [5].

Натепер відбувається перегляд вірогідності клінічної оцінки харчової непереносимості у недоношених дітей. Наприклад, активно переглядають діагностичну значущість збільшення об'єму шлункових залишків у контексті порушення толерантності до ентерального харчування чи ранньої ознаки НЕК [2]. Зараз залишилося мало доказів того, що рутинне проведення оцінки об'єму шлункових залишків у дітей має позитивний ефект [6–8]. Причини цього — варіації визначення патологічної величини шлункових залишків; зокрема, потенційна варіація залишкового об'єму шлунка при різних типах та розмірах зондів для годування, при різних положеннях пацієнтів, при різній техніці аспірації; відсутність рекомендацій щодо науково обґрунтованого лікування [9–11]. Роль моніторингу шлункових залишків перед ентеральним годуванням для виявлення ознак харчової непереносимості (та оцінки ризику НЕК) є суперечливою [12].

Наприклад, у дослідженні S. Elia та співавторів (2022) було показано, що самі по собі шлункові залишки є ненадійним маркером НЕК, але у поєднанні з іншими підозрілими клінічними ознаками набувають діагностичної значущості [12]. D. Terek та співав-

тори (2022) дійшли висновку, що ранній початок мінімального трофічного харчування та відмова від рутинного контролю шлункових залишків у клінічно стабільних недоношених немовлят прискорює досягнення повного ентерального харчування та оптимального росту [13]. Згідно з даними огляду, проведеного T. Abiramalatha та співавторами (2019), рутинний моніторинг шлункових залишків може мати незначний вплив або взагалі не впливати на частоту НЕК, але підвищує ризик епізодів переривання годування, збільшує час, необхідний для досягнення повного ентерального харчування та відновлення маси при народженні, а також збільшує кількість днів повного парентерального харчування [14]. Таких же висновків дійшли і автори першого рандомізованого клінічного дослідження (2019) з достатньою потужністю, присвяченого визначенню ризиків і переваг оцінки залишкового вмісту шлунка у новонароджених із малою масою тіла. Виявили, що немовлята, яким не проводили оцінку залишків у шлунку, отримували значно більший об'єм ентерального харчування без підвищення ризику негативних наслідків для здоров'я [15].

Рентгенологічне та ультразвукове дослідження (УЗД), які використовуються для діагностики НЕК, не мають такого потенціалу стосовно виявлення, моніторингу та прогнозування перебігу харчової непереносимості у недоношених немовлят.

Отже, метою нашого огляду був пошук та узагальнення даних літератури щодо об'єктивних методів діагностики порушеної харчової толерантності у передчасно народжених дітей, що могли б забезпечувати щоденний моніторинг, були б безпечними, економічно ефективними та легко доступними.

Був здійснений пошук у базі PubMed Central® (за період 2008–2022 роки) щодо використання додаткових методів дослідження для оцінки стану ШКТ та моніторингу харчової переносимості у недоношених немовлят. На перший план виходять три сучасних напрямки дослідження ШКТ, які можуть допомогти діагностувати кишкові дисфункції новонароджених (непереносимість ентерального годування, кишкова непрохідність, НЕК). Це спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні (NIRS), ультразвукове дослідження та аускультация кишкових шумів (фоноентерограма). Таким чином, пошукові терміни були такі: «харчова непереносимість», «ультразвукове дослідження», «спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні», «аускультация кишкових шумів», «новонароджені», «передчасно народжені», «огляд».

Результати та обговорення

Ультразвукова діагностика — це перспективний та добре вивчений метод дослідження, який може використовуватись для прогнозування клінічних проявів функції ШКТ у недоношених дітей з різними ознаками порушень мезентеріального кровотоку або як доповнення до рентгенограми черевної порожнини при оцінці проявів НЕК. У контексті харчової толерантності найчастіше використовуються такі показники, як відсутність або зворотний діастолічний кровотік

в артерії пуповини, високий індекс пульсації у венозній протоці плода, або ж показники кровотоку верхньої мезентеріальної артерії новонародженого.

