

©О. В. Курик^{1,2}, А. Г. Бабінцева¹¹Буковинський державний медичний університет МОЗ України²КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр»

ФЕКАЛЬНІ КАЛЬПРОТЕКТИН, PMN-ЕЛАСАЗА ТА ЕЛАСАЗА-1 ЯК МАРКЕРИ ЕНТЕРАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Мета дослідження – визначити динамічні зміни рівнів фекальних маркерів ентеральної дисфункції (кальпротектин, PMN-еластаза та еластаза-1) у доношених новонароджених дітей із перинатальною патологією впродовж раннього неонатального періоду.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 205 доношених новонароджених дітей. Із них 82 дітей мали прояви перинатальної патології тяжкого ступеня (I група) та 73 дітей – помірного ступеня тяжкості (II група). 50 здорових доношених дітей склали групу контролю (III група). Дослідження проведено на базі неонатальних відділень КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2» Чернівецької міської ради та Німецько-української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці). Для статистичного аналізу результатів використано ліцензовані програми Statistica (StatSoft Inc., Version 7). Дослідження виконано з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p. та підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету.

Результати дослідження та їх обговорення. Статистичний аналіз показав, що групи обстеження були репрезентативними за гестаційним віком, антропометричними показниками при народженні та гендерною ознакою. Рівень фекального кальпротектину впродовж першого тижня життя у дітей I групи збільшився від $(162,5 \pm 8,1)$ до $(264,17 \pm 10,1)$ мкг/г ($p < 0,0001$), у дітей II групи – від $(296,2 \pm 11,2)$ до $(388,9 \pm 12,4)$ мкг/г ($p < 0,0001$), у дітей III групи – зменшився з $(423,3 \pm 20,06)$ до $(260,1 \pm 12,4)$ мкг/г ($p < 0,0001$). Найбільший рівень даного маркера в меконії відмічено у здорових новонароджених дітей, у випорожненнях на сьомій добі життя – у дітей з проявами перинатальної патології помірного ступеня. Рівень PMN-еластази за перші сім діб життя у дітей I групи зменшився від $(345,3 \pm 15,8)$ до $(100,9 \pm 4,71)$ нг/г ($p < 0,0001$), у дітей II групи – від $(300,4 \pm 15,0)$ до $(45,5 \pm 1,84)$ нг/г ($p < 0,0001$), у дітей III групи – від $(463,3 \pm 17,3)$ до $(132,8 \pm 6,4)$ нг/г ($p < 0,0001$). Найбільший рівень даного ферменту встановлено у здорових новонароджених дітей як у меконії, так і у випорожненнях на сьомій добі життя. Рівень фекальної еластази-1 впродовж раннього неонатального періоду у дітей I групи збільшився від $(214,7 \pm 10,1)$ до $(326,4 \pm 15,6)$ мкг/мг ($p < 0,0001$), у дітей II групи – від $(134,9 \pm 6,18)$ до $(221,6 \pm 11,0)$ мкг/г ($p < 0,0001$), у дітей III групи – від $(133,4 \pm 6,98)$ до $(189,4 \pm 9,01)$ мкг/г ($p < 0,0001$). Найбільший рівень даного маркера в меконії та випорожненнях на сьомій добі життя відмічено у дітей із проявами перинатальної патології тяжкого ступеня.

Висновки. Результати дослідження показали різноспрямованість динаміки рівнів фекальних маркерів ентеральної дисфункції впродовж раннього неонатального періоду як у здорових новонароджених, так і залежно від ступеня тяжкості перинатальної патології. Отримані дані розширюють наукові знання щодо референтних значень даних маркерів у новонароджених дітей та їх ролі у фізіологічній адаптації кишечника до умов позаутробного життя, а також діагностиці ентеральної дисфункції на фоні перинатальної патології.

Ключові слова: новонароджений; перинатальна патологія; ентеральна недостатність; фекальні маркери; кальпротектин; PMN-еластаза; еластаза-1.

О. В. Kuryk^{1,2}, А. Г. Babintseva¹¹Bukovinian State Medical University²Municipal Non-Profit Institution «Chernivtsi Regional Perinatal Center»

FECAL CALPROTECTIN, PMN-ELASTASE AND ELASTASE-1 AS MARKERS OF ENTERAL DYSFUNCTION IN FULL-TERM NEONATES WITH PERINATAL PATHOLOGY

The aim of the study – to determine dynamic changes in the levels of the fecal markers of enteral dysfunction (calprotectin, PMN-elastase, elastase-1) in full-term neonates with perinatal pathology during early neonatal period.

