

УДК: 616.37-008.6-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.4

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ МАРКЕРІВ
ДИСФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
У КРИТИЧНО ХВОРИХ ДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙА. Г. Бабінцева¹, О. В. Курик²Буковинський державний медичний університет¹
КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр»²
(м. Чернівці, Україна)**Резюме**

Дані сучасної наукової літератури та результати клінічних досліджень свідчать, що стрес-індуковані порушення функціонування травної системи у новонароджених дітей асоційовані з незрілістю процесів травлення та всмоктування, а також моторики шлунково-кишкового тракту. Гіпоксичне пошкодження організму супроводжується не лише дисфункцією кишечника, але й призводить до залучення у патологічний процес інших органів травлення, таких як гепатобіліарна система та підшлункова залоза.

Мета дослідження – вивчити діагностичну цінність сироваткових маркерів дисфункції підшлункової залози у критично хворих доношених новонароджених дітей.

Матеріал та методи дослідження. У ході роботи проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 66 доношених новонароджених дітей, з яких 35 пацієнтів мали прояви перинатальної патології важкого ступеня та склали основну групу обстеження (I група), а 31 здорова дитина склали контрольну групу (II група). У пуповинній крові новонароджених дітей визначали активність амілази, ліпази, трипсину, лейцинамінопептидази та рівень інсуліну в умовах Німецько-української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці, Україна, м. Котбус, Німеччина).

Дослідження виконане з дотриманням Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету.

Для статистичного аналізу результатів використано ліцензовані програми Statistica (StatSoft Inc., Version 7) та MedCalc Software Ltd (Version 22.021).

Робота виконана в межах комплексних НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету на теми «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (номер державної реєстрації 0115U002768, термін виконання 01.01.2015-31.12.2019 рр.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0122U002245, термін виконання 01.01.2022-31.12.2026 рр.).

Результати дослідження. Отримані результати засвідчили статистично значимо вищу активність амілази, ліпази та трипсину, а також рівня інсуліну у пуповинній крові доношених новонароджених з важкою перинатальною патологією, порівняно зі здоровими дітьми. Так, активність амілази у дітей основної групи склала $0,39 \pm 0,03$ мкмоль/л*с, у дітей групи контролю – $0,14 \pm 0,01$ мкмоль/л*с, $p < 0,0001$; активність ліпази – відповідно $0,35 \pm 0,01$ та $0,32 \pm 0,01$, $p = 0,01$; активність трипсину – відповідно $574,7 \pm 23,1$ та $400,8 \pm 19,4$ мкг/л, $p = 0,0001$; рівень інсуліну – відповідно $12,85 \pm 1,33$ та $2,74 \pm 0,2$ мкОд/мл, $p < 0,0001$. Активність лейцин амінопептидази достовірно не відрізнялася між групами обстеження.

Найбільш значущими діагностичними тестами щодо встановлення порушень функціонального стану підшлункової залози у доношених дітей з важкою перинатальною патологією є підвищення рівня інсуліну при пороговому значенні показника $> 4,7$ мкОд/мл (AUROC 0,9 (ДІ 0,802; 0,96), $p < 0,0001$, ЧТ 82,86 %, СП 96,77 %); підвищення активності амілази при пороговому значенні показника $> 0,24$ мкмоль/л*с (AUROC 0,895 (ДІ 0,795; 0,957), $p < 0,0001$, ЧТ 74,29 %, СП 96,77 %); підвищення активності трипсину при пороговому значенні показника > 486 мкг/л (AUROC 0,762 (ДІ 0,641; 0,858), $p < 0,0001$, ЧТ 62,86 %, СП 83,87 %); підвищення активності ліпази при пороговому значенні показника $> 0,35$ мкмоль/л*с (AUROC 0,676 (ДІ 0,549; 0,786), $p = 0,0084$, ЧТ 45,71 %, СП 87,1 %).

Висновок. У пуповинній крові доношених новонароджених з важкою перинатальною патологією, порівняно зі здоровими дітьми, встановлено статистично значимо вищі активності амілази, ліпази та трипсину, а також рівень інсуліну. Це може свідчити про стрес-індуковану надмірну активацію функцій підшлункової залози внаслідок патологічного гіпоксичного пошкодження, яке ініційоване у період внутрішньоутробного розвитку.

Ключові слова: новонароджений; перинатальна патологія; підшлункова залоза; амілаза; ліпаза; трипсин; лейцинамінопептидаза; інсулін.