У роботі S. Martini та співавторів (2022) було проведено порівняння показників стану ШКТ та ентерального харчування у недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла і різними доплерографічними ознаками антенатального порушення кровотоку. Немовлята, у яких до народження виявляли відсутність або зворотний кінцевий діастолічний кровотік в артерії пуповини і у ductus venosus, мали значно вищу частоту порушень толерантності до ентерального харчування, НЕК і спонтанної кишкової перфорації, пізніше досягали повного ентерального харчування порівняно з контрольною групою [16]. Підвищення частоти випадків харчової непереносимості та більший час досягнення повного ентерального харчування порівняно з контрольною групою також спостерігалися у немовлят з відсутністю або зворотним кінцевим діастолічним кровотоком в артерії пуповини (без змін ductus venosus). Автори вважають, що ретельна оцінка антенатального кровотоку має особливе значення для виявлення тих дітей, кому буде корисним суворий моніторинг харчової толерантності і стриманий підхід до розширення ентерального харчування після народження [16]. K. Maquama та співавтори (2013) досліджували взаємозв'язок між разовим об'ємом молока при ентеральному харчуванні та швидкістю кровотоку верхньої брижової артерії після прийому їжі. Було доведено, що у недоношених немовлят швидкість кровотоку суттєво зростала після годування (при 2- та 3-годинних інтервалах) і разовий об'єм їжі впливав на постпрандіальне збільшення швидкості кровотоку верхньої брижової артерії [17]. Ці факти могли б бути використаними для оцінки харчової толерантності.

Іншим методом оцінки стану ШКТ у недоношених дітей була спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні. M. Van der Heide та співавтори (2021) показали, що насичення киснем спланхнічної тканини (а саме співвідношення спланхнічно-церебральної оксигенації), виміряне за допомогою NIRS, може сприяти ранній діагностиці НЕК у немовлят з гестаційним віком < 32 тижні [18]. За наявності клінічної підозри високий показник співвідношення спланхнічно-церебральної оксигенації підтверджує НЕК. Низький показник співвідношення спланхнічно-церебральної оксигенації та висока варіабельність насичення внутрішньомозкової тканини киснем виключали НЕК [18].

Вивчались також показники спланхнічної оксигенації під час безперервного або болюсного ентерального годування у недоношених дітей. Отримані різні дані. O. Surmeli Onay та співавтори (2023) досліджували вплив типу годування на спланхнічну оксигенацію у недоношених новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку [19]. Середньодобові значення регіонарної спланхнічної сатурації і фракційної екстракції кисню протягом першого тижня життя вірогідно не відрізнялись у групах з безперервним і болюсним типом харчування. Значення регіонарної

спланхнічної сатурації до та після їжі залишалися стабільними в обох групах. Але при цьому немовлята, яких ще не годували ентерально, мали вірогідно нижчі значення регіонарної спланхнічної сатурації [19]. G.L. Sirota та співавтори (2022) порівнювали регіонарну спланхнічну сатурацію під час безперервного та болюсного годування у стабільних недоношених дітей. Але результати були іншими. Було показано, що при безперервному годуванні порівняно з болюсним регіонарна спланхнічна оксигенація зменшувалась, але це не впливало на фракційну екстракцію кисню кишковою тканиною [20].

Загалом вважають, що спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні та УЗД кишечника можуть бути достатньо ефективними діагностичними методами у недоношених новонароджених з порушенням харчової толерантності, проте необхідність експертної інтерпретації та неможливість довгострокового моніторингу (для УЗД) обмежують їх широке використання [21, 22]. Окрім того, сигнал NIRS важко реєструвати протягом першого місяця після народження, оскільки в цей час у новонароджених можуть спостерігатися значні зміни кровотоку кишкових судин, а доплерографію мезентеріальних судин важко проводити в постпрандіальний період і при підвищенні газонаповнення кишечника.

Аускультация кишкових шумів є безпечним, неінвазивним, зручним і недорогим методом моніторингу стану кишечника, який рутинно вже застосовується в педіатрії і неонатології, хоча на сьогодні не існує універсального стандарту аускультативної живота під час клінічного обстеження [23–25].

