

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 618.395-06:616.3-008.1]-071-074

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.5

О. С. Годованець, Ю. М. НечитайлоБуковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ТА МОЖЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ
ПОРУШЕНЬ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Резюме

Неонатальний період є визначальним щодо становлення постнатальної адаптації та формування здоров'я і якості життя. Передчасне народження дитини за умов гіпоксії та морфо-функціональної незрілості передбачає високий ризик порушень адаптації у постнатальному періоді, обумовлюючи формування функціональних та хронічних захворювань у подальші роки життя. Перебіг неонатального періоду може характеризуватися як перехідними станами внаслідок становлення фізіологічної адаптації, так і розвитком дисфункції систем органів, зокрема травної системи, що є наслідком патологічного пологового стресу при реалізації несприятливих факторів під час вагітності та пологів у матері. Своєчасне виявлення та корекція ранніх проявів гастроінтестинальної дисфункції при перинатальній патології дозволить удосконалити підходи до надання медичної допомоги новонародженим, зокрема передчасно народженим дітям, повинно бути спрямовано як на стабілізацію стану дитини, так і на попередження розвитку у подальшому її віддалених наслідків.

Мета дослідження. Вивчити особливості клініко-лабораторних показників порушень функціонального стану кишечника при перинатальній патології у передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи дослідження. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження передчасно народжених дітей гестаційного віку 34-36 тижнів, які мали ознаки порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи при перинатальній патології в ранньому неонатальному періоді. I групу склали 55 дітей з клінічними ознаками перинатальної патології важкого ступеня; II (контрольну) групу відповідно склали 50 умовно здорових дітей того ж гестаційного віку. Критеріями виключення були новонароджені діти, які мали діагностовано вроджені вади розвитку.

Перелік лабораторних показників функціонального стану кишечника включав: рівень $\alpha 1$ -антитрипсину (АІАТ), секреторного ІgА (sІgА), фекальної еластази I (ФЕ-I), РМN-еластази та альбуміну у копрофільтраті новонароджених дітей на першому тижні життя. Методики визначення показників: за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на базі українсько-німецької лабораторії «БУКІНТЕРМЕД» (м. Чернівці, Україна). Наукові дослідження виконані з дотриманням 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 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.). Протокол наукового дослідження Комісії з питань біомедичної етики БДМУ від 12.09.2015 р. Інформована письмова згода від батьків пацієнтів була отримана перед початком дослідження з роз'ясненням мети, завдань та методів лабораторного дослідження.

Статистична обробка результатів здійснювалася з використанням програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента, вірогідність відмінностей вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

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

Результати досліджень та їх обговорення. У передчасно народжених дітей з клінічними формами перинатальної патології було відмічено значну частоту синдрому вегето-вісцеральної дисфункції, яка супроводжувалася порушеннями функціонального стану гастроінтестинальної системи. Клінічними ознаками дисфункції були: відсутність або зниження смоктального рефлексу, зригування, стаз, парез кишечника, затримка відходження меконію, метеоризм, гепатомегалія. Із загальної кількості 43,6 % новонароджених мали ознаки поліорганної недостатності. Лабораторні дослідження копрофільтрату показали підвищення рівня показників АІАТ, sІgА, РМN-еластази, альбуміну при зниженні рівня ФЕ-I, що є взаємозалежними критеріями, які підтверджують наявність та певним чином пояснюють патофізіологічні механізми проявів дисфункції травної системи. Зокрема, зниження толерантності до ентерального харчування у новонароджених відбувається на фоні недостатньої активності протеолітичних ферментів підшлункової залози, активації місцевої алергічної реакції та підвищення проникливості слизової оболонки кишечника, що на тлі місцевого запалення спричиняє ризик підвищеної транслокації мікроорганізмів та токсинів у кров'яне русло, наслідком чого є поглиблення проявів ендотоксикозу при важких формах перинатальній патології.

Висновки.

1. Важкі захворювання перинатального періоду у передчасно народжених дітей, клінічними ознаками яких є поліорганна дисфункція, потребують своєчасної діагностики порушень функціонального стану травного тракту.