Вступ

Дані сучасної наукової літератури та результати клінічних досліджень свідчать, що стрес-індуковані порушення функціонування травної системи у новонароджених дітей асоційовані з незрілістю процесів травлення та всмоктування, а також моторики шлунково-кишкового тракту [1-3]. Це може бути критичною проблемою для

задоволення адекватних потреб у харчуванні пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), а у подальшому призвести до недостатньо активного позаутробного росту та інших поліорганичних ускладнень. Анатомічна незрілість травної системи та її функцій також негативно впливає на моделі кишкової колонізації, зумовлюючи розвиток аномального мікробіому. Це,

у свою чергу, ще більше сприяє зміні функціонального, імунного та нервового розвитку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), провокуючи підвищення ризику ускладнень від харчової непереносимості до некротичного ентероколіту. Додатковими позаутробними стресовими факторами для новонароджених з перинатальною патологією є штучне вигодовування, застосування медикаментозної терапії та втручань для стабілізації стану, включаючи антимікробну терапію та ентеральну дотацію деяких медикаментів, приєднання внутрішньолікарняної мікрофлори тощо [2; 4-7].

Суттєву роль у формуванні гомеостазу новонародженої дитини відіграє сталість вісі «кишечник-мозок», яка являє собою багатокомпонентний двохнаправлений зв'язок між кишечником і мозком. Даний зв'язок під час раннього розвитку включає механізми як «зверху вниз», так і «знизу вгору» – сигнали від мозку модулюють функції ШКТ, а молекули, отримані з ШКТ, впливають на мозкові процеси різними шляхами. Встановлено, що взаємодія між ранніми порушеннями мікробиоти та віссю «кишечник-мозок» може закласти основу для зміненого нейророзвитку, який часто спостерігається у передчасно народжених дітей, що страждають на некротичний ентероколіт [5; 8].

Гіпоксичне пошкодження організму супроводжується не лише дисфункцією кишечника, але й призводить до залучення у патологічний процес інших органів травлення, таких як гепатобіліарна система та підшлункова залоза (ПЗ). Більшість спеціалістів розглядають функціонування даних органів як єдину дигестивну гастрогастропанкреатодуоденальну систему, центральною ланкою якої вважають ПЗ [3; 9-12]. Каскад патогенетичних механізмів при харчовій інтолерантності на фоні гіпоксичного пошкодження організму ініціює дестабілізацію функціонального стану ПЗ. Це супроводжується механічним пошкодженням і набряком слизової оболонки протоків, цитотоксичною дією на ацинарні клітини, порушенням відтоку панкреатичного соку, рефлюксом жовчі в протоки залози, тощо [5; 13; 14].

Слід зазначити, що результати досліджень як референтних значень ферментів ПЗ у новонароджених дітей у різні часові проміжки постнатального життя, так і особливостей зміни їх активності у дітей груп ризику (передчасно народжених, з проявами асфіксії при народженні, вродженими вадами розвитку, інфекційними процесами, тощо) є не чисельними та різноспрямованими. Даний факт ускладнює процес інтерпретації додаткових методів обстеження новонароджених дітей, а розуміння патофізіологічних ланок розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН), у тому числі, дисфункції травної системи, потребує поглибленого вивчення [15; 16].

Мета дослідження – вивчити діагностичну цінність сироваткових маркерів дисфункції ПЗ у критично хворих доношених новонароджених дітей.

Матеріал та методи дослідження

У ході роботи проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 66 доношених новонароджених дітей, з яких 35 пацієнтів мали прояви перинатальної патології важкого ступеня та склали основну

групу обстеження (I група), а 31 здорова дитина складала контрольну групу (II група).

Критерії включення: гестаційний вік більше повних 37 тижнів; клініко-параклінічні прояви перинатальної патології важкого ступеня впродовж раннього неонатального періоду; згода батьків щодо участі дитини у дослідженні. Критерії виключення: гестаційний вік менше повних 37 тижнів; вроджені вади розвитку; мала маса тіла (розмір) при народженні; прояви інфекційних процесів.

Клінічне обстеження пацієнтів та біохімічні дослідження крові проводилися на базі клінічної лабораторії КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2» Чернівецької міської ради, Німецько-української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці). Для оцінки ступеня тяжкості патологічного перебігу раннього неонатального періоду була використана неонатальна шкала терапевтичних втручань – Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS). Біохімічні маркери дисфункції ПЗ визначали у пуповинній крові новонароджених дітей.