Materials and Methods. A comprehensive clinical-paraclinical examination of 205 full-term neonates was conducted. 82 of the infants presented the signs of severe perinatal pathology (group I) and 73 infants – moderate perinatal pathology (group II). 50 healthy full-term neonates were in the control group (group III). The study was carried out on the base of the Municipal Non-Profit Institution «Municipal Clinical Maternity Home № 2» of Chernivtsi Municipal Council, and German-Ukrainian laboratory «Bukintermed» (Chernivtsi). The licensed program Statistica (StatSoft Inc., Version 7.0) was used for statistical data analysis. The study was conducted following the «Rules of Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with Human Participation», approved by the Declaration of Helsinki (1964–2013), ICH GCP (1996), EU Directives No. 609 dated 24.11.1986, the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009, and the conclusion of the Biomedical Ethics Board of Bukovinian State Medical University.

Results and Discussion. The studied groups were similar according to their gestational age and anthropometric parameters at birth, and gender characteristics. During the first week of life, the level of calprotectin in infants from group I increased from

(162.5±8.1) to (264.17±10.1) mcg/g ($p<0.0001$), in group II – from (296.2±11.2) to (388.9±12.4) mcg/g ($p<0.0001$), and in infants from group III it decreased from (423.3±20.06) to (260.1±12.4) mcg/g ($p<0.0001$). The highest level of this marker in the meconium was found in healthy neonates, while in infants with the signs of moderate perinatal pathology – in feces on the seventh day of their lives. During the first seven days of life, PMN-elastase levels in infants from group I decreased from (345.3±15.8) to (100.9±4.71) ng/g ($p<0.0001$), in group II – from (300.4±15.0) to (45.5±1.84) ng/g ($p<0.0001$), and in infants from group III – from (463.3±17.3) to (132.8±6.4) ng/g ($p<0.0001$). The highest level of this enzyme was found in healthy neonates both in meconium and in feces on the seventh day of their lives. The level of fecal elastase-1 during the early neonatal period in infants from group I increased from (214.7±10.1) to (326.4±15.6) mcg/g ($p<0.0001$), in group II – from (134.9±6.18) to (221.6±11.0) mcg/g ($p<0.0001$), and in infants from group III – from (133.4±6.98) to (189.4±9.01) mcg/g ($p<0.0001$). The highest level of this marker was found in meconium and in feces on the seventh day of lives in infants with severe perinatal pathology.

Conclusions. Results of the study were indicative of a multidirectional dynamics in the levels of enteral dysfunction fecal markers during the early neonatal period in both healthy neonates and infants with different degree of perinatal pathology. The results obtained expand scientific knowledge concerning reference values of these markers in neonates and the role they play in physiological adjustment of the intestines to the conditions of extra-uterine life, as well as in diagnostics of enteral dysfunction with underlying perinatal pathology.

Key words: neonate; perinatal pathology; enteral insufficiency; fecal markers; calprotectin; PMN-elastase; elastase-1.

ВСТУП. Основним пошкоджувальним фактором при розвитку синдромів дизадаптації у новонароджених дітей є гіпоксія – патологічний процес, який ускладнює перебіг різних захворювань інфекційної та неінфекційної природи. Численні ініціювальні механізми розвитку гіпоксії призводять до розладів системної гемодинаміки, в результаті чого страждає енергозабезпечення тканин. Патологічні механізми перинатальної асфіксії впливають на функціонування усіх органів і систем новонародженої дитини, серед яких найбільш уразливими є головний мозок, легені, серце, нирки, кишечник тощо [1].

У більшості новонароджених дітей ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) зумовлено критичним станом та є одним із проявів синдрому поліорганної невідповідності (СПОН), при якому кілька функцій організму суттєво обмежені чи повністю виключені. Незалежно від причини при формуванні критичних станів діють загальні механізми, які призводять до синдрому ентимальної недостатності – пригнічення функції кишечника нижче мінімуму, який є необхідним для збереження функції органа. Гіпоксичне пошкодження стінки кишечника зумовлює порушення пристінкового та внутрішньопорожнинного травлення, що сприяє бродінню з розвитком абдомінального компартмент-синдрому, активує процеси бактеріальної транслокації та посилює кишкову гіперперфузію. Бактеріальна транслокація провокує розвиток синдромів системної запальної відповіді та СПОН, утворюючи патологічне «замкнене коло». У дітей, які померли після наслідків асфіксії при народженні, патоморфологічні дані встановили ознаки поліорганного ураження з наявністю морфологічного субстрату пошкодження ШКТ у 80 % випадків [1–6].

