

УДК: 616.33/34-036-092-053.32:618.3  
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5

**Ю.Д.Годованець, Т.А. Дроник**

Буковинський державний медичний університет  
МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

## КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

### Резюме

**Вступ.** За даними ВООЗ, частота передчасних пологів коливається від 10 до 15%, що становить близько 15 мільйонів новонароджених у світі, і цей показник стабільно зростає. Найбільша частота захворюваності і смертності відмічається у дітей, народжених до 32-го тижня гестації. Поряд з іншим, передчасно народжені діти мають незрілість травної системи, що обумовлює прояви харчової непереносимості. Формування кумулятивного дефіциту поживних речовин при порушеннях системи травлення від народження спричиняють у дітей ризик затримки психофізичного розвитку, сприяють розвитку негативних віддалених неврологічних наслідків. Багато з таких ускладнень мають довічні наслідки для здоров'я, росту і розвитку як у немовлячому віці, так і в подальші роки життя.

**Мета дослідження.** Удосконалити діагностику порушень функціонального стану кишечника при перинатальній патології у недоношених новонароджених дітей на основі вивчення факторів ризику та клініко-лабораторних показників.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 91 передчасно народженої дитини, у яких відмічались клінічні прояви перинатальної патології середнього та важкого ступеню з ознаками порушень функціонального стану системи травлення (I група, термін гестації 29 (0/7) – 36 (6/7) тижнів) та 57 умовно здорових новонароджених (II група, термін гестації 35 (0/7) – 36 (6/7)). Загальна кількість обстежених дітей склала 148 осіб. Критеріями виключення були діти, які мали вроджені вади розвитку та септичні стани.

Перелік лабораторних показників, які використовувались, включали: рівень  $\alpha$ -1-антитрипсину (А1АТ), РМН-еластази, альбуміну, фекального кальпротектину (ФК) та фекальної еластази-1 (ФЕ-1) у випорожненнях дітей за допомогою ензим-з'яваного імуносорбентного методу (ELISA), реактиви фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина) на базі Німецько-Української лабораторії «БУКІНМЕД» (м. Чернівці, Україна).

Наукова робота проводилась на базі неонатологічних відділень міського клінічного пологового будинку м. Чернівці впродовж 2014-2018 рр. Було передбачено інформаційну згоду батьків дитини при відповідному роз'ясненні мети, завдань, методів та обсягу лабораторних та інструментальних методів дослідження. Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, 2015.

Дослідження виконувалися із дотриманням основних положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.).

Статистична обробка отриманих даних проведена з програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10), програми MedCalc (<https://www.medcalc.org/index.php>). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

Дисертаційна робота виконувалась в межах наукової тематики кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: НДР на тему «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015 р. – 12.2019 р.); НДР на тему: «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 01.2020 р. – 12.2024 р.)

### Отримані результати та їх обговорення.

Досліджені лабораторні показники випорожнень у недоношених новонароджених, які мали ознаки харчової інтолерантності при перинатальній патології, засвідчили певні патофізіологічні механізми її розвитку, серед яких: гостре запалення, підвищення проникливості слизової оболонки кишечника та екзокринна недостатність. Порушення функції системи травлення є наслідком комплексної вегетативно-вісцеральної дисфункції організму дітей на фоні гіпоксії та морфо-функціональної незрілості при народженні. Підвищення рівня А1АТ, РМН-еластази, альбуміну та зниження концентрації ФЕ-1 у стільці є взаємозалежними критеріями дисфункції травної системи. Підвищення проникливості слизової оболонки кишечника за умов місцевого запалення призводить до транслокації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів до кров'яного руслу, що ймовірно підсилює клінічні прояви ендотоксикозу при перинатальній патології у недоношених. Вище зазначене обґрунтовує необхідність продовження наукових досліджень для розробки уточнення комплексної діагностики та корекції травної функції у передчасно народжених дітей.

### Висновки

1. Передчасне народження дітей обумовлює високий ризик порушень адаптації у новонароджених, що обумовлено морфо-функціональною незрілістю організму та реалізацією факторів перинатального ризику.

2. У комплексі вегето-вісцеральної дисфункції за умов перинатальної патології у новонароджених відмічаються ознаки поєднаної дисфункції системи травлення, ознаками якої є послаблення або відсутність смоктального рефлексу, зригування, стаз та парез кишечника, затримка відходження меконію та перехідного стільця, метеоризм; у найбільш важких випадках стійке і тривале зниження толерантності до ентерального харчування є одним з характерних проявів СПОН.

3. Підвищений рівень А1АТ, РМН-еластази, альбуміну та зниження концентрації ФЕ-1 у стільці дітей за наявності харчової дисфункції в комплексі ознак перинатальної патології, є лабораторним підтвердженням розладів системи травлення при передчасному народженні.

4. Патофізіологічними механізмами транзиторних порушень функціонального стану травної системи, що обумовлюють клінічні ознаки харчової інтолерантності, є: гостре запалення, підвищення проникливості слизової оболонки кишечника та екзокринна недостатність. Підвищена проникливість слизового бр'єру кишечника призводить до зростання транслокації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів до кров'яного руслу, що сприяє зростанню проявів ендотоксикозу при перинатальній патології у недоношених дітей.

5. Узгодження клініко-параклінічних критеріїв порушень функціонального стану травного тракту у комплексі перинатальної патології дадуть змогу підвищити ефективність діагностичних заходів в неонатальному періоді, зокрема у недоношених дітей, удосконалити підходи до надання медичної допомоги шляхом удосконалення комплексу діагностичних та лікувальних заходів.

**Ключові слова:** новонароджений; система травлення; порушення харчової толерантності; рівень  $\alpha$ -1-антитрипсину; РМН-еластаза; альбумін; фекальний кальпротектин; фекальна еластаза-1.