Дослідження виконане з дотриманням Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету. Обстеження дітей проведено за умов наявності інформаційної згоди батьків після відповідного роз'яснення мети, завдань, методів та обсягу лабораторних й інструментальних методів дослідження.

Для статистичного аналізу результатів використано ліцензовані програми Statistica (StatSoft Inc., Version 7) та MedCalc Software Ltd (Version 22.021). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка $> 0,05$ при кількості досліджень ≥ 30) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t -критерію Стьюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Для вивчення діагностичної цінності маркерів ентеральної дисфункції проведено аналіз операційної характеристичної кривої (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC) з розрахунком наступних показників: порогового значення показника (cut-off level), площі під ROC-кривою (Area Under the curve of the Receiver Operating Characteristic, AUROC), 95 % ДІ, ступеня достовірності. Інтервал AUROC за якістю моделі поділяли на: 0,9-1 – відмінний; 0,8-0,9 – дуже добрий; 0,7-0,8 – добрий; 0,6-0,7 – середній; 0,5-0,6 – незадовільний. Аналіз операційних характеристик діагностичних тестів також включав розрахунок чутливості (ЧТ) та специфічності (СП).

Робота виконана в межах комплексних НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету на теми «Удосконалення напрямків прогнозування, діа-

гностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катмнестичного спостереження та реабілітації» (номер державної реєстрації 0115U002768, термін виконання 01.01.2015-31.12.2019 рр.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0122U002245, термін виконання 01.01.2022-31.12.2026 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення

Статистичний аналіз показав, що групи обстеження були репрезентативними за гестаційним віком та антропометричними показниками при народженні, а також гендерною ознакою. Середня маса тіла у дітей основної групи склала $3304,87 \pm 154,1$ г, групи контролю – $3316,6 \pm 140,9$ г ($p > 0,05$), довжина тіла – відповідно $52,1 \pm 2,17$ та $52,8 \pm 2,17$ см ($p > 0,05$). В обох групах обстеження превалювали хлопчики – у 74,2 % випадків у I групі та 74,1 % випадків у II групі ($p > 0,05$).

Результати комплексного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження дітей основної групи надали змогу встановити наступну структуру основної та супутньої патології впродовж першого тижня життя: асфіксія важкого ступеня (14,2 %), асфіксія помірного ступеня (22,9 %), синдром аспірації мезо-

нію (20,0 %), синдром дихальних розладів (51,4 %), гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС (42,8 %). Період раннього неонатального періоду був ускладнений дихальними розладами важкого ступеню у 74,3 % випадків та помірного ступеня – у 25,7 % випадків, проявами недостатності кровообігу – у 68,6 % випадків, гіпоглікемічного синдрому – у 22,8 % випадків, судомного синдрому – у 14,2 % випадків, геморагічного синдрому – у 5,7 % випадків. Діти даної групи отримували комплексне лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, яке включало забезпечення охоронного режиму, проведення адекватної вентиляційної підтримки, інфузійної терапії, антибіотикотерапії, стабілізації гемодинаміки тощо. Середнє значення неонатальної шкали терапевтичних втручань NTISS у дітей даної групи склала $23,0 \pm 1,2$ бали.

Стан доношених новонароджених групи контролю обстеження був задовільним у періоді ранньої постнатальної адаптації, діти знаходилися у палатах сумісного перебування з матерями та отримували виключно грудне молоко.

Результати додаткових методів обстеження встановили певні особливості рівня сироваткових маркерів, які характеризують стан ПЗ, у неонатальних пацієнтів з важкою перинатальною патологією, порівняно зі здоровими доношеними дітьми (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень сироваткових маркерів дисфункції ПЗ у дітей груп обстеження ($M \pm m$)

Показник	Основна група	Група контролю	p
Амілаза, мкмоль/л*с	$0,39 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,01$	$< 0,0001$
Ліпаза, мкмоль/л*с	$0,35 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01$	0,01
Трипсин, мкг/л	$574,7 \pm 23,1$	$400,8 \pm 19,4$	0,0001
Лейцинамінотрипсидаза, Од/л	$43,07 \pm 1,69$	$43,58 \pm 1,96$	$> 0,05$
Інсулін, мкОд/мл	$12,85 \pm 1,33$	$2,74 \pm 0,2$	$< 0,0001$

Необхідно зауважити, що у критично хворих новонароджених дітей відмічено статистично значимо вища активність у сироватці пуповинної крові таких ферментів ПЗ, як амілаза, ліпаза та трипсин, порівняно зі здоровими доношеними дітьми. Це може бути пов'язано зі стрес-індукованою активацією функції ПЗ ще в умовах внутрішньоутробного розвитку плода як відповідь на патологічні зміни внутрішньоутробного гомеостазу, які у подальшому реалізуються проявами важкої перинатальної патології з розвитком СПОН.

