

УДК: 616.3-008.1-02:618.3-06]-036.1-074-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.3.53.2024.7

Т. А. Дроник

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

ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, ЧУТЛИВІСТЬ ТА СПЕЦИФІЧНІСТЬ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ

Резюме

За даними ВООЗ, щороку передчасно народжується від 9 до 16 % немовлят. Однією з основних причин неонатальної захворюваності та смертності є передчасне народження, з яким пов'язані коротко- та довгострокові наслідки для фізичного та нервово-психічного розвитку, а також ранній старт хронічних захворювань. Незрілість розвитку впливає на системи органів, викликаючи їх пошкодження під час перинатального та неонатального періодів.

Запалення кишкового тракту, яке представляє підвищену активність кишкових нейтрофілів, а також втрату білка, супроводжується високим рівнем маркерів кишкового запалення та виступає важливим фактором затримки росту в дитинстві. Незрілість кишечника і пов'язаний з цим підвищений ризик захворюваності та харчової непереносимості у передчасно народжених дітей роблять вибір відповідного ентерального харчування надзвичайно важливим.

Мета дослідження. Проаналізувати фактори ризику порушень функціонального стану кишечника при перинатальній патології, а також результати клініко-лабораторних досліджень у передчасно народжених дітей для визначення чутливості та специфічності показників з метою можливості їх використання у практичній медицині.

Матеріали і методи дослідження. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 91 передчасно народженої дитини, у яких відмічалися 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. Критерії включення: новонароджені в терміні гестації 25-36 (6/7) тижнів, маса тіла від 500 до 2500 г, наявність інформованої згоди батьків на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення: термін гестації < 25 тижнів та ≥ 37 тижнів, маса тіла < 500 г та ≥ 2500 г, наявність вроджених вад розвитку та септичних станів, відсутність інформованої згоди батьків на участь у клінічному дослідженні.

Дослідження копрофільтрату у дітей груп спостереження, зокрема визначення рівнів α-1-антитрипсину, PMN-еластази, альбуміну, фекального кальпротектину та фекальної еластази-1 було проведено за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на базі Німецько-Української лабораторії «БУКІНМЕД» (м. Чернівці, Україна) з використанням реактивів фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина).

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.). Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 9.02.2015 року).

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакету програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10), програми MedCalc Software (Version 16.1), з розрахунком відношення шансів коефіцієнту експесу (Chi-squared), коефіцієнту співвідношення шансів (КШ, Odds ratio, OR), 95 % довірчого інтервалу (95 % Confidence Interval, CI), статистично значимі відмінності між групами дослідження було враховано при значенні $p < 0,005$. За допомогою MedCalc Software (Version 16.1) було проведено аналіз ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic Curve – операційних характеристичних кривих), AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою, а також чутливості (ЧТ, Sensitivity) та специфічності (СП, Specificity).

Дисертаційна робота виконувалась в межах науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету 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 2015 р. – 2019 р.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 2020 р. – 2024 р.).

Результати дослідження. Обтяжений фон екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної материнської патології має значний вплив на ризик формування важкої перинатальної патології у передчасно народжених дітей. На порушення функціонального стану кишечника впливає ряд факторів, які за умов розвитку перинатальної патології призводять до непереносимості харчування. Підвищення проникності слизової оболонки кишечника та порушення його цілісності внаслідок місцевого запалення спричиняє транслокацію патогенної та умовно-патогенної мікрофлори до кров'яного русла. Присутність місцевого запального процесу та ендокринної недостатності підшлункової залози провокує порушення процесів пристінкового всмоктування. Використання специфічних, чутливих та малоінвазивних показників надасть змогу своєчасно прогнозувати дисфункцію кишечника та розвиток харчової інтолерантності у новонароджених при перинатальній патології.

Висновки.

1. Причинами порушень системи травлення у передчасно народжених дітей при перинатальній патології є реалізація несприятливого впливу комплексу антенатальних, перинатальних та постнатальних факторів.

2. Визначення критеріїв харчової інтолерантності у передчасно народжених дітей при порушенні функціонального стану травної системи надасть змогу підвищити ефективність лікувально-діагностичних заходів в неонатальному періоді.

Ключові слова: новонароджений; система травлення; порушення харчової толерантності; чинники ризику; лабораторна діагностика.