## Вступ

Передчасні пологи є однією з провідних причин неонатальної смертності та захворюваності дітей в усьому світі. За даними ВООЗ, частота передчасних пологів коливається від 10 до 15%, що становить близько 15 мільйонів новонароджених у світі, і цей показник стабільно зростає. Найбільша частота захворюваності і смертності відмічається у дітей, народжених до 32-го тижня гестації. [1,2]

Поряд з іншими системами органів, передчасно народжені діти мають незрілість травної системи, що обумовлює прояви харчової непереносимості та, у найбільш важких випадках, розвиток некротичного ентероколіту (НЕК). [3] Формування кумулятивного дефіциту поживних речовин при порушеннях системи травлення від народження спричиняють у дітей ризик затримки психофізичного розвитку, сприяють розвитку негативних віддалених неврологічних наслідків. Багато з таких ускладнень мають довічні наслідки для здоров'я, росту й розвитку як у немовлячому віці, так і в подальші роки життя.

Недосконалість моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у передчасно народжених дітей поєднується з недостатньою активністю ферментних систем, особливостями становлення мікробного пейзажу кишечника, що сприяє розвитку дисфункції травлення і ускладнює ентеральне вигодовування, особливо у глибоко недоношених дітей. [4] Причинами харчової непереносимості у недоношених дітей є розлади процесів порожнинного та пристінкового (мембранного) перетравлювання їжі, всмоктування та моторики кишечника. Водночас передчасно народжені діти потребують своєчасного достатнього надходження комплексу макро- і мікронутрієнтів для забезпечення «наздоганяючого росту» та поступального психофізичного розвитку. [5] Незрілість кишечника та пов'язаний з цим підвищений ризик захворюваності та харчової непереносимості обумовлюють важливість вибору адекватного ентерального харчування для недоношених новонароджених дітей.

Своєчасна діагностика та корекція порушень системи травлення потребує розробки диференційованого підходу до оцінки клінічних та лабораторних критеріїв харчової дисфункції у недоношених дітей, для призначення відповідної медикаментозної корекції з урахуванням провідних механізмів її розвитку.

**Мета дослідження.** Удосконалити діагностику порушень функціонального стану кишечника при перинатальній патології у недоношених новонароджених дітей на основі вивчення факторів ризику та клініко-лабораторних показників.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 91 передчасно народженої дитини, у яких відмічались клінічні прояви перинатальної патології середнього та важкого ступеню з ознаками порушень функціонального стану системи травлення (I група, термін гестації 29 (0/7) – 36 (6/7) тижнів) та 57 умовно здорових новонароджених (II група, термін гестації 35 (0/7) – 36 (6/7)). Загальна кількість обстежених дітей склала 148 осіб. Критеріями виключення були діти, які мали вроджені вади розвитку та септичні стани.

Перелік захворювань раннього неонатального періоду включав клінічні діагнози згідно МКХ Х перегляду. Для вивчення перебігу вагітності, пологів, соматичного статусу у матерів, визначення перинатальних факторів ризику щодо розвитку порушень функціонального стану системи травлення у дітей був проведений аналіз обмінних карт вагітних (Ф № 113/0), історій пологів (Ф № 096/0), карт розвитку новонародженого (Ф № 097/0).

Оцінка загального стану дітей при народженні та в динаміці здійснювалась за загальноприйнятими методиками. Визначення відповідності розвитку гестаційному віку при народженні проводили за шкалою Баллард та перцентильними таблицями. Важкість стану новонароджених визначалась з урахуванням особливостей адаптації за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині життя та подальшого динамічного клініко-лабораторного спостереження. У зв'язку із різноманітністю нозологічних форм захворювань, з метою коректності трактування отриманих результатів, був використаний методологічний підхід, який передбачав розподіл дітей в групах з урахуванням тяжкості загального стану новонародженого. Клінічна оцінка функціонального стану травної системи проводилась за класичними методиками з урахуванням вікових особливостей періоду новонародженості.

Перелік лабораторних показників, які використовувалися, включали: рівень  $\alpha$ -1-антитрипсину (А1АТ), РМН-еластази, альбуміну, фекального кальпротектину (ФК) та фекальної еластази-1 (ФЕ-1) у випорожненнях дітей за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA), реактиви фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина) на базі Німецько-Української лабораторії «БУКІНМЕД» (м. Чернівці, Україна).

Наукова робота проводилась на базі неонатологічних відділень міського клінічного пологового будинку м. Чернівці впродовж 2014-2018 рр. Було передбачено інформаційну згоду батьків дитини при відповідному роз'ясненні мети, завдань, методів та обсягу лабораторних та інструментальних методів дослідження. Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, 2015..

Дослідження виконувалися із дотриманням основних положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.).

Статистична обробка отриманих даних проведена з програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10), програми MedCalc (<https://www.medcalc.org/index.php>). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

Дисертаційна робота виконувалась в межах наукової тематики кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: НДР на тему «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної пато-

логії у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015 р. – 12.2019 р.); НДР на тему: «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 01.2020 р. – 12.2024 р.)

### Отримані результати та їх обговорення.

Аналіз гестаційного віку новонароджених груп спостереження показав, що у I групі 25 (27,5%) дітей народилося в терміні гестації 29 (0/7) – 31 (6/7) тижні, з масою тіла при народженні 1500 грам і менше; 35 (38,5%) дітей – 32 (0/7) – 34 (6/7) тижні гестації, з масою тіла 1501–2000 г; та 31 (34,1%) новонароджений – 35 (0/7) – 36 (6/7) тижнів гестації, з масою тіла при народженні 2001–2499 г. В обох групах переважали хлопчики – відповідно 49 (53,8%) та 32 (56,1%), дівчатка – 42 (46,2%) та 25 (43,9%). Порівняльна оцінка антропометричних показників у новонароджених I та II груп спостереження: маса тіла при народженні відповідно 1809,34±437,36 г та 2266,1±232,98 г довжина тіла – 42,8±2,97 см та 45,5±1,30 см, обвід голови – 29,8±3,10 см та 31,6±1,17 см, обвід огруддя – 27,9±2,63 см та 29,5±1,32 см ( $p < 0,0001$ ).