Основна функція ферментів ПЗ полягає у розщепленні біологічних субстратів. Так, амілаза слини та ПЗ приймають участь у розщепленні складних вуглеводів до олігосахаридів з подальшим абсорбційним гідролізом до моносахаридів за участю лактази, сахарази, мальтази, ізомальтази та глюкоамілази на межі епітеліальної щітки ентероцитів. Діти, які отримують зондове харчування, опиняються в ситуації уникнення ініціації перетравлення вуглеводів за участю амілази слини. Крім того, секреція панкреатичної амілази обмежена і досягає рівня дорослої людини приблизно до 2 років [5; 10; 17].

Ліпази гідролізують довголанцюгові тригліцериди на моногліцериди та вільні жирні кислоти, які всмоктуються в епітелій тонкої кишки. Активність ліпази

стимулюється під дією коліпази, яка з'єднується з ліпазою на крапельках жиру. Коліпаза утворюється з проколіпази внаслідок активації трипсином. Різні джерела ліпази включають клітини язика, шлунку, ПЗ та епітелію. Саме панкреатична ліпаза є однією з найважливіших із цих ліпаз. Недостатність панкреатичної ліпази більш поширена у передчасно народжених немовлят, а дорослі рівні часто досягаються до 6 місяців після народження [5; 10; 13; 18; 19].

ПЗ виробляє зимогени – такі ферменти як трипсиноген, хімотрипсиноген і карбоксипептидаза, які вимагають активації ентерокиназою. Остання виробляється епітеліальними клітинами верхнього відділу кишечника. Ці ферменти розщеплюють великі білкові молекули на олігопептиди, дипептиди та окремі амінокислоти у просвіту кишківника з подальшим їх пристінковим всмоктуванням в епітеліальних клітинах тонкої кишки. Трипсин має також естеразну активність – гідролізує складні ефіри [5; 10].

Основними факторами регуляції екзокринної функції ПЗ (синтезу панкреатичного секрету) є ентеральні гормони: холецистокінін та секретин, що синтезуються клітинами слизової оболонки тонкої кишки. Регуляція активності ПЗ має зворотній зв'язок: підвищений рівень холецистокініну та секретину стимулює синтез

панкреатичного соку, зниження їх концентрації – інгібує функціональну активність ПЗ [5; 10; 13].

Слід відмітити, що у новонароджених дітей підвищення активності протеолітичних ферментів в сироватці крові може бути зумовлена гіпоксією, декомпенсованим катаболізмом білків, підвищеним розпадом еритроцитів, лейкоцитів, підвищеною інтенсивністю гліколізу в перші дні життя. Підвищення протеолітичної активності призводить до порушення адаптаційного періоду у новонароджених, що маніфестує синдромом дихальних розладів, ранньою жовтяницею, симптомами збудження або пригнічення центральної нервової системи, вегето-вісцеральними дисфункціями та, відповідно, потребує лікування з перших днів життя [6; 14; 20; 21].

Результати наукової роботи встановили відсутність статистично значимої різниці активності лейцинамінопептидази (ЛАП) у дітей груп обстеження. ЛАП – гетерогенний фермент, який специфічно впливає на N-кінцеві амінокислотні залишки білків. ЛАП лише одна з декількох внутрішньоклітинних амінопептидаз, на яку особливо багаті жовчовивідна система, підшлункова залоза й слизова тонкої кишки. Окремі ізоензими, що розміщуються в ділянці альфа-2-, бета-і гамма-глобулінів, містяться в печінці, плаценті та інших органах. Літературні дані свідчать про достатньо високу діагностичну цінність даного ферменту при панкреатитах, обтураційних жовтяницях, холециститах, раку печінки, інфекційних гепатитах у дорослих пацієнтів [22].