Неспецифічність клінічної симптоматики, недостатня інформативність існуючих методів обстеження новонароджених дітей утруднюють своєчасну діагностику ентимальної дисфункції у неонатальний період, що зумовлює необхідність вивчення діагностичної цінності нових ранніх маркерів та розроблення єдиного підходу до діагностики та класифікації ступеня тяжкості даної патології у новонароджених.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначити динамічні зміни рівнів фекальних маркерів ентимальної дисфункції (кальпротектин, еластаза-1 та PMN-еластаза) у доношених новонароджених дітей із перинатальною патологією впродовж раннього неонатального періоду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 205 дітей, які народилися у фізіологічному терміні гестації. Із них 82 дітей мали прояви перинатальної патології тяжкого ступеня (I група) та 73 дітей – помірного ступеня тяжкості (II група). 50 здорових доношених дітей склали групу контролю (III група).

Клінічне обстеження пацієнтів проведено на базі неонатальних відділень КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2» Чернівецької міської ради, визначення рівнів фекальних маркерів на першій та сьомій добі життя – на базі Німецько-української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці).

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

Для статистичного аналізу результатів використано ліцензовану програму Statistica (StatSoft Inc., Version 7) із застосуванням параметричних методів статистики, враховуючи нормальний розподіл величин (критерій Шапіро – Уїлка $>0,05$ при кількості досліджень ≥ 30). Значення показників, які вивчали, представлені як середня арифметична величина (M) та похибка репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t -критерію Стюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Статистичний аналіз показав, що групи обстеження були репрезентативними за гестаційним віком, антропометричними показниками при народженні та гендерною ознакою (табл.).

Результати клінічного обстеження дітей при народженні засвідчили зв'язок ступеня тяжкості перинатальної патології у дітей із низькою оцінкою за шкалою Апгар. Так, з оцінкою за шкалою Апгар «0–3» бали наприкінці першої хвилини життя народилося 10 дітей (12,2 %) у I групі обстеження, з оцінкою «4–6» балів – 40 дітей (48,8 %) у I групі та 10 дітей (13,7 %) у II групі обстеження ($p_{II}<0,05$). Наприкінці п'ятої хвилини життя лише у I групі

Таблиця. Розподіл новонароджених дітей груп обстеження за терміном гестації, антропометричними показниками та статтю, M±m

Показник	I група (n=83)	II група (n=73)	III група (n=50)
Термін гестації, тиж.	38,8±1,23	38,8±1,22	39,2±0,86
Маса тіла, г	3256,6±419,1	3313,5±256,7	3416,2±336,1
Довжина тіла, см	52,2±1,82	53,3±1,5	53,5±0,24
Обвід голови, см	34,6±1,63	34,4±1,36	34,8±1,00
Обвід грудної клітки, см	33,1±1,55	33,5±1,39	34,2±1,5
Стать (хлопчики), n (%)	58 (70,7)	40 (54,8)	34 (68,0)

обстеження відмічено оцінку за шкалою Апгар «0–3» бали в 11,0 % випадків (9 дітей), оцінку «4–6» балів – у 34,1 % випадків (28 дітей).

Формування перинатальної патології тяжкого ступеня у новонароджених I групи обстеження було пов'язано у 53,6 % випадків (44 дітей) із дихальними розладами тяжкого ступеня, проявами тяжкого ураження центральної нервової системи – у 39,0 % випадків (32 дітей), асфіксії тяжкого та помірного ступеня – по 13,4 % випадків (по 11 дітей). Судомний синдром відмічено також у 13,4 % випадків (11 дітей), ознаки набряку мозку – у 4,9 % випадків (4 дітей), коми III ступеня – в 1,2 % випадків (1 дитина). Синдром аспірації меконію діагностовано у 20,7 % випадків (17 дітей), пологову травму – в 7,3 % випадків (6 дітей). Порушення мікроциркуляції спостерігали в 19 пацієнтів відділення інтенсивної терапії (23,2 %), порушення харчової толерантності – у 36 дітей (43,4 %), геморагічний синдром – у 2 дітей (2,4 %).

Синдроми дизадаптації помірного ступеня тяжкості у новонароджених II групи обстеження на першому тижні життя були асоційовані з проявами перинатального пошкодження центральної нервової системи помірного та легкого ступенів у 65,8 % випадків (48 дітей), гемолітичної хвороби новонароджених – у 27,4 % (20 дітей), неонатальної жовтяниці – у 28,8 % випадків (21 дитина). Прояви дихальної недостатності легкого та помірного ступенів тяжкості відмічали у 35,6 % (26 дітей) даної групи. Порушення гемодинаміки діагностовано у 3 дітей (4,1 %), порушення харчової толерантності – у 17 дітей (23,3 %), гіпоглікемічний синдром – у 5 дітей (6,8 %).