Вступ

За даними ВООЗ, щороку передчасно народжується від 9 до 16 % немовлят [1-2]. Однією з основних причин неонатальної захворюваності та смертності є передчасне народження [3], з яким пов'язані короткочасні та довгострокові наслідки для фізичного та нервово-психічного розвитку, а також ранній старт хронічних захворювань [1]. Незрілість організму дитини при народженні має негативний вплив на функціонування систем органів в період постнатальної адаптації, спричиняє їх пошкодження за умов реалізації перинатальних факторів ризику [4].

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) посідають одне з провідних місць серед патологій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей. На даний момент недостатньо вивчені основні патогенетичні ланки їх формування, умови переходу в органічну патологію [5]. Запалення кишечника, яке супроводжується підвищеною активністю кишкових нейтрофілів, втратою білка та високим рівнем маркерів кишкового запалення, виступає важливим фактором затримки росту в дитинстві [6]. Незрілість кишечника та пов'язаний з цим підвищений ризик захворюваності та харчової непереносимості у передчасно народжених дітей (ПНД) роблять надзвичайно важливим вибір відповідного ентерального харчування.

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій, спрямованих на вивчення порушень функціонального стану кишечника, на сьогодні на жаль немає доказаних високочутливих та специфічних маркерів для діагностики харчової інтолерантності у ПНД.

Мета дослідження: Проаналізувати фактори ризику порушень функціонального стану кишечника при перинатальній патології, а також результати клініко-лабораторних досліджень у передчасно народжених дітей для визначення чутливості та специфічності показників з метою можливості їх використання у практичній медицині.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз обмінних карт вагітних (Ф № 113/о), історій пологів (Ф № 096/о) та історій розвитку новонароджених (Ф № 112/о) у 148 ПНД, які перебували на лікуванні в відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2» м. Чернівці, впродовж 2014-2018 рр. Формування груп дослідження було проведено відповідно до наявності ознак перинатальної патології. І групу склали 91 ПНД з гестаційним віком (ГВ) 29 (0/7) – 36 (6/7) тижнів, які мали клінічні прояви перинатальної патології середнього та важкого ступеню з ознаками порушень функціонального стану кишечника; ІІ групу – 57 умовно здорових ПНД з ГВ 35 (0/7) – 36 (6/7) тижнів. Критерії включення у дослідження: діти, народжені у терміні гестації 25-36 (6/7) тижнів, маса тіла до 2500 г, наявність інформованої згоди батьків на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення: термін гестації дітей при народженні < 25 тижнів та ≥ 37 тижнів, маса тіла ≥ 2500 г, наявність вроджених вад розвитку, відсутність інфор-

мованої згоди батьків на участь дитини у клінічному дослідженні.

Оцінка загального стану дітей при народженні здійснювалась за загальноприйнятими методиками. Визначення відповідності ознак морфо-функціональної зрілості 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 хвилини життя та подальшого динамічного клініко-лабораторного спостереження. Клінічна оцінка функціонального стану системи травлення проводилась за класичними методиками з урахуванням вікових особливостей періоду новонародженості.

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

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.). Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 9.02.2015 року).

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакету програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10), програми MedCalc Software (Version 16.1). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Оцінка відмінностей якісних ознак між дослідними групами була проведена з використанням програмного забезпечення MedCalc (Statistical software package for biomedical research, 2023) з розрахунком відношення шансів, коефіцієнту ексцесу (Chi-squared), коефіцієнту співвідношення шансів (КСШ, Odds ratio, OR), 95 % довірчого інтервалу (95 % Confidence Interval, CI), статистично значимі відмінності між групами дослідження було враховано при значенні $p < 0,005$. За допомогою MedCalc Software (Version 16.1) було проведено аналіз ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic Curve – операційних характеристичних кривих), AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою, а також чутливості (ЧТ, Sensitivity) та специфічності (СП, Specificity).

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

гнозування, 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.)

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до порівняльної оцінки антропометричних показників дітей дослідних груп при народженні, середня маса тіла була 1809,34±437,36 г у I групі та 2266,1±232,98 г у II групі; довжина тіла складала відповідно до груп спостереження – 42,8±2,97 см та 45,5±1,30. В обох групах переважали хлопчики: I група – 49 хлопчиків (53,85 %), II групи – 32 хлопчики (56,14 %), дівчат було відповідно 46,15 % та 43,86 %.