У критично хворих доношених дітей також відмічено статистично значимо вищий рівень інсуліну – біохімічного маркеру, який надає змогу оцінити ступінь відповіді організму на стрес за рахунок активації механізмів перинатального стрес-індукованого гіперінсулінізму [23]. За даними Stanley C. A. та співав. (2023) гіпоксія, яка супроводжує такі стани як порушення плацентарного кровообігу, еритробластоз плоду, асфіксію при народженні, затримку внутрішньоутробного розвитку, тощо, знижує поріг глікози

для вивільнення інсуліну, зменшуючи передачу сигналів через клітинні K-АТФ-канали. Гіпоксичні умови активують звільнення фактору, індукованого гіпоксією (Hypoxia Inducible Factor, HIF), який у свою чергу взаємодіє з системою АМФ-кінази (AMP-kinase, AMPK) та кальцій/кальмодулін протеїнкінази (calcium/calmodulin protein kinase 2, CaMKKβ), контролюючи передачу сигналу від комплексу Гольджі до плазматичної мембрани [24]. Прямий вплив перинатального стресу на рівень інсуліну у новонароджених дітей також підтверджено у роботі Han L. та співав. (2021). Автори показали вищі рівні інсуліну в пуповинній крові немовлят, народжених шляхом вагінальних пологів, ніж у тих, хто народився через кесарів розтин. Причина може полягати в тому, що кесарів розтин і спонтанні вагінальні пологи викликають різні рівні стресу [25].

Нами вивчено діагностичну цінність представлених сироваткових маркерів ентеральної дисфункції щодо виявлення їх патологічних значень за умов наявності проявів важкої перинатальної патології (табл. 2). Враховуючи значення AUROC, найбільш високу (відмінну) дискримінуючу здатність продемонстрував тест з визначенням рівня інсуліну (AUROC 0,9 (ДІ 0,802; 0,96), $p < 0,0001$ при пороговому значення показника $> 4,7$ мкОд/мл). Тест з визначенням активності амілази показав дуже добру дискримінуючу здатність (AUROC 0,895 (ДІ 0,795; 0,957), $p < 0,0001$ при пороговому значення показника $> 0,24$ мкмоль/л*с), тест з визначенням активності трипсину – добру дискримінуючу здатність (AUROC 0,762 (ДІ 0,641; 0,858), $p < 0,0001$ при пороговому значення показника > 486 мкг/л), тест з визначенням активності ліпази – дискримінуючу здатність середнього ступеня (AUROC 0,676 (ДІ 0,549; 0,786), $p = 0,0084$ при пороговому значення показника $> 0,35$ мкмоль/л*с). Тест з визначенням активності ЛАП засвідчив відсутність діагностичної цінності щодо встановлення ентеральної дисфункції у новонароджених з важкою перинатальною патологією (AUROC 0,506 (ДІ 0,38; 0,631), $p > 0,05$).

Таблиця 2

Результати аналізу ROC-кривих та операційні характеристики сироваткових маркерів ентеральної дисфункції у дітей груп спостереження

Показники	Амілаза, мкмоль/л*с	Ліпаза, мкмоль/л*с	Трипсин, мкг/л	ЛАП, Од/л	Інсулін, мкОд/мл
Порогове значення	$> 0,24$	$> 0,35$	> 486	$\leq 41,55$	$> 4,7$
AUROC, M 95 % ДІ	0,895	0,676	0,762	0,506	0,9
	0,795; 0,957	0,549; 0,786	0,641; 0,858	0,38; 0,631	0,802; 0,96
p (AUC)	$< 0,0001$	0,0084	$< 0,0001$	0,9389	$< 0,0001$
ЧТ, %	74,29	45,71	62,86	48,57	82,86
СП, %	96,77	87,1	83,87	61,29	96,77

На рис. 1 зображені графічні криві, які відображають результати ROC-аналізу та порівняння діагностичної цінності показників, що вивчалися. Слід зазначити, що проведений аналіз надав змогу встановити статистично значимо вищу діагностичну цінність тесту з визначенням рівня інсуліну порівняно з тестом з визна-

ченням активності ліпази ($p = 0,0045$) та з тестом з визначенням активності трипсину ($p = 0,0472$), а також статистично значимо вищу діагностичну цінність тесту з визначенням активності амілази порівняно з тестом з визначенням активності ліпази ($p = 0,0036$) та з тестом з визначенням активності трипсину ($p = 0,0344$).