Стан при народженні та перебіг раннього неонатального періоду в доношених новонароджених III групи обстеження був задовільним, діти перебували у палатах сумісно з матерями та отримували виключно грудне молоко.

За даними літератури, поліорганність гіпоксичного пошкодження організму новонароджених за умов перинатальної патології пов'язана зі спрямуванням сил організму на збереження сталості життєво важливих функцій – роботи центральної нервової, дихальної, серцево-судинної систем тощо. Разом із тим, органи ШКТ залишаються у позиції «жертви» з обмеженням регіонального кровотоку, активацією процесів перекисного окиснення, порушенням мітохондріального дихання, руйнуванням цілісності клітинної мембрани тощо [1, 6]. Результати клінічних та експериментальних робіт щодо патофізіологічних механізмів формування дисфункції ШКТ у новонароджених дітей є різноспрямованими та все ще залишають багато питань відкритими. Референтні

значення норми та патологічних відхилень більшості фекальних маркерів ентеральної недостатності у дітей в ранній неонатальний період також є доволі широкими, що ускладнює її прогнозування та своєчасну діагностику [7]. У представленій науковій роботі ми дослідили динамічні зміни фекальних кальпротектину, еластази-1 та PMN-еластази на першій та сьомій добі життя у доношених дітей як залежно від ступеня тяжкості перинатальної патології, так і в групі здорових новонароджених.

Фекальний кальпротектин (ФК) – визнаний біомаркер запалення кишечника в дорослих, який являє собою Са- та Zn-зв'язаний протеїн, секретується позаклітинно зі стимульованих нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів, експресується в деяких епітеліальних клітинах слизової оболонки, вивільняється під час знищення та загибелі клітин. Даний специфічний білок демонструє бактерицидні та фунгіцидні властивості [9, 10, 11].

Визначення кількості кальпротектину в калі – неінвазивне дослідження, що надає змогу діагностувати запальні захворювання кишечника, які виникають при порушенні імунної відповіді організму та кишкової мікрофлори. Концентрація ФК прямо пропорційна числу лейкоцитів, які потрапили в кишечник, та залежить від інтенсивності трансепітеліальної міграції гранулоцитів (нейтрофіли та еозинофіли) до ШКТ. Дані зміни корелюють із показниками ендоскопічної та гістологічної активності при запальних захворюваннях кишечника [8, 9].

Незважаючи на великий об'єм літературних даних щодо ФК як маркера ентерального запалення у дорослих людей, у здорових та новонароджених дітей із перинатальною патологією результати є обмеженими та суперечливими [12, 13]. У перші тижні життя рівні ФК можуть бути пов'язані із запальною інфільтрацією слизової оболонки кишечника нейтрофілами у відповідь на його початкову бактеріальну колонізацію [10]. Більшість науковців наполягають на проведенні подальших досліджень щодо встановлення референтних діапазонів ФК з урахуванням терміну гестації, статі, впливу материнських факторів, типу вигодовування тощо [8, 14, 15].

Результати нашого дослідження показали, що на першій добі життя (у меконії) мінімальний рівень ФК визначали у дітей із тяжкою перинатальною патологією, максимальний рівень – у групі здорових доношених дітей (рис. 1).

Так, рівень ФК у меконії дітей I групи склав (162,5±8,1) мкг/г, II групи – (296,2±11,2) мкг/г, III групи – (423,3±20,06) мкг/г ($p_{I-II}<0,0001$, $p_{I-III}<0,0001$, $p_{II-III}=0,0064$). Можна припустити, що високий рівень ФК у меконії здорових

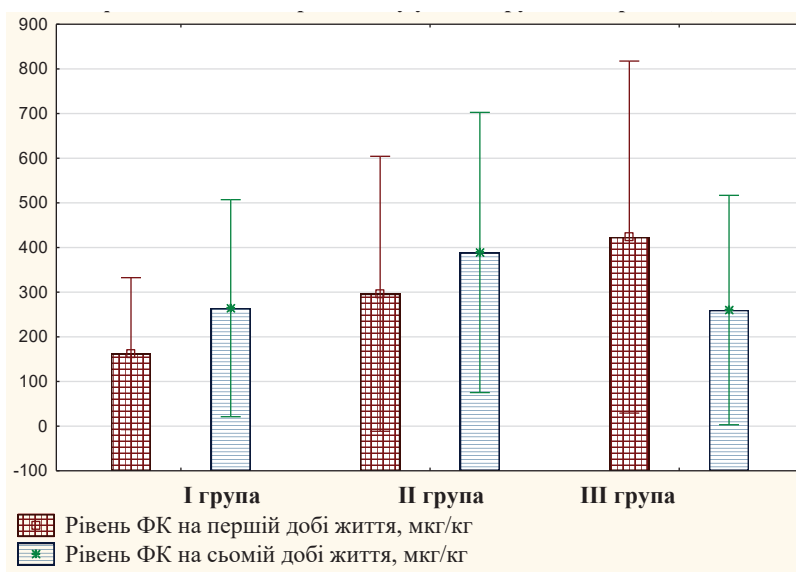


Рис. 1. Рівень фекального кальпротектину в дітей груп спостереження, $M \pm m$.