2. *Неінвазивні лабораторні маркери з використанням копрофільтрату (A1AT, ФЕ-1, sIgA, PMN-еластаза, альбумін), поряд з клінічними ознаками, надають можливість уточнення гастроінтестинальної дисфункції з урахуванням її патофізіологічних механізмів, що спрямовано на відповідну корекцію лікувальних заходів.*

Ключові слова: діти; передчасне народження; гастроінтестинальна система; травна дисфункція; порушення харчової толерантності; α 1-антитрипсин; фекальна еластаза 1, секреторний IgA, PMN-еластаза; альбумін.

Вступ

Неонатальний період є визначальним з точки зору формування адаптації організму дитини до умов постанального існування, формування здоров'я та якості життя. Даний період життя може характеризуватися як перехідними станами, що є проявами становлення фізіологічної адаптації, так і розвитком порушень функціонального стану систем органів, які є наслідком пристосування організму за умов патологічного пологового стресу при перинатальній патології. Своєчасне виявлення та корекція ранніх проявів дисфункції систем органів у постнатальному періоді повинно бути спрямовано не тільки на стабілізацію стану новонародженого, але й на попередження розвитку у подальшому функціональної та хронічної патології систем органів.

За останні роки в Україні зберігається тенденція до зростання кількості передчасних пологів. Передчасне народження дитини за умов гіпоксії та морфофункціональної незрілості організму передбачає високий ризик порушень адаптації у постнатальному періоді, обумовлюючи у подальшому формування порушень систем органів, зокрема гастроінтестинальної системи.

Захворювання органів травлення посідають одне з провідних місць в структурі соматичної патології дитячого віку. Поширеність хронічних захворювань органів гастроудоденальної зони зростає як в Україні, так і в країнах Західної Європи та Північної Америки. Структуру патології травної системи складають аномалії та вади розвитку, функціональні та органічні захворювання, а також новоутворення. [1] У дітей молодшого віку переважають функціональні порушення. Важливою патологією гастроінтестинальної системи у дитячому віці є включення у патологічний процес одночасно кількох відділів шлунково-кишкового тракту. Загалом в структурі захворювань хвороби органів травлення у дітей України складають 6,43 %, знаходяться на другому місці та мають тенденцію до зростання (+18,6 %). [2]

На сьогоднішньому етапі розвитку неонатальної допомоги питання доцільності проведення наукових досліджень, спрямованих на профілактику розвитку порушень функціонального стану травної системи у дітей від народження активно обговорюються у світових наукових джерелах [3,4,5]. Немає єдиного підходу до визначення клініко-лабораторних критеріїв харчової інтолерантності у новонароджених, зокрема у передчасно народжених дітей. Це обґрунтовує доцільність проведення наукових досліджень для визначення діагностичної та лікувальної тактики при різних формах перинатальної патології.

Мета дослідження. Вивчити особливості клініко-лабораторних показників порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження передчасно народжених дітей гестаційного віку 34-36 тижнів, які мали клінічні ознаки порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи при перинатальній патології в ранньому неонатальному періоді. I групу склали 55 дітей з клінічними ознаками перинатальної патології тяжкого ступеня; II (контрольну) групу відповідно склали 50 умовно здорових дітей того ж гестаційного віку. Критеріями виключення були новонароджені діти, які мали діагностовано вроджені вади розвитку.

У ході досліджень було проведено аналіз даних обмінних карт вагітних (Ф № 113/о), історій пологів (Ф № 096/о) та історій розвитку новонароджених (Ф № 097/о).

Для оцінки загального стану дітей при народженні проводилося клінічне обстеження з урахуванням бальної оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя, вивчалися особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації. Клінічну оцінку функціонального стану травної системи проведено за класичними методиками, рекомендованими для новонароджених дітей.