Моторика кишечника, тип скорочень, міоелектрична активність, вміст просвіту ШКТ, наявність газів вважаються основними факторами звукоутворення [23, 26]. Попередні дослідження оцінювали діагностичне застосування звуків кишечника при різних станах, як-от кишкова непрохідність, гострий апендицит, захворювання товстого кишечника, асцит, післяопераційна кишкова непрохідність, сепсис, синдром подразненого кишечника, пілоростеноз у пацієнтів різного віку. Вважається, що характеристика кишкових шумів може використовуватися для визначення тяжкості захворювання, моніторингу післяопераційного стану, визначення часу початку післяопераційного ентерального харчування та визначення проблем, пов'язаних із споживанням їжі [23, 26].

Кишкові шуми можуть бути проаналізовані лікарем безпосередньо або за допомогою комп'ютерного аналізу (електронної моделі навчання), який розпізнає звуки, зібрані за допомогою спеціального записуючого приладу (цифрового стетоскопу) [23, 26]. На відміну від акустичного стетоскопа цифровий перетворює акустичні звуки в електричні сигнали та дозволяє зберігати і передавати сигнали для комп'ютерних процесів автоматичного виявлення та визначення характеристик кишкових шумів [28].

Однак, незважаючи на численні вдосконалення процесу аускультативної інтерпретації неонатальних кишкових звуків все ще є складним процесом. Осно-

вною проблемою є міжособистісні варіації розпізнання кишечних звуків і погане розуміння їх фізіології [28]. Через слабкість перистальтики, перешкоди у вигляді нерегулярного дихання та серцевого ритму, а також різноманітних шумів навколишнього середовища та обладнання у відділенні інтенсивної терапії [17] звуки кишечника, записані у новонароджених, зазвичай мають низьку якість, що створює унікальні проблеми їх ідентифікації та характеристики [28]. Фільтрація шуму може бути складним завданням для виділення окремих кишкових шумів, може знадобитися застосування алгоритмів усунення фонових шумів. До недоліків аускультативної можна віднести відсутність конкретних вказівок щодо зони, тривалості та умов аускультативної (рекомендована тривалість аускультативної коливається від 30 с до багатогодинного моніторингу) [26]. Спроба локалізувати джерело кишкових шумів за допомогою моделей поширення звуку виявила епіцентр більшості звуків у середній нижній частині та правій нижній частині живота. Подібний зв'язок із правим нижнім квадрантом виявляється під час вивчення впливу прийому їжі на кишкові шуми. Відмічається збільшення кількості звуків у цьому регіоні, що пояснюють рухами клубової та сліпої кишки під час споживання їжі [26, 29]. Нещодавнє дослідження не виявило різниці в кишкових шумах до і після пальпації живота [30]. Комп'ютерна аускультативна змогла адекватно виявляти підтипи кишкових шумів, були розпізнані одиничні пакети, багаторазові пакети, безперервний випадковий і гармонічний звуки [29].

На сьогодні у дорослих пацієнтів загальна відсутність кишкових шумів залишається серйозним попередженням клініцистів про кишкову непрохідність [33, 34]. Але діагностичною проблемою є складні стосунки між кишковими звуками та характером перистальтики, адже перистальтика, схоже, може зберігатись і за відсутності аускультативних шумів [28]. Згідно з дослідженням S.S. Ching та співавторів (2012), аускультативна виявилася недостатньою для діагностики кишкової непрохідності, але корисною для визначення можливого місця непрохідності [35, 36]. U.D. Ulusar (2013) представив систему, яка була здатна аналізувати кишечні шуми в режимі реального часу, щоб полегшити вибір часу раннього відновлення харчування після операції [35, 37]. Але пізніше T.E. Read та співавтори (2017) не довели значущість клінічно оцінених кишечних шумів як критерію переносимості післяопераційного харчування [35, 38].