Аналіз гестаційного віку (ГВ) 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; 35 (38,5 %) дітей – на 32 (0/7) – 34 (6/7) тижні гестації, з масою тіла 1501-2000 г; та 31 (34,1 %) новонароджений – з ГВ 35 (0/7) – 36 (6/7) тижнів, з масою тіла при народженні 2001-2499 г. Серед новонароджених II групи усі 57 дітей народилися у терміні гестації 35 (0/7) – 36 (6/7) тижнів. Середня оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя у дітей I групи становила 5,53±0,97 та 6,73±0,80 бали; у новонароджених II групи – відповідно 6,90±0,59 та 7,67±0,58 бали.

Проаналізувавши дані анамнезу, соматичну та гінекологічну патології у матерів новонароджених груп спостереження, особливості перебігу вагітності та пологів було встановлено комплекс перинатальних факторів ризику щодо порушень функціонального стану кишечника у ПНД, які представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Дані анамнезу, екстрагенітальної, акушерсько-гінекологічної патології у матерів дітей дослідних груп, n (%)

Показники	I група (n=91)	II група (n=57)
Перша вагітність	28 (30,77 %)	26 (45,61 %)
Повторна вагітність	63 (69,23 %)	31 (54,39 %)
Перші пологи	35 (38,46 %)	29 (50,88 %)
Повторні пологи	56 (61,54 %)	28 (49,12 %)
Природні пологи	29 (31,87 %)*	28 (49,12 %)
Операція кесарева розтину	62 (68,13 %)*	29 (50,88 %)
Ургентний кесарев розтин	16 (17,58 %)	4 (7,02 %)
Екстрагенітальна патологія		
Захворювання серцево-судинної системи	53 (58,24 %)	41 (71,92 %)
Анемія II-III ступеня	9 (9,89 %)	1 (1,75 %)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	23 (25,27 %)	15 (26,32 %)
Захворювання ендокринної системи	39 (42,86 %)*	13 (22,81 %)
Захворювання сечовидільної системи	49 (53,85 %)*	21 (36,84 %)
Хронічна гінекологічна патологія	48 (52,75 %)*	20 (35,09 %)
Контамінація умовно-патогенною мікрофлорою	55 (60,44 %)*	13 (22,81 %)
Ускладнення перебігу даної вагітності		
Загроза переривання вагітності на різних термінах	47 (51,65 %)	24 (42,11 %)
Гестоз	25 (27,47 %)*	6 (10,53 %)
Плацентарна дисфункція	28 (30,77 %)	12 (21,05 %)
Істміко-цервікальна недостатність	10 (10,98 %)	2 (3,5 %)
Обтяжений акушерський анамнез	68 (74,72 %)*	29 (50,87 %)
Перинатальні втрати в анамнезі	17 (18,68 %)*	2 (3,5 %)
Ускладнення пологів		
Дистрес плоду, що загрожує життю	16 (17,58 %)	5 (8,77 %)
Патологія прикріплення плаценти і пуповини	28 (30,77 %)*	4 (7,02 %)
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	36 (39,56 %)	23 (40,35 %)
Маткова кровотеча	10 (10,99 %)	3 (5,26 %)

Примітка: * – вірогідна відмінність у порівнянні з контролем, p<0,05.

Таким чином, статистично значимими факторами ризику щодо народження дітей з клінічними ознаками перинатальної патології, в комплексі яких порушення функціонального стану кишечника, є:

1) Соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез матері:

- Захворювання ендокринної системи (КСШ 2,54, 95 % ДІ 1,20-5,35, p= 0,0143);
- Захворювання сечовидільної системи (КСШ 2,00, 95 % ДІ 1,02-3,94, p=0,0451);
- Хронічна гінекологічна патологія (КСШ 2,07, 95 % ДІ 1,04-4,09, p=0,0372);

- Контамінація умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ) (КСШ 5,17, 95 % ДІ 2,45-10,92, $p < 0,0001$);
- Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез матері (КСШ 2,85, 95 % ДІ 1,41-5,76, $p = 0,0034$
- Перинатальні втрати в анамнезі (КСШ 6,32, 95 % ДІ 1,40-28,49, $p = 0,0165$);
- 2) Особливості перебігу вагітності та пологів:
 - Гестози (КСШ 3,22, 95 % ДІ 1,23-8,43, $p = 0,0173$);
 - Патологія прикріплення плаценти і пуповини КСШ 5,89, 95 % ДІ 1,94-17,86, $p = 0,0017$);
 - Пологи шляхом операції кесарева розтину (КСШ 0,48, 95 % ДІ 0,25-0,96, $p = 0,0371$).