Лабораторні показники оцінки функціонального стану кишечника включали: визначення у випороженнях новонароджених рівнів альбуміну, α 1-антитрипсину (A1AT), секреторного IgA (sIgA), еластази, PMN-еластази. Методологія дослідження зазначених показників передбачала виконання методик за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на базі українсько-німецької лабораторії «БУ-КІНТЕРМЕД» (м. Чернівці, Україна). Дослідження мікробіоценозу вмісту порожнини товстого кишечника проводилися за мікробіологічними методиками на базі лабораторії кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету згідно інструкції для проведення бактеріологічних та мікробіологічних досліджень.

Наукові дослідження виконані з дотриманням 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 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.). Протокол наукового дослідження Комісії з питань біомедичної етики БДМУ від 12.09.2015 р. Інформована письмова згода від батьків пацієнтів була отримана перед початком дослідження з роз'ясненням мети, завдань та методів лабораторного дослідження.

Статистична обробка результатів здійснювалася з використанням програмного забезпечення «STATISTICA»

(StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента, вірогідність відмінностей вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

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

Результати та їх обговорення

Результати аналізу показників соматичного статусу та акушерсько-гінекологічної патології у матерів I групи спостереження засвідчили наявність певних захворювань, які ймовірно мали вплив на внутрішньоутробний розвиток плоду та характер пологів у матері, наслідком чого були порушення адаптації новонароджених на першому тижні життя. Серед переліку несприятливих факторів було відмічено вік матері більше 30 років (18,2 %) та поєднання соматичної та акушерсько-гінекологічної патології. А саме, було відмічено наявність в анамнезі хронічного пієлонефриту (40,0 %) та вегето-судинної дистонії (30,9 %); перенесені гострі респіраторно-вірусні інфекції (12,7 %), інфекції TORCH-комплексу (50,9 %); хронічний аднексит (27,3 %) та кольпіт (32,7 %). Спостерігався обтяжений

акушерський анамнез, а саме: штучне переривання вагітності (21,8 %), самовільні викидні (14,5 %); плацентарна недостатність (50,9 %), анемія II-III ступеня (12,7 %), а також, ургентний кесарев розтин (12,7 %).

Вивчення кореляційних зв'язків засвідчило, що групу ризику стосовно розвитку важкої перинатальної патології являють передчасно народжені діти, які внутрішньоутробно розвивалися за умов ПН, народилися при меншому терміні гестації ($r = -0,83$, $p < 0,05$), із меншою масою тіла ($r = -0,77$, $p < 0,05$) та низькою оцінкою за шкалою Апгар на 1-й ($r = -0,42$, $p < 0,01$) і 5-й ($r = -0,36$, $p < 0,01$) хвиликах життя.

У новонароджених I групи дослідження було відмічено значну частоту респіраторного дистрес-синдрому (98,2 %), гемодинамічних розладів (87,3 %), метаболічних порушень (81,2 %) та геморагічного синдрому (38,2 %). Важкі форми перинатальної патології супроводжувалися синдромом вегето-вісцеральної дисфункції, зокрема порушеннями функціонального стану травної системи. Це проявлялося відсутністю або зниженням смоктального рефлексу (100,0 % випадків); зниженням толерантності до ентерального харчування (96,4 % випадків), що супроводжувалося зригуваннями (87,3 %), стазом (87,3 %), парезом кишечника та затримкою відходження меконію (81,8 %); у 50,9 % дітей були ознаки метеоризму. Збільшення розмірів печінки було відмічено у 45,5 % випадків, 69,1 % мали ознаки неонатальної жовтяниці. 43,6 % новонароджених мали ознаки дисфункції гастроінтестинальної системи як один з проявів поліорганної недостатності.

У ході досліджень було проведено аналіз деяких лабораторних показників, які характеризують функціональний стан кишечника та певною мірою пояснюють механізми розвитку та клінічні прояви дисфункції.