Кілька оглядових статей узагальнили досягнення неонатальної гастроентерологічної фоноентерографії [26, 28, 31, 32]. J.M. Hill та співавтори ще в 2008 році записували звуки кишечника з метою постійного моніторингу і визначення відповідного часу для початку ентерального харчування. Дослідження показало високу точність кишкових звуків у діагностиці ранніх стадій розвитку НЕК [27, 28, 35]. J. Dumas та співавтори (2013) використовували систему постійного моніторингу звуків кишечника у новонароджених (стетоскоп, прикріплений гідрогелевим пластиром, моніторинг

більше ніж 3 години) і припустили, що аналіз звуків у реальному часі може допомогти в керуванні автоматичними насосами для ентерального годування [35, 39]. У 2018 році A. Mohnani та L. Eisenfeld застосували комп'ютерну обробку даних (вейвлет-баєсівський аналіз), щоб продемонструвати можливість безперервного моніторингу звуків кишечника та оцінки їх активності у пацієнтів із НЕК [35, 40].

E.V. Ortigoza та співавтори в 2018 році поєднали контроль звуків кишечника з електрогастрографією та абдомінальною ближньою інфрачервоною спектроскопією для об'єктивної оцінки зрілості ШКТ новонароджених (18 недоношених і 5 доношених новонароджених, які добре переносили ентеральне харчування). Ці методи дослідження, якщо вони використовуються одночасно, можуть забезпечити кількісні параметри, що корелюють з гестаційним віком і можуть бути корисними для оцінки готовності до ентерального харчування (наприклад, з точки зору постпрандіальних змін показників) [35, 41]. Але спочатку необхідно було встановити відповідні нормативні значення зрілості кишечника у недоношених дітей з різним гестаційним віком при народженні. І саме здатність вимірювати зрілість кишечника ляже в основу майбутніх досліджень, які нададуть клініцистам вірогідну інформацію для безпечного впровадження ентерального харчування.

Цікавим з цієї точки зору було дослідження P. Zhou та співавторів (2022), проведене у 68 доношених новонароджених дітей, які були госпіталізовані з приводу гіпербілірубінемії [35, 42]. Протягом 20 годин проводився згортковий акустичний запис на основі нейронної мережі з бездротовою безперервною аускультативною кишкових шумів у режимі реального часу у правому нижньому квадранті живота. Були виділені акустичні характеристики кишкового звуку: швидкість (25,80 разів/хв [міжквартильний діапазон: 15,63–36,20]), тривалість (8,00 с/хв [міжквартильний діапазон: 4,2–13,20]), амплітуда (0,46 [міжквартильний діапазон: 0,27–0,68]), частота (944,05 Гц [міжквартильний діапазон: 848,78–1034,90]) та інтервал (2,12 с [міжквартильний діапазон: 1,3–3,5]). Група новонароджених дітей, які споживали 50–75 % грудного молока, мала найвищу швидкість, найдовшу тривалість і найвищу амплітуду кишкових шумів, тоді як група, яка споживала > 75 % грудного молока, мала найвищу частоту кишкових шумів з-поміж груп з різними об'ємами харчування. Порівняно з новонародженими без гіпербілірубінемії немовлята з гіпербілірубінемією не мали значних відмінностей п'яти параметрів кишкових шумів [42].

В останньому огляді R. Redij та співавторів (2023), присвяченому можливості діагностичного використання звуків кишечника у пацієнтів різного віку, зазначено високу точність кишкових звуків у діагностиці ранніх стадій розвитку НЕК. Можливість теледіагностики для запису дитячих кишкових шумів вдома за допомогою смартфона та передачі цих даних зі смартфона клініцисту є ще одним позитивним фактором щодо діагностичної значущості фоноентерографії у дітей [26].

Таким чином, напрямки подальших досліджень повинні включати вивчення походження нормальних кишкових шумів у новонароджених різного гестаційного віку, а також патофізіології аномальних кишкових шумів для ефективного перенесення акустичних характеристик у клінічну практику, диференціації різних типів звуків кишечника і розробки діагностичних моделей виявлення дисфункцій кишечника з метою розробки клінічних систем прийняття рішень [24, 26].