Проблеми адаптації у новонароджених I групи були спричинені як морфо-функціональною незрілістю організму дитини внаслідок передчасного народження, так і реалізацією несприятливих анте-/перинатальних чинників ризику. Внутрішньоутробний розвиток дітей протікав на фоні поєднаної соматичної та акушерсько-гінекологічної патології під час вагітності у матері. Так, у 39 (42,9%) жінок I групи та у 13 (22,8%) жінок II групи ( $p = 0,01$ ) було виявлено патологію ендокринної системи, а саме, дифузний нетоксичний зоб діагностовано відповідно у 33 (36,3%) та 11 (19,3%) випадків ( $p = 0,03$ ). У 9 (9,9%) та 1 (1,8%) випадків було виявлено анемію II-III ст. ( $p = 0,05$ ); у 49 (53,9%) та 22 (36,8%) випадків – патологію сечовидільної системи ( $p = 0,04$ ). Аналізуючи частоту гінекологічної патології в анамнезі у матерів груп спостереження було виявлено, що вона значно більше відмічалася у жінок I групи, порівняно з II групою – відповідно 48 жінок (52,7%) та 20 (35,1%) ( $p = 0,04$ ); у жінок I групи відмічено також більш значний відсоток контамінації організму умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ) – 55 (60,4%), відповідно в жінок II групи – 13 (22,8%) ( $p < 0,0001$ ). За наявності ускладненого акушерсько-гінекологічного анамнезу у матерів значно зростає ризик важкої перинатальної патології у дітей, що підтверджує багатфакторність її розвитку. Обтяжений акушерський анамнез виявлено у 68 (74,7%) матерів I групи та у 29 (50,9%) жінок II групи ( $p < 0,003$ ), зокрема перинатальні втраги були в анамнезі відповідно у 17 (18,7%) та у 2 (3,5%) випадків ( $p = 0,007$ ). Ускладнення гестаційного періоду, зокрема гестоз першої та другої половини вагітності – у 25 (27,5%) випадків у I групі та у 6 (10,5%) випадків у II групі ( $p = 0,01$ ); плацентарна дисфункція – відповідно у 28 (30,8%) та 12 (21,1%) випадків ( $p = 0,20$ ); патологія прикріплення плаценти і пуповини – у 28 (30,8%) та 4 (7,0%) випадків ( $p = 0,0006$ ). Отримані статистично до-

стовірні результати відмінностей порівняння соматичної та акушерсько-гінекологічної патології у матерів груп спостереження з урахуванням частоти розвитку перинатальної патології у дітей підтверджують факт суттєвого впливу стану здоров'я матері на характер адаптації після народження, що потребує значної уваги з боку акушерсько-гінекологічної служби. Оцінка факторів анте-/перинатального ризику відіграє суттєву роль для оцінки адаптаційних можливостей організму новонароджених та є одним з головних аспектів уваги неонатологів при формуванні індивідуального плану спостереження та медичної допомоги дітям раннього віку.

Ускладнення інтранатального періоду характеризувалися: дистресом плоду, що загрожував життю – у 16 (17,6%) пологів I групи та у 5 (8,8%) пологів II групи ( $p = 0,14$ ); передчасним розривом плідних оболонок – відповідно у 36 (39,6%) та 23 (40,4%) випадків ( $p > 0,92$ ); обвиття пуповини навколо ший плода відмічалися відповідно у 4 (4,4%) та 1 (1,8%) випадках ( $p = 0,40$ ); полоγο-розрішення шляхом кесарева розтину були відповідно у 62 (68,1%) та 29 (50,9%) випадках ( $p = 0,04$ ), зокрема, екстрений кесарев розтин – у 16 (17,6%) та 4 (7,0%) випадках ( $p = 0,07$ ). Зважаючи на отримані результати, суттєвих відмінностей при порівнянні інтранатальних факторів ризику, які вплинули на характер адаптації новонароджених груп порівняння, виявлено не було.

Оцінка ранньої неонатальної адаптації за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині життя у дітей I групи складала 5,53±0,97 та 6,73±0,80 бали ( $p < 0,0001$ ); у новонароджених II групи – відповідно 6,90±0,59 та 7,67±0,58 бали ( $p < 0,0001$ ). За результатами оцінки можна говорити про більш суттєві порушення процесів гострої адаптації у дітей I групи, порівняно з II групою спостереження. Новонароджені I групи потребували проведення реанімаційних заходів при народженні, зокрема: санація трахеї була проведена 57 дітям (62,6%); оксигенотерапія вільним потоком – 51 дитині (56,0%); ШВЛ маскою і мішком – 53 дітям (58,2%); ШВЛ ендотрахеальною інтубаційною трубкою і мішком – 46 дітям (50,5%). При цьому, серед дітей, яким була проведена інтубація трахеї, достовірно переважали діти, які мали термін гестації від 29 (0/7) до 31 (6/7) тижнів – 20 дітей (22,0%). Згідно отриманих даних, важкість стану новонароджених прямо пропорційно залежить від терміну гестації та ступеню морфо-функціональної зрілості при народженні. Зокрема, діти меншого гестаційного віку мають вищий ризик порушень адаптації та розвитку перинатальної патології.

Клінічні ознаки дизадаптації у дітей I групи в ранньому неонатальному періоді характеризувалися значною частотою респіраторного дистрес-синдрому (РДС) (дихальні розлади за шкалою Downes 1-3 бали – у 21 дитини (23,1%), 4-6 балів – у 27 дітей (29,7%), більше 7 балів – у 43 дітей (47,3%)); асфіксію помірного та важкого ступеню важкості діагностовано у 25 випадках (27,5%); гіпоксично-ішемічне ураження (ГІУ)/неонатальну енцефалопатію – у 80 випадках (87,9%); діабетичну фетопатію – у 2 випадках (2,2%); антенатальне ураження плоду – 13 (14,3%). Усі діти мали ознаки морфо-функціональної незрілості. У 84 випадках у новонароджених була загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування (92,3%). Від багатоплідної вагіт-

ності народилось 29 дітей (31,9%). У 42 дітей (46,2%) впродовж першого тижня життя сформувався синдром поліорганної недостатності (СПОН), у комплексі якого були прояви серцево-судинної недостатності у 29 дітей (31,9%), геморагічний синдром – у 11 дітей (12,1%), анемічний синдром – у 12 дітей (13,2%), судомний синдром – у 2 дітей (2,2%), комагрозний синдром – у 2 дітей (2,20%). Стан новонароджених II (контрольної) групи в періоді постнатальної адаптації був задовільним, діти знаходились у палатах спільного перебування з матерями, отримували виключно грудне вигодовування.