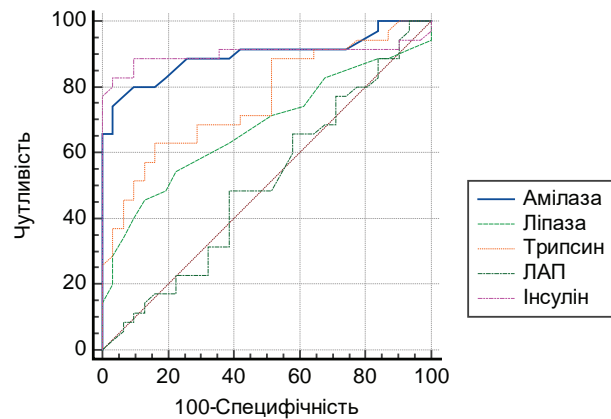


Рис. 1. Порівняння ROC-кривих для сироваткових маркерів ентеральної дисфункції у дітей груп спостереження

Висновки

1. Отримані результати засвідчили статистично значимо вищу активність амілази, ліпази та трипсину, а також рівня інсуліну у пуповинній крові доношених новонароджених з важкою перинатальною патологією, порівняно зі здоровими дітьми. Це може свідчити про стрес-індуковану надмірну активацію функцій підшлункової залози внаслідок патологічного гіпоксичного пошкодження, яке ініційоване у період внутрішньоутробного розвитку.

2. Найбільш значущими діагностичними тестами щодо встановлення порушень функціонального стану підшлункової залози у доношених дітей з важкою перинатальною патологією є:

- підвищення рівня інсуліну при пороговому значенні показника $> 4,7$ мкОд/мл (AUROC 0,9 (ДІ 0,802; 0,96), $p < 0,0001$, ЧТ 82,86 %, СП 96,77 %);
- підвищення активності амілази при пороговому значенні показника $> 0,24$ мкмоль/л*с (AUROC

0,895 (ДІ 00,795; 0,957), $p < 0,0001$, ЧТ 74,29 %, СП 96,77 %);

- підвищення активності трипсину при пороговому значенні показника > 486 мкг/л (AUROC 0,762 (ДІ 0,641; 0,858), $p < 0,0001$, ЧТ 62,86 %, СП 83,87 %);

- підвищення активності ліпази при пороговому значенні показника $> 0,35$ мкмоль/л*с (AUROC 0,676 (ДІ 0,549; 0,786), $p = 0,0084$, ЧТ 45,71 %, СП 87,1 %).

Перспективи подальших досліджень спрямовані на розроблення комплексної математичної моделі прогнозування та діагностики ентеральної дисфункції у доношених новонароджених дітей з включенням загальноприйнятих та сучасних біохімічних маркерів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Фінансування: самофінансування.

Література:

1. Sinclair TJ, Ye C, Chen Y, Zhang D, Li T, Ling XB, et al. Progressive Metabolic Dysfunction and Nutritional Variability Precedes Necrotizing Enterocolitis. *Nutrients*. 2020;12(5):1275. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051275>
2. O'Dea M, Sweetman D, Bonifacio SL, El-Dib M, Austin T, Molloy EJ. Management of Multi Organ Dysfunction in Neonatal Encephalopathy. *Front Pediatr*. 2020;8:239. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00239>
3. Campos-Martinez AM, Expósito-Herrera J, Gonzalez-Bolívar M, Fernández-Marin E, Uberos J. Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature. *Front Pediatr*. 2022;10:874976. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.874976>
4. Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, Khashu M, Caplan MS. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. *Pediatr Res*. 2020;88(Suppl 1):10-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1074-4>
5. Indrio F, Neu J, Pettoello-Mantovani M, Marchese F, Martini S, Salatto A, et al. Development of the Gastrointestinal Tract in Newborns as a Challenge for an Appropriate Nutrition: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(7):1405. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14071405>
6. Дроник Т, Годованець ЮД. Особливості екзокринної функції підшлункової залози у передчасно народжених дітей при перинатальній патології. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;4(23):35-41. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.35>
7. Pandya F, Mukherji A, Goswami I. An exploratory analysis of gastrointestinal morbidities and feeding outcomes associated with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with or without hypothermia therapy. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2023;13(4):216-24. DOI: <https://doi.org/10.1089/ther.2023.0008>
8. Gunes AO, Karadag N, Topcuoglu S, Ozalkaya E, Toptan HH, Dincer E, et al. Factors Associated with the Transition Time to Full Enteral Feeding in Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Arch Iran Med*. 2022;25(8):547-51. DOI: <https://doi.org/10.34172/aim.2022.87>
9. Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Радушинська ТЮ. Недостатність травлення та шляхи його корекції у дітей раннього віку з харчовою непереносимістю. *Здоров'я дитини*. 2016;1:55-62. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.1.69.2016.73709>
10. Pin CL, Fenech M. Development of the pancreas. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2020; Version 2.0. DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/panc.2020.11>