Висновки

Передчасно народжені діти мають незрілий кишечник і часто порушення його моторики, які клінічно проявляються змінами толерантності до ентерального харчування. Незважаючи на численні дослідження етіології та патогенезу харчової непереносимості та НЕК, існує мало вірогідних клінічних методів ранньої діагностики цих станів. З огляду на те, що переоцінка стану новонароджених повинна проводитись щоденно, потрібні ефективні та неінвазивні методи додаткового дослідження. Окрім того, сучасні технології, що використовуються для оцінки ШКТ (наприклад, рентгенографія), непридатні для оцінки зрілості ШКТ у недоношених дітей. Найперспективніші методи на сьогодні — це УЗД ШКТ, NIRS та аускультация кишкових шумів. Кожен з цих методів має переваги та недоліки, тому існує потреба більш прицільного їх вивчення, зокрема при синергічному використанні. Одночасне використання різних методів дослідження може допомогти виявити немовлят, які мають зрілу шлунково-кишкову систему, готову та здатну переносити ентеральне харчування.

Кількісний аналіз кишкових шумів може забезпечити інтерпретацію активності кишечника, пов'язану з моторикою. Однак зараз існує відносний дефіцит знань щодо комп'ютерного аналізу кишкових звуків/акустики. Дослідження неонатальної фоноентерографії мають бути зосереджені на створенні системи, яка не тільки ефективно записує кишкові шуми, але й точно інтерпретує результати і, таким чином, надає можливість неонатологам оцінити зрілість ШКТ недоношених немовлят, створити план своєчасної діагностики харчової непереносимості та розробити алгоритм раннього втручання. Здатність ідентифікувати немовлят, яких можна безпечно ентерально годувати або яким можна безпечно розширяти таке годування, стане великим проривом у медицині новонароджених.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування. Робота виконана у рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 3 та неонатології ДДМУ «Підходи до діагностики та лікування хвороб дитячого віку з позиції безпеки пацієнта».

Внесок авторів. *Мавропуло Т.К.* — концепція і дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів, ана-

ліз отриманих даних, написання тексту; *Хорош А.А.* — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

References

1. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev.* 2013 Oct;89 Suppl 2:S13-20. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.07.013.
2. Indrio F, Neu J, Pettoello-Mantovani M, et al. Development of the Gastrointestinal Tract in Newborns as a Challenge for an Appropriate Nutrition: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022 Mar 28;14(7):1405. doi: 10.3390/nu14071405.
3. Koletzko B, Cheah FC, Domellf M, Poindexter BB, Vain N, van Goudoever JB, editors. *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines.* 2nd ed. Series: World Review of Nutrition and Dietetics, vol 122. Basel, Switzerland: Karger; 2021. 459 p. doi: 10.1159/isbn.978-3-318-06647-0.
4. Thoene M, Anderson-Berry A. Nutrition Support Practices for Infants Born <750 Grams or <25 Weeks Gestation: A Call for More Research. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 2;19(17):10957. doi: 10.3390/ijerph191710957.
5. Makedonskiy I, Mavropulo T. Intestinal failure in infants with necrotizing enterocolitis. *Neonatal. hir. perinat. med.* 2018;8(2):111-118. doi: 10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.17.
6. Rysavy MA, Watkins PL, Colaizy TT, Das A. Is routine evaluation of gastric residuals for premature infants safe or effective? *J Perinatol.* 2020 Mar;40(3):540-543. doi: 10.1038/s41372-019-0582-8.
7. Parker LA, Weaver M, Murgas Torrazza RJ, et al. Effect of Gastric Residual Evaluation on Enteral Intake in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2019 Jun 1;173(6):534-543. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0800.
8. Torrazza RM, Parker LA, Li Y, Talaga E, Shuster J, Neu J. The value of routine evaluation of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2015 Jan;35(1):57-60. doi: 10.1038/jp.2014.147.
9. Chen SS, Tzeng YL, Gau BS, Kuo PC, Chen JY. Effects of prone and supine positioning on gastric residuals in preterm infants: a time series with cross-over study. *Int J Nurs Stud.* 2013 Nov;50(11):1459-67. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2013.02.009.
10. Metheny NA, Stewart J, Nuetzel G, Oliver D, Clouse RE. Effect of feeding-tube properties on residual volume measurements in tube-fed patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005 May-Jun;29(3):192-7. doi: 10.1177/0148607105029003192.
11. Sangers H, de Jong PM, Mulder SE, et al. Outcomes of gastric residuals whilst feeding preterm infants in various body positions. *J Neonatal Nurs.* 2013;19(6):337-341. doi: 10.1016/j.jnn.2012.12.003.
12. Elia S, Ciarcià M, Miselli F, Bertini G, Dani C. Effect of selective gastric residual monitoring on enteral intake in preterm infants. *Ital J Pediatr.* 2022 Feb 17;48(1):30. doi: 10.1186/s13052-022-01208-7.
13. Terek D, Celik M, Ergin F, et al. Omitting routine gastric residual checks may help to accelerate enteral feeds and postnatal growth in stable preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022 Jul;46(5):1198-1202. doi: 10.1002/jpen.2270.
14. Abiramalatha T, Thanigainathan S, Ninan B. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 9;7(7):CD012937. doi: 10.1002/14651858.CD012937.pub2.
15. Parker LA, Weaver M, Murgas Torrazza RJ, Shuster J, Li N, Krueger C, Neu J. Effect of Gastric Residual Evaluation on Enteral Intake in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2019 Jun 1;173(6):534-543. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0800.