Обтяжений фон екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології матері має суттєвий вплив на ризик формування важкої перинатальної патології у ПНД, у тому числі, порушення функцій системи травлення.

Аналізуючи перебіг нозологічної патології у новонароджених слід відмітити, що у 43 дітей (47,25 %) І дослідної групи спостерігались клінічні прояви важких дихальних розладів (ДР), у 27 дітей (29,67 %) – помірні ДР та у 21 дитини (23,07 %) відмічались ДР легкого ступеню. Асфіксію помірного та важкого ступеня було діагностовано у 25 випадках (27,47 %). У 2 випадках (2,20 %) у дітей були виявлені ознаки діабетичної фетопатії, антенатальне ураження плоду діагностовано у 13 дітей (14,29 %).

Неврологічна симптоматика була представлена гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи (ГНУ ЦНС) у 80 випадках (87,91 %), при цьому у 64 дітей (70,33 %) спостерігався синдром пригнічення; у 2 випадках (2,20 %) судомний синдром. У 45 дітей даної групи (49,45 %) при проведенні нейросонографії (НСГ) було виявлено ознаки субependимального крововиливу (СЕК) I-II ст., у 8 новонароджених (8,79 %) були ознаки внутрішньошлуночкового крововиливу (ВШК) III-IV ст., у 6 дітей (6,59 %) – ознаки гідроцефального синдрому. У 9 новонароджених (9,86 %) виявлені клінічні ознаки набряку мозку, у 2 дітей було встановлено мозкову кому (2,20 %). Усі діти мали ознаки морфо-функціональної незрілості. У 6 новонароджених (6,59 %) було лабораторно підтверджено неонатальну гіпоглікемію. У 42 дітей (46,15 %) спостерігалися клінічні прояви синдрому поліорганної недостатності (СПОН), з них у 29 дітей (31,87 %) відмічалось ураження серцево-судинної системи, геморагічний синдром – у 11 дітей (12,09 %), анемічний синдром – у 12 дітей (13,19 %). У 84 випадках у новонароджених була загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування (92,30 %). 29 дітей (31,85 %) народилося від багатоплідної вагітності.

Групу порівняння (II група) склали 57 умовно здорових ПНД дітей з ГВ при народженні 35 (0/7) – 36 (6/7) тижнів. Усі діти мали задовільний стан при народженні та сприятливий перебіг раннього неонатального періоду.

У 81 (89,01 %) випадках у новонароджених, поряд з іншою клінічною симптоматикою, у дітей I групи було виявлено суттєве зниження толерантності до їжі. Клінічними ознаками порушень ентерального

засвоєння їжі були: зригування і стаз у 64 випадках (70,33 %); парез кишечника із затримкою відходження меконію та перехідних випорожнень у 57 випадках (62,64 %); метеоризм – у 43 випадках (47,25 %). Загалом у 42 новонароджених (46,16 %), які мали важкі форми перинатальної патології, спостерігалися стійкі та тривалі прояви дисфункції травної системи, що розцінювалося як один з проявів синдрому поліорганної недостатності (СПОН).

У ході дослідження у новонароджених були вивчені деякі фекальні біомаркери, які підтверджували порушення функціонального стану кишечника при перинатальній патології. У тому числі, досліджено рівень ФК, який є гетерокмплесним кальцій- та цинкзв'язуючим білком, належить до сімейства білків S100, володіє бактерицидною, фунгіцидною дією, має імуномодулюючі властивості, виконує певні регуляторні функції при запальних реакціях [7-9]. Білок міститься у цитозолі нейтрофілів, макрофагів, моноцитів, епітеліоцитів. ФК вивільняється з активованих нейтрофілів при пошкодженні та потрапляє в фекальні маси, відображаючи трансепітеліальну міграцію гранулоцитів до просвіту кишки, є маркером інтестинального запалення, дозволяючи диференціювати функціональні та запальні захворювання кишечника [2, 9, 10]. ФК міститься в рідинах організму в концентраціях, пропорційних ступеню запалення, що дозволяє використовувати його у якості біомаркеру кишкового запалення [11, 12]. Сам ФК безпосередньо не пошкоджує тканини [13]. За даними літератури, трансепітеліальна міграція, накопичення та активація гранулоцитів, розташованих у кишковій стінці, вивільняє запальні білки у просвіт ШКТ, що призводить до збільшення концентрації ФК [14] та є ознакою запальної патології кишечника [15].