Клінічна симптоматика в дітей I групи у ранньому неонатальному періоді супроводжувалася поєднаним синдромом вегето-вісцеральних дисфункцій, у складі якого були ознаки харчової інтолерантності. Зокрема, у всіх пацієнтів відмічено послаблення або відсутність смоктального рефлексу. У 81 (89,0%) випадках виявлено суттєве зниження толерантності до їжі, що супроводжувалося зригуваннями та стазом у 64 випадках (70,3%); явищами парезу кишечника із затримкою від-

ходження меконію та перехідних випорожнень у 57 випадках (62,6%); метеоризмом – у 43 випадках (47,3%). Загалом у 42 новонароджених (46,2%), які мали важкі форми перинатальної патології, спостерігалися стійкі та тривалі прояви дисфункції травної системи, що розцінювалося як один з проявів СПОН.

Відповідно до діючих рекомендацій в новонароджених I групи у 88 випадках (96,7%) використовувалося повне парентеральне харчування (ППХ), у 56 випадках (61,54%) було можливим мінімальне ентеральне харчування (МЕХ), що забезпечувало підтримку функціонування ентероцитів кишечника, з поступовим розширенням об'єму ентерального годування.

При проведенні лабораторного обстеження випорожнень у новонароджених I (дослідної) групи, порівняно з показниками дітей II (контрольної) групи, відмічалися характерні зміни, які дозволяють певною мірою пояснити механізми розвитку харчової інтолерантності при вегето-вісцеральній дисфункції за умов перинатальної патології (табл. 1).

Таблиця 1

## Лабораторних показники калу у новонароджених дітей груп спостереження на 1-2 добу життя (M±m)

Показники	I група (дослідна) (M±m)	II група (контрольна) (M±m)
A1AT (мкг/г)	464,61±24,502*	196,80±10,196
PMN-еластаза (нг/г)	85,21±4,535*	58,86±0,670
Альбумін (мкг/г)	49,17±2,768*	7,69±0,406
ФК (мкг/г)	384,88±0,599*	43,20±1,397
ФЕ –1 (мкг/г)	100,96±4,179*	207,50±7,434

Примітка: \* – вірогідна відмінність показників між групами спостереження,  $p < 0,0001$

Результати досліджень показали, що клінічні ознаки порушень функціонального стану кишечника у недоношених дітей супроводжуються значним зростанням рівня A1AT у калі, який вважається первинним інгібітором серинових протеаз гострої фази і секретується під час запалення. A1AT нейтралізує надлишок протеаз, які продукуються мікроорганізмами та клітинами макроорганізму, виконуючи важливу роль у формуванні проти-запальної відповіді. Він належить до маркерів гострофазового запалення, адже його експресія збільшується у відповідь на гострі запальні стимули, що зменшує продукцію прозапальних цитокінів та, відповідно, запальну інфільтрацію клітин і пошкодження тканин. [6, 7]

За даними літератури, A1AT синтезується переважно в ендоплазматичному ретикулумі печінки, а також поліморфноядерними нейтрофілами, альвеолярними макрофагами, моноцитами, ентероцитами та клітинами Панета. Маючи порівняно невелику молекулярну масу, він добре проникає в тканини, виконуючи також транспортну функцію, повертається разом зі зв'язаною протеазою у кров'яне русло, де піддається дії інших інгібіторів та ретикуло-ендотеліальної системи. [8] Зростання рівню A1AT призводить до пригнічення активності багатьох протеолітичних ферментів – трипсину, хімотрипсину, плазміну, тромбіну, еластази, гіалуронідази, протеаз лейкоцитів, макрофагів, мікроорганізмів тощо. [9, 10] Він є високостійким до впливу панкреатичних ферментів і бактерій в кишечнику за рахунок своєї антипротеолітичної активності, не абсорбується в кишечнику та виводиться з калом у незміненому вигляді.

Дослідженнями виявлено суттєве підвищення в калі новонароджених основної групи рівня PMN-еластази, що свідчить про міграцію лейкоцитів та активацію механізмів запалення слизової оболонки кишечника. Дані наукової літератури останніх років свідчать, що меконій недоношених немовлят містить більш високий рівень PMN-еластази порівняно з доношеними новонародженими, що має пряму кореляційну залежність з частотою випадків запалення кишечника. [1, 11]

PMN-еластаза – це глікопротеїн із групи серинових протеаз, що виділяється активованими нейтрофілами. Поліморфноядерні нейтрофіли є основним компонентом гострої запальної відповіді, вони є першими клітинами, які рекрутуються до запальних ділянок і утворюють найбільш ранню лінію захисту від вторгнення мікроорганізмів. PMN- еластаза зберігається в значних кількостях у цитоплазматичних азурофільних гранулах нейтрофілів та вивільняється шляхом активації цих клітин у відповідь на тригери запалення і є одним з медіаторів запалення. Поліморфноядерні нейтрофіли дуже ефективні у знищенні патогенів, що вторглися, вивільнюючи мікробіцидні продукти, проте надмірне вивільнення цих речовин може спричинити значне пошкодження епітелію кишечника та місцеву травму тканин. [11, 12]

Ферментативно активна PMN-еластаза діє у поєднанні з активними формами кисню ( $O_2$ -радикали,  $H_2O_2$ , OH-радикали) і допомагає розпаду мікроорганізмів, поглинутих лізосомами. Ця протеаза також екстерналізується в активній формі під час активації нейтрофілів у місцях запалення, таким чином сприяючи регуляції запальної та імунної

відповіді. Як багатофункціональна протеаза, вона також виконує регуляторну функцію відповіді організму при неінфекційних запальних захворюваннях. [13] При запаленні певна кількість білків, які продукуються нейтрофілами, виділяється в просвіт кишечника. [14] Протеаза, яка надмірно експресується в калі пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, може сприяти руйнуванню тканин. [7]