16. Martini S, Annunziata M, Della Gatta AN, et al. Association between Abnormal Antenatal Doppler Characteristics and Gastrointestinal Outcomes in Preterm Infants. *Nutrients*. 2022 Dec 2;14(23):5121. doi: 10.3390/nu14235121.
17. Maruyama K, Fujiu T, Inoue T, Koizumi A, Inoue F. Feeding interval and postprandial intestinal blood flow in premature infants. *Pediatr Int*. 2013 Aug;55(4):472-6. doi: 10.1111/ped.12106.
18. van der Heide M, Hulscher JBF, Bos AF, Kooi EMW. Near-infrared spectroscopy as a diagnostic tool for necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatr Res*. 2021 Jul;90(1):148-155. doi: 10.1038/s41390-020-01186-8.
19. Surmeli Onay O, Velipasao lu M, Tutal M, et al. The effect of drip versus intermittent feeding on splanchnic oxygenation in preterm infants with intrauterine growth restriction: a prospective randomized trial. *Eur J Pediatr*. 2023 Mar;182(3):1317-1328. doi: 10.1007/s00431-023-04810-x.
20. Sirota GL, Litmanovitz I, Vider C, et al. Regional Splanchnic Oxygenation during Continuous versus Bolus Feeding among Stable Preterm Infants. *Children (Basel)*. 2022 May 9;9(5):691. doi: 10.3390/children9050691.
21. Al-Hamad S, Hackam DJ, Goldstein SD, Huisman TAGM, Darge K, Hwang M. Contrast-Enhanced Ultrasound and Near-Infrared Spectroscopy of the Neonatal Bowel: Novel, Bedside, Noninvasive, and Radiation-Free Imaging for Early Detection of Necrotizing Enterocolitis. *Am J Perinatol*. 2018 Dec;35(14):1358-1365. doi: 10.1055/s-0038-1655768.
22. Oulego-Eroz I, Rodríguez-Fanjul J, Terroba-Seara S, Sorribes-Orti C, Fernandez-Fernández D, Fuentes-Martínez S, Pou-Blázquez Á. Bedside Ultrasound for Early Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study. *Am J Perinatol*. 2022 Oct 19. doi: 10.1055/a-1925-1797.
23. Kutsumi Y, Kanegawa N, Zeida M, Matsubara H, Murayama N. Automated Bowel Sound and Motility Analysis with CNN Using a Smartphone. *Sensors (Basel)*. 2022 Dec 30;23(1):407. doi: 10.3390/s23010407.
24. Burne L, Sitaula C, Priyadarshi A, et al. Ensemble Approach on Deep and Handcrafted Features for Neonatal Bowel Sound Detection. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2023 Jun;27(6):2603-2613. doi: 10.1109/JBHI.2022.3217559.
25. Pan HF, Gong GW, Liu XX, et al. Clinical research of a continuous auscultation recorder based on artificial intelligence. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020 Nov 3;100(40):3157-3160. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200303-00570.
26. Redij R, Kaur A, Muddaloor P, et al. Practicing Digital Gastroenterology through Phonoenterography Leveraging Artificial Intelligence: Future Perspectives Using Microwave Systems. *Sensors (Basel)*. 2023 Feb 18;23(4):2302. doi: 10.3390/s23042302.
27. Hill JM, Maloney A, Stephens K, Adrezin R, Eisenfeld L. Stethoscope for monitoring neonatal abdominal sounds. In: *Proceedings of The 2008 IAJC-IJME International Conference. Paper 092, 2008.*
28. Sitaula C, He J, Priyadarshi A, Tracy M, et al. Neonatal Bowel Sound Detection Using Convolutional Neural Network and Laplace Hidden Semi-Markov Model. In: *IEEE/ACM Transactions on Audio, Speech, and Language Processing*, 2022;30:1853-1864. doi: 10.1109/TASLP.2022.3178225.