Підвищення рівня альбуміну, згідно даних літератури, є одним з визначальних факторів дисфункції кишечника. Показник свідчить про порушення процесів пристінкового всмоктування та є показником підвищеної проникливості кишкової стінки що, у свою чергу, призводить до транслокації з просвіту кишечника в кровотік умовно-патогенної мікрофлори та ендотоксинів [2,16,17]. Результати досліджень свідчать, що порушення цілісності кишкового бар'єру внаслідок запалення призводить до запальної ексудації насиченої білками рідини через змінений епітелій, та як наслідок, до витоку і втрати білка [2,18].

Значущим фактором при дослідженні функціонального стану кишечника є показник PMN-еластази, яка є сериною протеазою (29,5 кДа), що вивільняється з азурофільних гранулах нейтрофілів внаслідок їх активації як медіатор запалення, відображаючи активність захворювання [13,19]. Протеаза секретується в активній формі з гранулоцитів, регулюючи запальні та імунні реакції, діє разом з активними формами кисню, сприяючи розпад мікроорганізмів, поглинутих лізосомами [20]. При запаленні певна кількість білків, які продукуються нейтрофілами, виділяється у просвіт кишечника [19]. PMN-еластаза вважається ефективною у знищенні патогенів, проте вона не здатна відрізнити клітини господаря від бактеріальних мішеней [21],

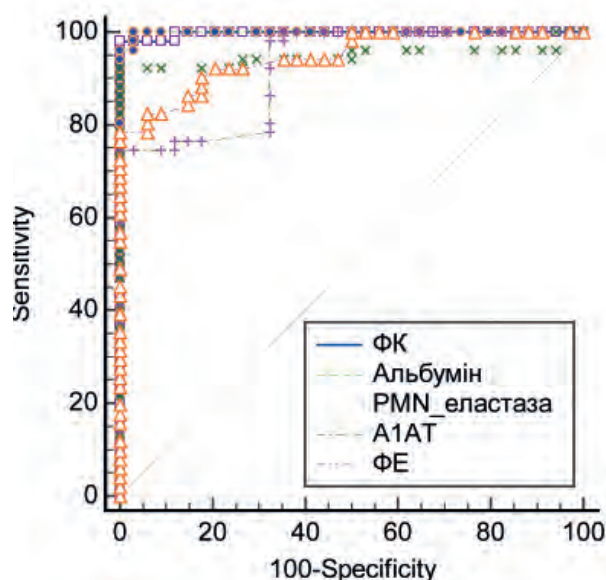
тому надмірне її вивільнення із гранулоцитів призводить до значного пошкодження епітелію кишечника в місці запалення [2,22].

Визначення показника А1АТ є також рекомендованим при дослідженні ентеральної дисфункції у дітей. А1АТ є первинним інгібітором серинових протеаз, білком гострої фази, який забезпечує 90 % антиеластазної активності, секретується під час запалення, знижуючи протеолітичну активність PMN-еластази у місці запалення. Це основна антипротеаза, що нейтралізує надлишок протеаз, пригнічує хемотаксис і адгезію нейтрофілів, інгібує вивільнення прозапальних цитокінів з активованих гранулоцитів, поглинає активні форми кисню, виконуючи важливу роль в протизапальній відповіді [2,13,21,23]. Синтезується А1АТ переважно в ендоплазматичному ретикулумі печінки, поліморфноядерними нейтрофілами, альвеолярними макрофагами, моноцитами, ентероцитами та клітинами Панета. Білок добре проникає в тканини, повертається разом зі зв'язаною протеазою у кров'яне русло, де піддається дії інших інгібіторів та ретикулоендотеліальної системи, виконуючи таким чином транспортну функцію [2,17,23]. Зростання його рівня

призводить до пригнічення активності протеолітичних ферментів [17,24].