У передчасно народжених немовлят I групи виявлено суттєве підвищення рівня альбуміну в калі, що також підтверджує наявність порушень процесів пристінкового всмоктування та вказує на збільшення проникливості слизової оболонки. Одночасно ці процеси характеризуються підвищеною транслокацією до кровотоку з просвіту кишечника УПМ та ендоксинів [8] За даними літератури, підвищення рівня альбуміну у випорожненнях недоношених новонароджених є підтвердженням втрати білка та кишкового запалення. Коли білки плазми потрапляють у просвіт кишечника, вони швидко розкладаються до амінокислот і знову всмоктуються у порталний кровотік. Втрата сироваткових білків у кишечнику відбувається незалежно від молекулярної маси. Найбільше порушена рівновага впливає на сироваткові білки (альбумін, імуноглобулін А), які мають довший період напіврозпаду (тобто нижчу швидкість катаболізму). Витік білків плазми відбувається через пошкодження слизової оболонки кишечника, що спричиняє запальну ексудацію насиченої білками рідини через змінений епітелій та підвищення проникності слизової оболонки через запальні, інфільтративні причини, та як наслідок, до витоку білка в просвіт. [15]

У новонароджених дослідної групи, які мали ознаки харчової інтолерантності на тлі перинатальної патології, відмічалось значне підвищення у випорожненнях рівня ФК, що підтверджує наявність у кишечнику гострого нейтрофільного запалення, яке супроводжується міграцією гранулоцитів та інфільтрацією нейтрофілів внаслідок підвищення проникності слизової оболонки та незрілості імунної системи в ранньому неонатальному періоді.

ФК – гетерокмплесний кальцій-/цинкзв'язуючий білок, що складається з двох білків важкого та одного білка легкого ланцюга; належить до сімейства білків S100, становить до 60% від загального вмісту цитозольного білка нейтрофілів і 5% загальної кількості білка нейтрофіла. Оскільки ФК має багато біологічних активностей, включаючи бактерицидну, фунгіцидну та імуномодельючу дії, виконує регуляторні функції у запальних реакціях, можна припустити, цей білок впливає на захист фізіологічного середовища організму, зокрема збереження екосистеми кишечника, що важливо для становлення адаптації та формування здоров'я новонароджених впродовж перших тижнів життя [16, 17, 18, 19]

ФК міститься в цитоплазмі нейтрофілів та макрофагів, дещо менше – у моноцитах, епітеліоцитах, секретується позаклітинно, експресується в деяких епітеліальних клітинах слизової оболонки. [20] ФК вивільняється з клітин при стресовій ситуації або пошкодженні організму і потрапляє в калові маси. Він віддзеркалює трансепітеліальну міграцію нейтрофілів до просвіту кишки; його рівні кількісно пов'язані з міграцією гранулоцитів до кишечника. ФК є маркером інтестиціального запалення і дозволяє диференціювати синдром подразненого кишечника від запальних захворювань кишечника. Він

забезпечує високочутливу, специфічну та неінвазивну альтернативу для оцінки активності запалення, прогнозування рецидиву і моніторингу перебігу захворювань. [17, 20] Кальпротектин міститься у рідинах організму у концентраціях, пропорційних ступеню запалення, зокрема у випорожненнях у кількості, який приблизно в шість разів перевищує його рівень у крові, що підкреслює його потенціал як точного біомаркера запалення кишечника. [21, 22] ФК як маркер запалення, ймовірно, відіграє важливу роль у виявленні харчової непереносимості – як тригер, який посилює каскадну реакцію, пов'язану з алергією та запаленням. Як відповідь на харчові алергени активуються еозинофіли та нейтрофіли, що призводить до підвищення рівня показника. Це дозволяє використовувати його як маркер для моніторингу гіперчутливості кишечника у немовлят. [12, 22, 23] Проте слід зауважити, що є певні особливості правильного збору зразків калу з підгузків дітей. Оскільки вода вбирається в підгузок, може підвищуватися концентрація ФК до 30%, що спричиняє більш високий, ніж фактично, рівень визначеного показника ФК, отже потрібно звертати увагу на прямиий збір калу під час виділення. [17, 22, 24]

Опубліковані дослідження різних авторів розглядали широкий спектр вікових діапазонів ФК у дітей. Зауважено, що у немовлячому віці спостерігається значна індивідуальна варіабельність показника. [25] Рівень ФК також залежить від гестаційного та постнатального віку дитини, причому відмічаються деякі розбіжності представлених рівнів. Зокрема, у дуже недоношених немовлят рівень ФК є низьким, у здорових недоношених немовлят показники є вищими, ніж у дорослих і дітей старше 4 років. [19, 26] Є повідомлення щодо підвищення рівня ФК у меконії недоношених немовлят [27]; про відсутність суттєвих відмінностей між недоношеними і доношеними дітьми. [1] У немовлят першого року життя нормальний рівень ФК може бути підвищеним більше ніж у 10 разів порівняно зі здоровими дітьми старшого віку. Рівень ФК може бути високим у перші місяці життя внаслідок активного розвитку травної системи, незрілості адаптивного імунітету слизової оболонки кишечника [24] та бар'єрної функції кишкового епітелію. [16] ФК в основному походить із гранулоцитів, його концентрація прямо пропорційна ступеню трансепітеліальної міграції гранулоцитів або нещодавно рекрутованих макрофагів до кишкового тракту. Є припущення, що активна кишкова колонізація протягом перших тижнів життя та потужні хемотаксичні агенти відіграють важливу роль у стимуляції трансепітеліальної міграції гранулоцитів через слизову оболонку для формування харчової толерантності та становлення кишкового мікробіоценозу, що є причиною високих концентрацій ФК. Таким чином, причина високої концентрації ФК у випорожненнях дітей протягом кількох місяців після народження полягає у тому, що у травному тракті може мати місце субклінічне фізіологічне запалення, і таке запалення сприяє міграції гранулоцитів у просвіт кишечника. [17] Низька експресія запальних маркерів, таких як IL-17, IL-1 $\beta$  або запальний білок 1 макрофагів (MIP-1) у недоношених підтверджує наявність легкого нейтрофільного запалення, тобто інфільтрації нейтрофілів і витоку в просвіт, що аналогічно процесам гострого за-

палення у кишечнику. Вираженість маркерів запалення, зазвичай є нижчою, ніж при суто запальних станах, таких як наприклад некротичний ентероколіт (НЕК). [1]