29. Wang N, Testa A, Marshall BJ. Development of a bowel sound detector adapted to demonstrate the effect of food intake. *Biomed Eng Online*. 2022 Jan 4;21(1):1. doi: 10.1186/s12938-021-00969-2.
30. Vizjoli LH, Winckler FD, da Luz LC, Marques GK, Callegari-Jacques SM, Fornari F. Abdominal Palpation Does Not Modify the Number of Bowel Sounds in Healthy Volunteers and Gastrointestinal Outpatients. *Am J Med Sci*. 2020 Oct;360(4):378-382. doi: 10.1016/j.amjms.2020.05.041.
31. Inderjeeth AJ, Webberley KM, Muir J, Marshall BJ. The potential of computerised analysis of bowel sounds for diagnosis of gastrointestinal conditions: a systematic review. *Syst Rev*. 2018 Aug 17;7(1):124. doi: 10.1186/s13643-018-0789-3.
32. Ficek J, Radzikowski K, Nowak JK, Yoshie O, Walkowiak J, Nowak R. Analysis of Gastrointestinal Acoustic Activity Using Deep Neural Networks. *Sensors (Basel)*. 2021 Nov 16;21(22):7602. doi: 10.3390/s21227602.
33. Drake A, Franklin N, Schrock JW, Jones RA. Auscultation of Bowel Sounds and Ultrasound of Peristalsis Are Neither Compartmentalized Nor Correlated. *Cureus*. 2021 May 12;13(5):e14982. doi: 10.7759/cureus.14982.
34. Elhardello O, Macfie J. Bowel Sounds: Is it Time for Surgeons to Hang-up their Stethoscopes? *World J Surg Surgical Res*. 2018;1:1066.
35. Nowak JK, Nowak R, Radzikowski K, Grulkowski I, Walkowiak J. Automated Bowel Sound Analysis: An Overview. *Sensors (Basel)*. 2021 Aug 5;21(16):5294. doi: 10.3390/s21165294.
36. Ching SS, Tan YK. Spectral analysis of bowel sounds in intestinal obstruction using an electronic stethoscope. *World J Gastroenterol*. 2012 Sep 7;18(33):4585-92. doi: 10.3748/wjg.v18.i33.4585.
37. Ulsar UD. Recovery of gastrointestinal tract motility detection using Naive Bayesian and minimum statistics. *Comput Biol Med*. 2014 Aug;51:223-8. doi: 10.1016/j.compbiomed.2014.05.013.
38. Read TE, Brozovich M, Andujar JE, Ricciardi R, Caushaj PF. Bowel Sounds Are Not Associated With Flatus, Bowel Movement, or Tolerance of Oral Intake in Patients After Major Abdominal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2017 Jun;60(6):608-613. doi: 10.1097/DCR.0000000000000829.
39. Dumas J, Hill KM, Adrezin RS, et al. Feasibility of an electronic stethoscope system for monitoring neonatal bowel sounds. *Conn Med*. 2013 Sep;77(8):467-71.
40. Mohnani A, Eisenfeld L. Electronic stethoscope system for monitoring and analyzing bowel sounds in real-time. *Conn Med*. 2018;82(7):401-405.
41. Ortigoza EB, Cagle J, Chien JH, Oh S, Brown LS, Neu J. Electrogastrography, Near-infrared Spectroscopy, and Acoustics to Measure Gastrointestinal Development in Preterm Babies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jun;66(6):e146-e152. doi: 10.1097/MPG.0000000000001867.
42. Zhou P, Lu M, Chen P, Wang D, Jin Z, Zhang L. Feasibility and basic acoustic characteristics of intelligent long-term bowel sound analysis in term neonates. *Front Pediatr*. 2022 Nov 3;10:1000395. doi: 10.3389/fped.2022.1000395.