Однією з основних причин ентеральної дисфункції в період новонародженості, зокрема розвитку синдромів мальдигестії та мальабсорбції є екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ), коли відмічається зменшення кількості та/або активності панкреатичних ферментів до рівня, який є недостатнім для підтримання нормального процесу травлення [2,25]. ФЕ вважається специфічною для підшлункової залози сериною ендопептидазою, яка перетравлює пептиди на аланін, гліцин і залишки серину, а також каталізує гідроліз природного еластину [2,26]. ФЕ мінімально розкладається під час проходження через шлунково-кишковий тракт і хімічно стабільна у фекаліях [2,27].

З урахуванням вище зазначеного щодо важливості вказаних критеріїв при дослідженні ентеральної дисфункції, нами вивчено можливості використання їх у новонароджених дітей, враховуючи показники чутливості та специфічності. Отримані дані ROC-кривих вищенаведених показників, з урахуванням отриманої чутливості та специфічності у ПНД груп спостереження наведено на діаграмі 1 та таблиці 2.



Діаграма 1. Сумарний аналіз ROC-кривих лабораторних показників у новонароджених груп спостереження

Таблиця 2

Аналіз ROC- кривих лабораторних показників у новонароджених груп спостереження

Показник	AUC	Станд. похибка	p	95 % ДІ	ЧТ, %	СП, %
ФК	0,998	0,00256	<0,0001	0,953-1,000	98,04	100,00
Альбумін	0,999	0,00141	<0,0001	0,955-1,000	100,00	97,06
PMN-еластаза	0,948	0,0279	<0,0001	0,877-0,984	92,16	100,00
А1АТ	0,922	0,0273	<0,0001	0,844-0,969	74,51	100,00
ФЕ-1	0,947	0,0213	<0,0001	0,876-0,984	78,43	100,00

Узагальнюючи отримані результати аналізу ROC-кривих у новонароджених груп порівняння можна зазначити, що дані показники є високочутливими та специфічними щодо виявлення порушень функціонального

стану кишечника для встановлення зв'язку між ними та розвитком інтолерантності до ентерального харчування.

Зокрема, рівень ФК у групі умовно-здорових дітей (II група дослідження) за нашими даними склав

43,85±2,209 мкг/г, у ПНД з перинатальною патологією (I група) – 384,22±22,778 мкг/г ($p < 0,0001$), що свідчить про наявність у кишково-слизовій оболонці запалення. Аналіз рівнів альбуміну у копрофільтраті продемонстрував підвищений рівень у I групі ($p < 0,0001$) порівняно з контролем: у новонароджених II групи 7,99±0,558 мкг/г, у дітей I групи – 49,07±2,473 мкг/г ($p < 0,0001$). Рівень PMN-еластази у дітей II групи склав 58,58±0,480 нг/г, у дітей I групи – 85,57±2,427 нг/л ($p < 0,0001$). Аналіз рівнів АІАТ у ПНД груп дослідження продемонстрував, що вищі значення спостерігались у дітей I групи, які перенесли перинатальну патологію. А саме, якщо рівень АІАТ у новонароджених II групи склав 196,80±10,196 мкг/г, у дітей I групи – 464,61±24,502 мкг/г ($p < 0,0001$). Аналіз рівнів ФЕ у новонароджених продемонстрував, що у дітей I групи показник був достовірно нижчим порівняно з контролем. Рівень ФЕ-1 у II групі склав 207,50±7,434 мкг/г, у I групі – 106,04±5,895 мкг/г ($p < 0,0001$).

Таким чином, результати клініко-лабораторних досліджень дозволили певним чином пояснити деякі механізми порушень функціонального стану кишечника, що обумовлює розвиток харчової інтолерантності при перинатальній патології у ПНД. Вплив несприятливих факторів під час антенатального розвитку, пологів та в ранньому неонатальному періоді на тлі гіпоксії та морфо-функціональної незрілості організму призводять до непереносимості ентерального харчування. Підвищення проникності слизової оболонки кишечника при порушенні його цілісності внаслідок місцевого запалення сприяє транслокації патогенних та

умовно-патогенних мікроорганізмів до кров'яного руслу. Місцеве запалення за наявності ендокринної недостатності підшлункової залози спричиняє порушення процесів пристінкового всмокування. Використання специфічних, чутливих та малоінвазивних показників копрофільтрату, поряд з традиційними клінічними ознаками, надасть змогу своєчасно прогнозувати дисфункцію кишечника та розвиток харчової інтолерантності у новонароджених дітей.