Існують суперечливі дані щодо впливу грудного вигодовування на рівень ФК. Більшість авторів зауважують, що ФК є значно вищим у групі дітей, які мали виключно грудне вигодовування. Це може бути підтвердженням того, що імунomodуючі фактори жіночого молока впливають на слизову оболонку кишечника. [17, 28] Експертна група ESPGHAN рекомендує використовувати визначення рівню ФК для диференціації функціонального абдомінального болю від органічних захворювань та розглянути можливість використання серійних вимірювань ФК як неінвазивного скринінгового інструменту для ситуаційної оцінки ризиків і переваг щодо припинення ентерального вигодовування та своєчасної діагностики та профілактики НЕК. [19] За результатами досліджень Rodríguez-Benítez MV et al., 2021, параметри запалення в меконії (PMN еластаза, ФК) були підвищені у недоношених дітей за наявності шлунково-кишкових, респіраторних або неврологічних захворювань. [1]

Для підтримки фізіологічного процесу травлення важливу роль відіграє активність підшлункової залози (ПЗ). Зменшення кількості та/або активності панкреатичних ферментів до рівня, недостатнього для підтримки нормального процесу травлення є однією з основних причин зниження харчової толерантності. [29] Екзокринна функція ПЗ розвивається повільніше у недоношених немовлят порівняно з доношеними, що очевидно погіршує прибавку маси тіла і може мати негативний вплив на подальший фізичний та психо-нервовий розвиток дитини. Показник рівню ФЕ-1 у дітей I групи, які мали прояви харчової інтолерантності, був вірогідно нижчим порівняно з показниками II групи, що підтверджувало певну недостатність екзокринної функції ПЗ та кишечника за умов перинатальної патології та морфофункціональної незрілості новонароджених.

Функціонально ФЕ –1 є специфічною для ПЗ серинову карбоксиендопептидазою, яка перетравлює пептиди на аланін, гліцин і залишки серину, каталізує гідроліз природного еластину. Як і інші панкреатичні протеїнази, еластаза синтезується як неактивний попередник, який називається проеластазою, яка зберігається в ацинарних клітинах підшлункової залози. Проеластаза активується трипсином у дванадцятиперсній кишці, зв'язується з жовчаними солями та мінімально розкладається під час проходження через шлунково-кишковий тракт. [20, 3, 31] Передчасно народжені діти мають низький транзиторний рівень ФЕ-1 до 48 годин після народження, при цьому чим нижчий гестаційний вік та вага при народженні, тим більше часу знадобиться для досягнення нормального рівня показника. [32]

Таким чином, досліджені лабораторні показники випорожнень у недоношених новонароджених, які мали ознаки харчової інтолерантності при перинатальній патології, засвідчили певні патофізіологічні механізми її розвитку, серед яких: гостре запалення, підвищення проникливості слизової оболонки кишечника та екзокринна недостатність. Порушення функцій системи травлення є наслідком комплексної вегетативно-вісцеральної дисфункції організму дітей на фоні гіпоксії та морфо-

функціональної незрілості при народженні. Підвищення рівня А1АТ, PMN-еластази, альбуміну та зниження концентрації ФЕ-1 у стільці є взаємозалежними критеріями дисфункції травної системи. Підвищення проникливості слизової оболонки кишечника за умов місцевого запалення призводить до транслокації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів до кров'яного руслу, що ймовірно підсилює клінічні прояви ендотоксикозу при перинатальній патології у недоношених. Вище зазначене обґрунтовує необхідність продовження наукових досліджень для розробки уточнення комплексної діагностики та корекції травної функції у передчасно народжених дітей.

## Висновки

Передчасне народження дітей обумовлює високий ризик порушень адаптації у новонароджених, що обумовлено морфо-функціональною незрілістю організму та реалізацією факторів перинатального ризику.

У комплексі вегето-вісцеральної дисфункції за умов перинатальної патології у новонароджених відмічаються ознаки поєднаної дисфункції системи травлення, ознаками якої є послаблення або відсутність смектального рефлексу, зригування, стаз та парез кишечника, затримка відходження меконію та перехідного стільця, метеоризм; у найбільш важких випадках стійке й тривале зниження толерантності до ентерального харчування є одним з характерних проявів СПОН.

Підвищений рівень А1АТ, PMN-еластази, альбуміну та зниження концентрації ФЕ-1 у стільці дітей за наявності харчової дисфункції в комплексі ознак перинатальної патології, є лабораторним підтвердженням розладів системи травлення при передчасному народженні.

Патофізіологічними механізмами транзиторних порушень функціонального стану травної системи, що обумовлюють клінічні ознаки харчової інтолерантності, є: гостре запалення, підвищення проникливості слизової оболонки кишечника та екзокринна недостатність. Підвищена проникливість слизового бр'єру кишечника призводить до зростання транслокації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів до кров'яного руслу, що сприяє зростанню проявів ендотоксикозу при перинатальній патології у недоношених дітей.

Узгодження клініко-параклінічних критеріїв порушень функціонального стану травного тракту у комплексі перинатальної патології дадуть змогу підвищити ефективність діагностичних заходів в неонатальному періоді, зокрема у недоношених дітей, удосконалити підходи до надання медичної допомоги шляхом удосконалення комплексу діагностичних та лікувальних заходів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективами подальших досліджень є вивчення лабораторних критеріїв функціонального стану підшлункової залози для вироблення узагальнених рекомендацій клініко-лабораторного обстеження недоношених новонароджених, які мають ознаки порушень харчової толерантності при перинатальній патології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**Фінансування:** самофінансування