Отримано/Received 06.07.2023

Рецензовано/Revised 15.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 24.07.2023 ■

Information about authors

Tetiana Mavropulo, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mavropulotk@ukr.net; phone: +380 (50) 321-42-08; <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Anna Khorosh, pediatrician, neonatologist, Communal non-profit enterprise "Clinical hospital of emergency medical care" of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine, e-mail: akhorosh25@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The research has no separate additional funding. The work was carried out as part of the initiative research work of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology of the Dnipro State Medical University "Approaches to the diagnosis and treatment of childhood diseases from the standpoint of patient safety".

Authors' contribution. T.K. Mavropulo — research concept and design, collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text; A.A. Khorosh — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text.

T.K. Mavropulo¹, A.A. Khorosh²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Communal non-profit enterprise "Clinical hospital of emergency medical care" of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine

Food intolerance in premature babies: possibilities of additional diagnostics

Abstract. Due to the immaturity of the digestive system and gastrointestinal motility the preterm infants have a critical challenge in establishing adequate enteral nutrition, which is a frequent cause of gastrointestinal complications such as food intolerance and necrotizing enterocolitis. Modern clinical methods of assessing the maturity of the intestines and the child's readiness for enteral nutrition are subjective, this slows down the expansion of enteral nutrition, increases the duration of parenteral nutrition, and accordingly, period of a child's hospitalizing. Objective methods of diagnosis are needed, which would contribute to the effective diagnosis and monitoring of food intolerance in preterm infants. Therefore, the purpose of our review was to search and summarize literature data on objective methods of diagnosing impaired food tolerance in premature baby, which could to provide daily monitoring, would be safe, cost-effective and easily accessible. The search was made in the PubMed Central® database (period — 2008 — 2022 years) regarding the use of additional research methods to assess the state of the gastrointestinal tract and monitor food tolerance in the premature infants. Results and their discussion. Accordingly, three

leading and most promising methods of examining the newborns gastrointestinal tract were analyzed. The were ultrasound examination (absence or reverse diastolic blood flow in the umbilical artery, high pulsation index in the fetal venous duct, indicators of blood flow in the upper mesenteric artery of the newborn), near-infrared spectroscopy (estimation of oxygen saturation of splanchnic tissue), and auscultation of intestinal sounds (phonoenterogram). Each of these methods has advantages and disadvantages, but to solve these existing problems, there has been recently an increasing amount of research on the bowel sounds using (namely their computerized assessment) as a new diagnostic tool. New research and further study of intestinal murmurs in premature newborns of different gestational ages with the development of clear criteria for data interpretation are needed to assess the maturity of the gastrointestinal tract, to create a diagnosis plan of food intolerance, and to develop an algorithm for early intervention.

Keywords: food intolerance; ultrasonography (USG); near infrared spectroscopy (NIRS); auscultation of intestinal sounds; newborns; premature newborns; review