Висновки

1. В основі порушень системи травлення у передчасно народжених дітей за умов гіпоксії полягає реалізація поєданого несприятливого впливу екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології у матері, що спричиняє розвиток перинатальної патології.

2. Визначення критеріїв харчової інтолерантності у передчасно народжених дітей при порушенні функціонального стану травної системи надасть змогу підвищити ефективність діагностичних заходів у постнатальному періоді.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є подальше поглиблене вивчення критеріїв харчової інтолерантності з метою підвищення ефективності рекомендацій щодо ентерального харчування передчасно народжених дітей.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література:

- Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4)
- Годованець ЮД, Дроник ТА. Клініко-параклінічні особливості та патофізіологічні механізми порушень системи травлення у недоношених новонароджених дітей при перинатальній патології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2023;13(3):36-43. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.3.49.2023.5>
- Яблонь ОС, Саврун ТІ, Назарчук НМ, Сергета ДП, Холод ЛП, Дзема ІО. Особливості перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з масою тіла < 1500 г залежно від стану плаценти. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020;10(2):37-44. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.4>
- 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*. 2021;8:687056. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.687056>
- Абатуров ОС, Бабич ВЛ. Взаємозв'язок між рівнем експресії мікро-РНК та особливостями клінічного перебігу функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей. *Запорізький медичний вісник*. 2019;21(5):638-44. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179434>
- 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: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0549>
- 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: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000003046>
- 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*. 2015;10(3): e0119574. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119574>
- Pizzorno JE, Murray MT. *Textbook of Natural Medicine*. 5th ed. Churchill Livingstone; 2020. Chapter 28, Biomarkers for Stool Analysis; p.227-35.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-43044-9.00028-5>
- 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*. 2021;17(1):132. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00636-0>
- Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(5):307-20. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1619159>

13. Lisowska-Myjak B, Skarzynska E, Jakimiuk A. Links Between Vitamin D-Binding Protein, Alpha-1 Antitrypsin and Neutrophil Proteins in Meconium. *Cell Physiol Biochem*. 2023;57(1):15-22. DOI: <https://doi.org/10.33594/000000604>
14. Paysal J, Oris C, Troin U, Limeri PN, Allard J, Tadrent M, et al. Influence of Perinatal Factors on Blood Tryptase and Fecal Calprotectin Levels in Newborns. *Children*. 2023;10(2):345. DOI: <https://doi.org/10.3390/children10020345>
15. Lee YM, Min CY, Choi YJ, Jeong SJ. Delivery and feeding mode affects fecal calprotectin levels in infants <7months old. *Early Hum Dev*. 2017;108:45-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.03.014>
16. Vidova V, Benesova E, Klanova J, Thon V, Spacil Z. Simultaneous quantitative profiling of clinically relevant immune markers in neonatal stool swabs to reveal inflammation. *Sci Rep*. 2021;11(1):10222. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89384-0>
17. Знаменська ТК, Годованець ОС, Шеманська НІ. Особливості клінічної симптоматики та діагностики порушень функціонального стану кишечника у передчасно народжених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014;4(1):28-33.
18. Wyllie R, Hyams JS, Kay M. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Elsevier; 2021. 1218p. Brownell JN, Piccoli DA. Protein-Losing Enteropathy; p.350-5.e2.
19. 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: <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000187980.08686.18>
20. Korkmaz B, Horwitz 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: <https://doi.org/10.1124/pr.110.002733>
21. Barry R, Ruano-Gallego D, Radhakrishnan ST, Lovell S, Yu L, Kotik O, et al. Faecal neutrophil elastase-antiprotease balance reflects colitis severity. *Mucosal Immunol*. 2020;13(2):322-33. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0235-4>
22. Степанов ЮМ, Псарьова ІВ. Роль біомаркерів у діагностиці хронічних запальних захворювань кишечника. *Гастроентерологія*. 2017;51(1):56-63. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.1.2017.97872>
23. 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: <https://doi.org/10.1093/ibd/izx011>
24. 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: <https://doi.org/10.1111/apa.14981>
25. Wiczorek-Filipiak M, Drzymala-Czyz S, Szczepanik M, Miskiewicz-Chotnicka A, Wenska-Chyzy 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: <https://doi.org/10.34763/devperiodmed.20182202.123127>
26. Wali PD, Loveridge-Lenza B, He Z, Horvath K. Comparison of Fecal Elastase-1 and Pancreatic Function Testing in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(2):277-80. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31820b0227>
27. Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase *Frontline Gastroenterology*. 2021;12(1):67-73. DOI: <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101171>

DIGESTIVE DISORDERS IN PRETERM INFANTS WITH PERINATAL PATHOLOGY: RISK FACTORS, SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF LABORATORY PARAMETERS

T. A. Dronyk

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

Summary.