## Література:

- Rodríguez-Benítez MV, Gámez-Belmonte R, Gil-Campos M, Hernández-Chirilaque C, Bouzas PR, Sánchez de Medina F, et al. Premature Birth Infants Present Elevated Inflammatory Markers in the Meconium. *Front Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 13];8:627475. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.627475/full> doi: 10.3389/fped.2020.627475
- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet*. 2016;388:3027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8
- Arévalo Sureda E, Pierzynowska K, Weström B, Sangild PT, Thymann T. Exocrine Pancreatic Maturation in Pre-term and Term Piglets Supplemented With Bovine Colostrum. *Front Nutr* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 13];8:687056. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.687056/full> doi: 10.3389/fnut.2021.687056
- Сидоренко ІВ. Практичні аспекти раннього ентерального годування у дітей з дуже малою масою тіла при народженні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017;7(3(25)):18-22. doi: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.3
- Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Радушинська ТЮ, Марушко РВ, Фисун ВМ, Ковальчук АА, та ін. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування. *Перинатологія і педіатрія*. 2016;1(65):104-11. doi: 10.15574/PP.2016.65.104
- Siddiqui I, Majid H, Abid S. Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):39-46. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.39
- Di Ruscio M, Vernia F, Ciccone A, Frieri G, Latella G. Surrogate Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Rivals or Complementary Tools of Fecal Calprotectin? *Inflamm Bowel Dis*. 2017;24(1):78-92. doi: 10.1093/ibd/izx011
- Знаменська ТК, Годованець ОС, Шеманська НП. Особливості клінічної симптоматики та діагностики порушень функціонального стану кишечника у передчасно народжених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014;1(11):28-33. doi: 10.24061/2413-4260.IV.1.11.2014.4
- Kosek M, Haque R, Lima A, Babji S, Shrestha S, Qureshi S, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and permeability associated with the subsequent acquisition of linear growth deficits in infants. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(2):390-6. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0549
- Rigo J, Hascoët JM, Picaud JC, Mosca F, Rubio A, Saliba E, et al. Comparative study of preterm infants fed new and existing human milk fortifiers showed favourable markers of gastrointestinal status. *Acta Paediatr*. 2020;109(3):527-33. doi: 10.1111/apa.14981
- Mumy KL, McCormick BA. The role of neutrophils in the event of intestinal inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(6):697-701. doi: 10.1016/j.coph.2009.10.004
- Степанов ЮМ, Псарьова ІВ. Роль біомаркерів у діагностиці хронічних запальних захворювань кишечника. *Гастроентерологія*. 2017;51(1):56-63. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97872
- Korkmaz B, Horvitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):726-59. doi: 10.1124/pr.110.002733
- Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(12):1085-91. doi: 10.1097/01.mib.0000187980.08686.18
- Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Elsevier; 2021. Brownell JN, Piccoli DA. Protein-Losing Enteropathy; 350-355.e2. doi: 10.1016/B978-0-323-67293-1.00033-5.
- Campotto F, Kapel N, Kalach N, Razafimahefa H, Castela F, Barbot L, et al. Low levels of pancreatic elastase 1 in stools of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(3): F198-9. doi: 10.1136/fn.86.3.f198
- Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, et al. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. *PLoS One* [Internet]. 2015[cited 2023 Aug 13];10(3): e0119574. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0119574> doi: 10.1371/journal.pone.0119574
- Личковська ОЛ, Гнатейко ОЗ, Яворський ОГ, Семен ХО, Козерема ХБ, Семен ВД, та ін. Роль фекальних біомаркерів запалення у диференційній діагностиці органічних та функціональних захворювань кишечника у дітей. *Сучасна гастроентерологія*. 2015;2:28-34.
- Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):617-40. doi: 10.1097/MPG.0000000000003046
- Pizzorno JE, Murray MT, editors. *Textbook of Natural Medicine*. 5th ed. Churchill Livingstone; 2020. Chapter 28, Biomarkers for Stool Analysis; p.227-35.e5. doi: 10.1016/B978-0-323-43044-9.00028-5
- Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(5):307-20. doi: 10.1080/10408363.2019.1619159
- Qiu L, Wang J, Ren F, Shen L, Li F. Can fecal calprotectin levels be used to monitor infant milk protein allergies? *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 13];17(1):132. Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13223-021-00636-0.pdf> doi: 10.1186/s13223-021-00636-0
- Zhu Q, Li F, Wang J, Ma J, Sheng X. Upregulation of calprotectin in mild IgE-mediated ovalbumin hypersensitivity. *Oncotarget*. 2017;8(23):37342-54. doi: 10.18632/oncotarget.16954
- Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr*. 2002;91(1):45-50. doi: 10.1080/080352502753457932
- Roca M, Rodriguez Varela A, Donat E, Cano F, Hervas D, Armisen A, et al. Fecal Calprotectin and Eosinophil-derived Neurotoxin in Healthy Children Between 0 and 12 Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):394-8. doi: 10.1097/MPG.0000000000001542
- Zoppelli L, Güttel C, Bittrich HJ, André C, Wirth S, Jenke A. Fecal calprotectin concentrations in premature infants have a lower limit and show postnatal and gestational age dependence. *Neonatology*. 2012;102(1):68-74. doi: 10.1159/000337841
- Szabady RL, McCormick BA. Control of neutrophil inflammation at mucosal surfaces by secreted epithelial products. *Front Immunol* [Internet]. 2013[cited 2023 Aug 13];4:220. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2013.00220/full> doi: 10.3389/fimmu.2013.00220
- Lee YM, Min CY, Choi YJ, Jeong SJ. Delivery and feeding mode affects fecal calprotectin levels in infants <7 months old. *Early Hum Dev*. 2017;108:45-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.03.014
- Wieczorek-Filipiak M, Drzymała-Czyż S, Szczepanik M, Miśkiewicz-Chotnicka A, Wenska-Chyży E, Moczko JA, et al. Fecal elastase-1 in healthy children up to 2 years of age: a cross-sectional study. *Dev Period Med*. 2018;22(2):123-7. doi: 10.34763/devperiodmed.20182202.123127
- Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):144-53. doi: 10.1097/MPG.0000000000000830
- Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol*. 2019;12(1):67-73. doi: 10.1136/flgastro-2018-101171
- Münch A, Garten L, Bührer C. Protracted maturation of pancreatic-specific elastase 1 excretion in preterm infants of extremely low gestational age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):532-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827fb091

## CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DIGESTIVE SYSTEM DISORDERS IN PREMATURE INFANTS WITH PERINATAL PATHOLOGY

*Yu. Hodovanets, T.Dronyk*

**Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine  
(Chernivtsi, Ukraine)**

### Summary.

**Introduction.** According to the World Health Organization (WHO), the incidence of preterm birth is 10-15%, or about 15 million newborns worldwide, and this number is increasing. The highest incidence of morbidity and mortality is observed in infants born before 32 weeks of gestation. Among other things, preterm infants have an immature digestive system, which leads to food intolerance. The formation of cumulative

nutrient deficiencies in the digestive system from birth puts children at risk of delayed psychophysical development and contributes to the development of negative long-term neurological consequences. Many of these complications have lifelong consequences for health, growth and development, both in infancy and later in life.