Таблиця

Результати лабораторних показників у випорожненнях новонароджених груп дослідження на 1-2 добу життя ($M \pm m$)

Показники	Групи дослідження	
	I група (n=55)	II група (n=50)
A1AT (мг/г)	520,5±26,03 *	115,2±5,76
Фекальна еластаза 1 (мг/г)	67,0±3,35*	228,5±11,43
slgA (мг/г)	2437,4±121,87 *	1075,7±53,79
PMN-еластаза (мг/г)	78,6±3,93*	42,3±2,12
Альбумін (мг/г)	60,±3,03*	3,2±0,16

Примітка: *вірогідна відмінність показників у новонароджених груп дослідження, $p < 0,05$

Отримані дані показали, що у новонароджених I групи, які мали прояви порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи, порівняно з показниками II групи, спостерігалася вірогідне збільшення рівня A1AT. Підвищення рівня A1AT у випорожненнях новонароджених є маркером інтерстиціальної втрати білка та свідчить про значне підвищення проникливості слизової оболонки кишечника.

За даними літератури, A1AT синтезується в ендоплазматичному ретикулумі печінки, є основним інгібітором еластаз, які виділяються альвеолярними макрофагами та поліморфноядерними лейкоцитами, забезпечуючи до 90 % антиеластазної активності. Маючи невелику молекулярну масу, A1AT легко проникає

у тканини; виконуючи при цьому також транспортну функцію, він повертається разом зі зв'язаною протеазою у кров'яне русло, де піддається дії інших інгібіторів у межах ретикулоендотеліальної системи. A1AT відіграє ключову роль у вродженій імунній відповіді, виконуючи швидкі імуномодулюючі функції, запобігаючи клітинному апоптозу. Крім того, A1AT має протизапальну здатність, пригнічуючи хемотаксис і адгезію нейтрофілів, інгібуючи вивільнення прозапальних цитокінів з активованих гранулоцитів, поглинаючи активні форми кисню, регулюючи таким чином функції нейтрофілів і нейтрофільне запалення та зменшуючи пошкодження тканин.

За даними літератури, зростання рівня A1AT призводить до пригнічення активності багатьох про-

теолітичних ферментів: трипсину, хімотрипсину, плазміну, тромбіну, еластази, гіалуронідази, протеаз лейкоцитів, макрофагів тощо [5, 6, 7, 8]. Отримані дані показали суттєве зниження рівня фекальної еластази 1 у випорожненнях дітей I групи порівняно з контрольними показниками у новонароджених II групи. Тест на визначення концентрації фекальної еластази у випорожненнях є найбільш чутливим, найпростішим та доступним непрямим тестом для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ у дітей.[9, 10, 11, 12, 13] На нашу думку, знижений рівень фекальної еластази 1 при підвищеному показнику А1АТ у випорожненнях новонароджених з клінічними проявами перинатальної патології свідчить за недостатність функції підшлункової залози і певним чином пояснює зниження толерантності до ентерального харчування при важких формах перинатальної патології у передчасно народжених дітей.

Слизова оболонка кишечника вважається відкритою системою і являє певний механічний та функціональний бар'єр, який контактує зі значною кількістю бактерій, вірусів, харчових антигенів тощо, тому його функціонування є дуже важливим для організму в цілому. Імунна система кишечника фізіологічно повинна бути спроможна розрізняти патогенні та непатогенні антигени та мікроорганізми. [14, 15, 16] Отримані дані показали підвищений рівень sIgA у випорожненнях новонароджених I групи порівняно з умовно здоровими новонародженими II групи. Підвищення даного показника при важких формах перинатальної патології за наявності морфо-функціональної незрілості організму може спричинити порушення формування фізіологічного мікроекологічного середовища кишечника з переважання умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. Внаслідок цього антигенна стимуляція патогенними мікроорганізмами, викликаючи моноклеарну інфільтрацію слизової оболонки кишечника може призвести до зростання її локальної імунореактивності та спричинити підвищення проникливості місцевого бар'єру шлунково-кишкового тракту в цілому[17, 18].