According to the WHO, 9 to 16 % of babies are born preterm each year. One of the leading causes of neonatal morbidity and mortality, preterm birth is associated with short- and long-term consequences for physical and neuropsychological development, as well as early onset of chronic diseases. Developmental immaturity affects organ systems and causes damage during the perinatal and neonatal periods.

Intestinal inflammation, which represents increased activity of intestinal neutrophils and protein loss, is accompanied by high levels of intestinal inflammatory markers and is an important factor in childhood stunting. The immaturity of the intestine and the associated increased risk of morbidity and food intolerance in premature infants make the choice of appropriate enteral nutrition extremely important.

Aim of the study. To analyze the risk factors for disorders of the functional state of the intestine in perinatal pathology, as well as the results of clinical and laboratory studies in premature infants, to determine the sensitivity and specificity of indicators in order to use them in practical medicine.

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. Inclusion criteria: neonates with gestational age of 25-36 (6/7) weeks, body weight between 500 and 2500 g, informed parental consent to participate in the clinical trial. Exclusion criteria: gestational age < 25 weeks and ≥ 37 weeks, body weight < 500 g and ≥ 2500 g, congenital malformations and septic conditions, lack of informed parental consent to participate in the clinical trial.

The study of the coprofiltrate in children of the observation groups, in particular, the determination of the levels of α -1-antitrypsin, PMN-elastase, albumin, fecal calprotectin and fecal elastase-1 was performed by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the German-Ukrainian laboratory «BUKINMED» (Chernivtsi, Ukraine) using reagents of Immundiagnostic AG (Germany).

The study was 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's Declaration of Helsinki for the Ethical Principles of Scientific Medical 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). The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Bukovinian State Medical University (Protocol No. 2 dated February 9, 2015).

Statistical processing of the obtained data was performed using the software package «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, version 10), MedCalc software (version 16.1), with calculation of the odds ratio of the coefficient of excess (Chi-squared), odds ratio (OR), 95 %

confidence interval (CI), statistically significant differences between the study groups were considered at a value of $p < 0.005$. Receiver operating characteristic (ROC) curves, area under ROC (AUROC), sensitivity (SN), and specificity (SP) were analyzed using MedCalc software (version 16.1).

The dissertation was carried out within the framework of researches of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University on the topic: «Improvement of the areas of prognosis, diagnosis and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of the schemes of catamnestic observation and rehabilitation» (State registration number 0115U002768, term of execution 2015-2019) and «Chronobiological and adaptive aspects and features of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups» (State registration number 0122U002245, term of execution 2020-2024).

Results of the study. The burdened background of extragenital and obstetric and gynecological maternal pathology has a significant impact on the risk of severe perinatal pathology in premature infants. A number of factors affect the functional state of the intestine, which in connection with the development of perinatal pathology leads to food intolerance. Increased permeability of the intestinal mucosa and violation of its integrity due to local inflammation cause the translocation of pathogenic and opportunistic microflora into the bloodstream. The presence of a local inflammatory process and exocrine insufficiency of the pancreas provokes a disruption of parietal absorption processes. The use of specific, sensitive and minimally invasive indicators will allow timely prediction of intestinal dysfunction and development of food intolerance in newborns with perinatal pathology.

Conclusions.

1. The causes of digestive system disorders in preterm infants under hypoxia is the combined adverse effect of extragenital and obstetric-gynaecological pathology in the mother, which leads to the development of perinatal pathology.
2. Determination of the criteria for food intolerance in preterm infants with disorders of the functional state of the digestive system will increase the effectiveness of diagnostic measures in the postnatal period.

Key words: newborn; digestive system; food intolerance; risk factors; laboratory diagnostics.

Контактна інформація:

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

e-mail: 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>

Contact Information:

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

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

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



Надійшло до редакції 11.07.2024 р.
Підписано до друку 20.09.2024 р.