11. Tel B, Stubnya B, Gede N, Varju P, Kiss Z, Marta K, et al. Inflammatory Bowel Diseases Elevate the Risk of Developing Acute Pancreatitis: A Meta-analysis. *Pancreas*. 2020;49(9):1174-81. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001650>
12. Santos LR, Costa TC, Souza RO, Gionbelli TRS, de Oliveira Junior IM, Ramirez-Zamudio GD, et al. Development of the gastrointestinal tract of newborn goats under maternal feed restriction at different stages of gestation. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 2023;52: e20230051. DOI: <https://doi.org/10.37496/rbz5220230051>
13. Mehta V, Hopson PE, Smadi Y, Patel SB, Horvath K, Mehta DI. Development of the human pancreas and its exocrine function. *Front Pediatr*. 2022;10:909648. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.909648>
14. Sankararaman S, Schindler T. Exocrine pancreatic insufficiency in children – challenges in management. *Pediatric Health Med Ther*. 2024;14:361-78. DOI: <https://doi.org/10.2147/PHMT.S402589>
15. He X, MClorry S, Hernell O, Lonnerdal B, Slupsky CM. Digestion of human milk fat in healthy infants. *Nutrition Research*. 2020;83:15-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.08.002>
16. Uszok Z, Lepik M, Rosiak K, Pleska K, Regula K, Waloch K, et al. Necrotizing enterocolitis in newborns: diagnosis, etiology, management, prevention, complications and their relation to future sport performance. *Quality in Sport*. 2024;21:51447. DOI: <https://doi.org/10.12775/QS.2024.21.51447>
17. Hopson P, Patel, S, Bornstein J, Mehta D, Horvath K. Isolated amylase deficiency in children and its clinical implication. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019;68(6):854-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002317>
18. Zhu G, Fang Q, Zhu F, Huang D, Yang C. Structure and function of pancreatic lipase-related protein 2 and its relationship with pathological states. *Front Genet*. 2021;12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.693538>
19. Kumar A, Chauhan S. Pancreatic lipase inhibitors: The road voyaged and successes. *Life Sciences*. 2021;271:119115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119115>
20. Munch A, Buhner C, Longardt AC. Digestive enzyme replacement relieves growth failure in preterm infants with poor exocrine pancreatic function: a retrospective case series. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2951-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04069-0>
21. Jenkinson A, Aladangady N, Wellmann S, Eaton S, Buhner C, Fleming P, et al. Pancreatic insufficiency, digestive enzyme supplementation, and postnatal growth in preterm babies. *Neonatology*. 2024;121(3):283-7. DOI: <https://doi.org/10.1159/000535964>
22. Чорна ІВ. Висоцький ІВ. Клінічна ензимологія. Ензимодіагностика: навч. посіб. Суми: Сумський державний університет; 2013. 243 с.
23. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(2):142-58. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00317-7>
24. Stanley CA, Thornton PS, De Leon DD. New approaches to screening and management of neonatal hypoglycemia based on improved understanding of the molecular mechanism of hypoglycemia. *Front Pediatr*. 2023;11:1071206. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1071206>
25. Han L, Li B, Xu X, Liu S, Li Z, Li M, et al. Umbilical Cord Blood Adiponectin, Leptin, Insulin, and Ghrelin in Premature Infants and Their Association With Birth Outcomes. *Front Endocrinol*. 2021;12: 738964. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.738964>

DIAGNOSTIC VALUE OF PANCREATIC DYSFUNCTION MARKERS IN CRITICALLY ILL FULL-TERM NEONATES

A. Babintseva¹, O. Kuryk²

**Bukovinian State Medical University¹,
Municipal Non-Profit Institution «Chernivtsi Regional Perinatal Center»²
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary.

The data of modern scientific literature and the results of clinical studies indicate that stress-induced disorders of the digestive system in newborns are associated with immaturity of digestion and absorption processes, as well as gastrointestinal motility. Hypoxic damage to the body is accompanied not only by intestinal dysfunction, but also leads to the involvement of other digestive organs, such as the hepatobiliary system and pancreas, in the pathological process.