Результати досліджень показали також суттєве підвищення у випорожненнях новонароджених I групи рівня PMN-еластази, що є підтвердженням міграції лейкоцитів та свідчить за активацію механізмів запалення слизової оболонки кишечника і є вельми небезпечним у комплексі із підвищенням рівня sIgA. PMN-еластаза виділяється у якості останньої лінії захисту з пошкоджених нейтрофілів. Хоча пероксидази та протеолітичні ферменти нейтрофілів, зокрема PMN-еластаза, вважаються дуже ефективними у знищенні патогенів, проте вони не в змозі відрізнити клітини господаря від бактеріальних мішеней. Надмірне або аномальне вивільнення подібних речовин у позаклітинний простір може призводити до значного пошкодження епітелію та прогресування патології кишечника. Тканинне пошкодження епітелію, спричинене надлишком позаклітинної PMN-еластази, контролюється А1АТ. [19, 20]

У випорожненнях новонароджених, які мали ознаки дисфункції травної системи, порівняно з контрольними

показниками, виявлено суттєве збільшення рівня альбуміну, що підтверджує підвищення проникливості кишечної стінки. За даними літератури, 60 % загального альбуміну втрачається через кишечник разом із невідчужуваною втратою сироваткових білків (імуноглобуліну, фібриногену, ліпопротеїну, трансферину), незалежно від їх молекулярної маси, оскільки вони мають нижчу швидкість катаболізму. [21] На нашу думку це є дуже важливим фактором, який свідчить за високу ймовірність транслокації умовно-патогенної мікрофлори та ендотоксинів з просвіту кишечника до кровотоку за наявності важких форм перинатальної патології.

З урахуванням представлених результатів вивчення особливостей розвитку гастроінтестинальних порушень при перинатальній патології у передчасно народжених дітей доцільно звернути увагу на наступні аспекти розвитку клінічних ознак патології:

- зниження толерантності до ентерального харчування відбувається на фоні недостатньої продукції та активності протеолітичних ферментів підшлункової залози, що потребує подальших досліджень для визначення доцільності використання замісної терапії;
- однією з ланок патогенезу запалення слизової оболонки кишечника за умов гіпоксії на фоні морфо-функціональної незрілості організму у передчасно народжених дітей є активація місцевої алергічної реакції кишечника за рахунок зростання продукції sIg A;
- підвищення проникливості слизової оболонки кишечника на фоні місцевого запалення спричиняє високий ризик транслокації мікроорганізмів та токсинів у кров'яне русло, наслідком чого є поглиблення проявів ендотоксикозу;
- підвищення рівня у копрофільтраті А1АТ, sIgA, PMN-еластази, альбуміну при зниженні концентрації ФЕ-1 є взаємозалежними критеріями дисфункції травної системи, що можуть бути лабораторними маркерами порушень харчової толерантності при перинатальній патології у передчасно народжених дітей.

Висновки

1. Важкі захворювання перинатального періоду у передчасно народжених дітей, клінічними ознаками яких є поліорганна дисфункція, потребують своєчасної діагностики порушень функціонального стану травного тракту.

2. Неінвазивні лабораторні маркери з використанням копрофільтрату (А1АТ, ФЕ-1, sIgA, PMN-еластаза, альбумін), поряд з клінічними ознаками, надають можливість уточнення гастроінтестинальної дисфункції з урахуванням її патофізіологічних механізмів, що спрямовано на відповідну корекцію лікувальних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямом подальших досліджень є розширення пошуку ефективних лабораторних маркерів порушень функціонального стану травної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей для удосконалення медичної допомоги на етапі неонатального періоду.

Література.