**Aim of the study.** To improve the diagnosis of intestinal dysfunction in perinatal pathology in premature infants based on the study of risk factors and clinical and laboratory parameters.

**Materials and methods of the study.** A comprehensive clinical and paraclinical examination of 91 premature infants with clinical manifestations of moderate and severe perinatal pathology with signs of disturbances of the functional state of the digestive system (group I, gestational age 29 (0/7) - 36 (6/7) weeks) and 57 conditionally healthy newborns (group II, gestational age 35 (0/7) - 36 (6/7) weeks) was performed. The total number of children studied was 148. Exclusion criteria were children with congenital malformations and septic conditions.

The list of laboratory parameters used included: levels of  $\alpha$ -1-antitrypsin (A1AT), PMN-elastase, albumin, fecal calprotectin (FC) and fecal elastase-1 (FE-1) in children's stool using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), reagents from Immundiagnostic AG (Germany) on the basis of the German-Ukrainian laboratory "BUKINMED" (Chernivtsi, Ukraine).

The scientific work was carried out on the basis of neonatology departments of the Chernivtsi City Clinical Maternity Hospital in 2014-2018. Informed consent of the parents of the child was obtained with adequate explanation of the purpose, objectives, methods and scope of laboratory and instrumental research methods. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Commission of the Bukovinian State Medical University, 2015.

The studies were conducted in accordance with the basic provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Research Involving Human Subjects (1964-2008), Order of the Ministry of Health of Ukraine <sup>1</sup> 690 dated September 23, 2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine <sup>1</sup> 523 dated July 12, 2012).

Statistical processing of data was performed using the software "STATISTICA" (StatSoft Inc., USA, version 10), program MedCalc (<https://www.medcalc.org/index.php>). Comparison of quantitative indicators with normal distribution was performed using Student's t-test. The difference in parameters was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

The thesis was carried out within the framework of the scientific topics of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: Research work on "Improvement of directions of prognosis, diagnosis and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of schemes of catamnestic observation and rehabilitation" (State registration number 0115U002768, term of execution 01.2015 - 12.2019); Research work on "Chronobiological and adaptive aspects and features of autonomic regulation in pathological conditions in children of different age groups" (State registration number 0122U002245, term of execution 01.2020 - 12.2024).

**Results and discussion.** The studied laboratory parameters of stool in premature infants with signs of food intolerance in perinatal pathology revealed certain pathophysiological mechanisms of its development, including acute inflammation, increased permeability of the intestinal mucosa, and exocrine insufficiency. Dysfunction of the digestive system is a consequence of complex autonomic and visceral dysfunction of the child's body against the background of hypoxia and morphological and functional immaturity at birth. An increase in the level of A1AT, PMN-elastase, albumin and a decrease in the concentration of FE-1 in feces are interdependent criteria of digestive system dysfunction. Increased permeability of the intestinal mucosa in conditions of local inflammation leads to translocation of pathogenic and opportunistic microorganisms into the bloodstream, which probably exacerbates the clinical manifestations of endotoxemia in perinatal pathology of premature infants. The above justifies the need to continue scientific research to develop a refinement of comprehensive diagnosis and correction of digestive function in preterm infants.

#### Conclusions.

1. Premature birth of children causes a high risk of adaptation disorders in newborns, which is due to the morphological and functional immaturity of the body and the realization of perinatal risk factors.

2. In the complex of vegetative-visceral dysfunction in conditions of perinatal pathology in newborns, there are signs of combined dysfunction of the digestive system, which is characterized by weakening or absence of sucking reflex, regurgitation, intestinal stasis and paresis, delayed passage of meconium and transitional stools, flatulence; in the most severe cases, persistent and prolonged decrease in tolerance to enteral nutrition is one of the characteristic manifestations of SIDS.

3. Increased levels of A1AT, PMN-elastase, albumin and decreased concentration of FE-1 in feces of children with nutritional dysfunction in the complex of signs of perinatal pathology are laboratory confirmation of digestive system disorders in premature birth.

4. The pathophysiological mechanisms of transient disorders of the functional state of the digestive system, which cause clinical signs of food intolerance, are: acute inflammation, increased permeability of the intestinal mucosa and exocrine insufficiency. Increased permeability of the intestinal mucosal barrier leads to increased translocation of pathogenic and opportunistic microorganisms into the bloodstream, which contributes to the growth of endotoxemia in perinatal pathology of premature infants.

5. Harmonization of clinical and paraclinical criteria for disorders of the functional state of the digestive tract in the complex of perinatal pathology will increase the effectiveness of diagnostic measures in the neonatal period, especially in premature infants, and improve approaches to medical care by improving the range of diagnostic and therapeutic measures.

**Key words:** newborn; digestive system; food tolerance disorders;  $\alpha$ -1-antitrypsin level; PMN-elastase; albumin; fecal calprotectin; fecal elastase-1.

#### Contact Information:

**Yuliya Godovanets** – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** [yul.godovanets@gmail.com](mailto:yul.godovanets@gmail.com)

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57841664600>

**Tetiana Dronyk** – Teacher of Department of Patient Care and Higher Nurses Education, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** [dronyk.tetiana@bsmu.edu.ua](mailto:dronyk.tetiana@bsmu.edu.ua)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4965-6401>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HPG-8878-2023>

#### Контактна інформація:

**Годованець Юлія Дмитрівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** [yul.godovanets@gmail.com](mailto:yul.godovanets@gmail.com)

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57841664600>

**Дроник Тетяна Анатоліївна** – викладач кафедри догляду за хворими та ВМО Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** [dronyk.tetiana@bsmu.edu.ua](mailto:dronyk.tetiana@bsmu.edu.ua)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4965-6401>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HPG-8878-2023>

Надійшло до редакції 23.02.2023 р.  
Підписано до друку 15.08.2023 р.