The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of serum markers of pancreatic dysfunction in critically ill term neonates.

Materials and methods of the study. In the course of the study, 66 full-term newborns were subjected to a comprehensive clinical and paraclinical examination, of which 35 patients with manifestations of severe perinatal pathology formed the main study group (group I), and 31 healthy children formed the control group (group II). The activity of amylase, lipase, trypsin, leucine aminopeptidase and insulin levels were determined in the umbilical cord blood of the newborns in the German-Ukrainian laboratory «Bukintermed» (Chernivtsi, Ukraine, Cottbus, Germany).

The study was conducted in accordance with the rules of ethical principles of scientific medical research on human subjects approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive 609 (24.11.1986), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 from 23.09.2009 and confirmed by the conclusion of the Commission for Biomedical Ethics of the Bukovinian State Medical University.

For statistical analysis of the results, we used the licensed programs Statistica (StatSoft Inc., Version 7) and MedCalc Software Ltd (Version 22.021).

The study was conducted within the framework of the complex research of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University on «Improvement of prognosis, diagnostics and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of schemes of catamenial observation and rehabilitation» (state registration number 0115U002768, term 01.01.2015-31.12.2019) 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 01.01.2022-31.12.2026).

Results of the study. The results obtained showed a statistically significant higher activity of amylase, lipase and trypsin, as well as insulin levels in the cord blood of term infants with severe perinatal pathology compared to healthy children. Thus, the activity of amylase in children of the main group was $0.39 \pm 0.03 \mu\text{mol/l} \cdot \text{s}$, in children of the control group – $0.14 \pm 0.01 \mu\text{mol/l} \cdot \text{s}$, $p < 0.0001$;

lipase activity – 0.35 ± 0.01 and 0.32 ± 0.01 , respectively, $p = 0.01$; trypsin activity – 574.7 ± 23.1 and $400.8 \pm 19.4 \mu\text{g/l}$, respectively, $p = 0.0001$; insulin level – 12.85 ± 1.33 and $2.74 \pm 0.2 \mu\text{U/mL}$, respectively, $p < 0.0001$. Leucine aminopeptidase activity was not significantly different between the study groups.

The most significant diagnostic tests for the detection of pancreatic dysfunction in term infants with severe perinatal pathology are increased insulin levels at a threshold $> 4.7 \mu\text{U/mL}$ (AUROC 0.9 (CI 0.802; 0.96), $p < 0.0001$, SN 82.86 %, SP 96.77 %); increased amylase activity at a threshold $> 24 \mu\text{mol/l*s}$ (AUROC 0.895 (CI 0.702; 0.957), $p < 0.0001$, SN 74.29 %, SP 96.77 %). $24 \mu\text{mol/l*s}$ (AUROC 0.895 (CI 0.795; 0.957), $p < 0.0001$, SN 74.29 %, SP 96.77 %); increased trypsin activity at a threshold of $> 486 \mu\text{g/l}$ (AUROC 0.762 (CI 0.641; 0.858), $p < 0.0001$, SN 62.86 %, SP 83.87 %); increased lipase activity at a threshold of $> 0.35 \mu\text{mol/L*s}$ (AUROC 0.676 (CI 0.549; 0.786), $p = 0.0084$, SN 45.71 %, SP 87.1 %).

Conclusion. In umbilical cord blood of term infants with severe perinatal pathology, statistically significant higher activities of amylase, lipase and trypsin as well as insulin levels were found compared to healthy infants. This may indicate stress-induced overactivation of pancreatic functions due to pathological hypoxic damage initiated during fetal development.

Key words: Neonate; Perinatal Pathology; Pancreas; Amylase; Lipase; Trypsin; Leucine Aminopeptidase; Insulin.

Контактна інформація:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GLR-5882-2022>

ScopusAuthor ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922>

Курик Олена Василівна – завідувач відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» (м. Чернівці, Україна).

e-mail: olenakuryk911@gmail.com

Contact information:

Anastasiya Babintseva – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GLR-5882-2022>

ScopusAuthor ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922>

Olena Kuryk – Chief of Neonatal Intensive Care Unit, Municipal Non-Profit Institution «Chernivtsi Regional Perinatal Center» (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: olenakuryk911@gmail.com

Надійшло до редакції 11.08.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