1. Волошин КВ, Ковалівська СО, Крутенко НВ, Цюра ОМ, Шлєнко ГО. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:22-31. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-02
2. Литвинова ОН, Крилова ГО. Аналіз особливостей поширеності та захворюваності хвороб органів травлення серед дітей. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2023;4:18-22. doi: 10.11603/1681-2786.2023.4.14421
3. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, James M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients*. 2015;7(1):423-42. doi: 10.3390/nu7010423
4. Evidence-Based Medicine Group, Neonatologist Society, Chinese Medical Doctor Association. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of feeding intolerance in preterm infants. *Chinese J Contemp Pediatr*. 2020;22(10):1047-55. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2008132
5. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1149-72. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.002
6. González-Candia A, Arias PV, Aguilar SA, Figueroa EG, Reyes RV, Ebensperger G, Llanos AJ, Herrera EA. Melatonin Reduces Oxidative Stress in the Right Ventricle of Newborn Sheep Gestated under Chronic Hypoxia. *Antioxidants (Basel)*. 2021; Oct 22;10(11):1658. doi: 10.3390/antiox10111658
7. 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
8. 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
9. 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
10. Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol*. 2019;12(1):67-73. doi: 10.1136/fgastro-2018-101171
11. Münch A, Garten L, Bühner 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
12. Khan A, Vege SS, Dudeja V, Chari ST. Staging exocrine pancreatic dysfunction. *Pancreatology*. 2022;22(1):168-72. doi: 10.1016/j.pan.2021.11.005
13. Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1119-30. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4524-z>
14. 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: <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.39>
15. 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
16. Campeotto 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
17. Rodríguez-Benítez MV, Gámez-Belmonte R, Gil-Campos M, Hernández-Chirlaque C, Bouzas PR, Sánchez de Medina F, et al. Premature birth infants present elevated inflammatory markers in the meconium. *Frontiers in Pediatrics [Internet]*. 2021[cited 2024 Jan 8];8:627475. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.627475/full> doi: 10.3389/fped.2020.627475
18. Mahdally SM, Izquierdo M, Viscardi RM, Magder LS, Crowley HM, Bafford AC, et al. Secretory-IgA binding to intestinal microbiota attenuates inflammatory reactions as the intestinal barrier of preterm infants matures. *Clin Exp Immunol*. 2023;213(3):339-56. doi: 10.1093/cei/uxad042
19. Chen YY, Tun HM, Field CJ, Mandhane PJ, Moraes TJ, Simons E, et al. Impact of Cesarean Delivery and Breastfeeding on Secretory Immunoglobulin A in the Infant Gut Is Mediated by Gut Microbiota and Metabolites. *Metabolites [Internet]*. 2023[cited 2024 Feb 7];13(2):148. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/13/2/148> doi: 10.3390/metabo13020148
20. Howarth C, Banerjee J, Eaton S, Aladangady N. Biomarkers of gut injury in neonates—where are we in predicting necrotising enterocolitis. *Frontiers in Pediatrics [Internet]*. 2022[cited 2024 Feb 7];10:1048322. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1048322/full> doi: 10.3389/fped.2022.1048322
21. Lenz M, Maiberger T, Armbrust L, Kiwit A, Von der Wense A, Reinshagen K, et al. cfDNA and DNases: New Biomarkers of Sepsis in Preterm Neonates – A Pilot Study. *Cells [Internet]*. 2022[cited 2024 Jan 2];11(2):192. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/2/192> doi: 10.3390/cells11020192

CLINICAL CHARACTERISTICS AND POSSIBILITIES OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF GASTROINTESTINAL DISEASES IN PERINATAL PATHOLOGY OF PREMATURE INFANTS

O. Godovanets, Yu. Nechytailo

**Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary.

The neonatal period is crucial for the development of postnatal adaptation and the formation of health and quality of life. Premature birth of a child in conditions of hypoxia and morphological and functional immaturity implies a high risk of adaptation disorders in the postnatal period, causing the formation of functional and chronic diseases in the later years of life. The course of the neonatal period can be characterized both by transient states due to the formation of physiological adaptation and the development of dysfunction of organ systems, in particular the digestive system, which is a consequence of pathological labor stress in the implementation of adverse factors during pregnancy and childbirth in the mother. Timely detection and correction of early manifestations of gastrointestinal dysfunction

in perinatal pathology will improve approaches to the provision of medical care to newborns, especially premature infants, should be aimed at both stabilizing the child's condition and preventing the development of its long-term consequences.

Aim of the study. To study the peculiarities of clinical and laboratory indicators of intestinal dysfunction in perinatal pathology in premature infants.

Materials and methods. A comprehensive clinical and laboratory examination of premature infants of gestational age 34-36 weeks who had signs of disorders of the functional state of the gastrointestinal system in perinatal pathology in the early neonatal period was carried out. Group I consisted of 55 children with clinical signs of severe perinatal pathology; group II (control) consisted of 50 conditionally healthy children of the same gestational age. Exclusion criteria were newborns with diagnosed congenital malformations.

The list of laboratory indicators of the functional state of the intestine included: the level of α 1-antitrypsin (A1AT), secretory IgA (sIgA), fecal elastase 1 (FE-1), PMN elastase and albumin in the coprofiltrate of newborns in the first week of life. Methods of indicators determination: using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on the basis of Ukrainian-German laboratory «BUKINTERMED» (Chernivtsi, Ukraine). The scientific research was conducted in accordance with the provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for the Ethical Principles of Research Involving Human Subjects (1964-2008), the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of September 23, 2009 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 of July 12, 2012). Protocol of the research study of the Biomedical Ethics Committee of BSMU dated 12.09.2015. Informed written consent was obtained from the parents of the patients before the study with an explanation of the purpose, objectives and methods of laboratory research.

Statistical processing of the results was performed using STATISTICA software (StatSoft Inc., USA, version 10). Comparison of quantitative indicators with normal distribution was performed using Student's t-test, the probability of differences was considered statistically significant at $p < 0.05$.

The study was conducted within the framework of the scientific theme of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: Research work «Improvement of directions of prognostication, diagnosis and treatment of perinatal pathology in newborns and young children, optimization of schemes of catamenial observation and rehabilitation» (0115U002768, term of execution 01.2015-12.2019); Research work «Chronobiological and adaptive aspects and features of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups» (0122U002245, term of execution 01.2020-12.2024).

Research results and discussion. In premature infants with clinical forms of perinatal pathology, a significant incidence of autonomic dysfunction syndrome was noted, which was accompanied by disorders of the functional state of the gastrointestinal system. Clinical signs of dysfunction were: absence or decrease of sucking reflex, regurgitation, stasis, intestinal paresis, delayed passage of meconium, flatulence, hepatomegaly. Of the total number, 43.6 % of newborns had signs of multiple organ failure. Laboratory studies of coprofiltrate showed an increase in the level of A1AT, sIgA, PMN-elastase, albumin with a decrease in the level of FE-1, which are interdependent criteria that confirm the presence and in some way explain the pathophysiological mechanisms of digestive system dysfunction. In particular, a decrease in tolerance to enteral nutrition in newborns occurs against the background of insufficient activity of pancreatic proteolytic enzymes, activation of a local allergic reaction and increased permeability of the intestinal mucosa, which, against the background of local inflammation, entails the risk of increased translocation of microorganisms and toxins into the bloodstream, resulting in deepening of endotoxemia in severe forms of perinatal pathology.

Conclusions.

1. Severe diseases of the perinatal period in premature infants with clinical signs of multiorgan dysfunction require timely diagnosis of disorders of the functional state of the digestive tract.

2. Non-invasive laboratory markers using coprofiltrate (A1AT, FE-1, sIgA, PMN-elastase, albumin), together with clinical signs, provide an opportunity to clarify gastrointestinal dysfunction, considering its pathophysiological mechanisms, which is aimed at appropriate correction of treatment measures.

Key words: Children; Preterm Birth; Gastrointestinal System; Digestive Dysfunction; Food Intolerance; α 1-Antitrypsin; Fecal Elastase 1, Secretory IgA, PMN Elastase; Albumin.

Контактна інформація:

Годованець Олексій Сергійович – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58170685700>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1224-2017>

Нечитайло Юрій Миколайович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: Yunech02@i.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218173927>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-4404-2017>

Contact Information:

Oleksii Godovanets – MD, PhD, Associate professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58170685700>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1224-2017>

Yuriy Nechytailo – MD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: Yunech02@i.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218173927>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-4404-2017>

Надійшло до редакції 11.02.2024 р.

Підписано до друку 10.04.2024 р.