дітей пов'язаний із субклінічним «фізіологічним» запаленням та міграцією гранулоцитів у просвіт кишечника ще у період внутрішньоутробного розвитку, а також початком формування мікробної кишкової флори. Статистично значимо менший рівень ФК у дітей із перинатальною патологією може бути асоційований з антенатальним пригніченням захисних функцій гранулоцитів у просвіті кишечника та прогностично несприятливим фактором щодо формування ентеральної дисфункції у постнатальний період.

Впродовж першого тижня життя відмічено динамічне збільшення рівня ФК як у дітей із проявами перинатальної патології тяжкого ступеня (I група) від $(162,5 \pm 8,1)$ до $(264,17 \pm 10,1)$ мкг/г ($p < 0,0001$), так і з синдромами дизадаптації помірного ступеня – від $(296,2 \pm 11,2)$ до $(388,9 \pm 12,4)$ мкг/г ($p < 0,0001$). Ймовірно, дані зміни пов'язані з необхідністю активації захисних функцій ФК на тлі патологічного впливу несприятливих перинатальних факторів, змішаного/штучного вигодовування та медикаментозного навантаження. Зміни протилежного характеру спостерігали у здорових новонароджених дітей впродовж перших 7 діб життя – зменшення рівня від $(423,3 \pm 20,06)$ до $(260,1 \pm 12,4)$ мкг/кг ($p < 0,0001$), що можна пояснити фізіологічною адаптацією кишечника до умов позаутробного життя та виключно грудного вигодовування.

Наприкінці раннього неонатального періоду найбільший рівень ФК діагностовано у дітей II групи обстеження з проявами синдромів дизадаптації помірного ступеня ($p_{I-II} = 0,0006$, $p_{II-III} = 0,0008$) при відсутності статистично значимої різниці рівня даного показника між I та III групами обстеження ($p_{I-III} > 0,05$).

Фекальна еластаза поліморфноядерних нейтрофілів (PMN-еластаза) – це глікопротеїн із групи серинових протеаз. Найбільшу кількість еластази визначають у нейтрофілах, кожен із яких містить близько 400 гранул, наповнених еластазою. Незначні концентрації визначаються в моноцитах та Т-лімфоцитах. Важливим є значення нейтрофільної еластази як регулятора запалення, причому

в різних ситуаціях вона може виступати як прозапальний, так і протизапальний агент. Відома руйнівна активність PMN-еластази стосовно багатьох розчинних протеїнів, у тому числі цитокінів запалення (IL-1b, IL-2, IL-6, TNF- α). Вона також здатна блокувати рецептори комплементу, що знижує міграцію Т-лімфоцитів і нейтрофілів у джерело запалення, пригнічуючи їхню адгезивну здатність. Але, взаємодіючи з α -антитрипсином, нейтрофільна еластаза фрагментує його на хемоатрактанти, що збільшує приплив нейтрофілів до місця реакції, активуючи патофізіологічні механізми запалення. Рівень PMN-еластази у калі дорослих є маркером запальних захворювань кишечника [16–18].

У ході проведеного дослідження на першій добі життя встановлено найбільший рівень PMN-еластази у меконії здорових доношених дітей, найменший рівень – у дітей із проявами тяжкої перинатальної патології та синдромів дизадаптації помірного ступеня тяжкості при відсутності статистично значимої різниці між даними групами (рис. 2).

Так, рівень PMN-еластази у I групі дослідження склав $(345,3 \pm 15,8)$ нг/г, у II групі – $(300,4 \pm 15,0)$ нг/г, у III групі – $(463,3 \pm 17,3)$ нг/г ($p_{I-II} > 0,05$, $p_{I-III} = 0,046$, $p_{II-III} = 0,0019$). Можна припустити, що отримані результати пов'язані з компенсаторною активацією даного ферменту у здорових дітей за умов фізіологічного перебігу антенатального періоду для забезпечення адаптації ШКТ до постнатального функціонування.

Впродовж першого тижня життя в усіх групах спостереження продемонстровано статистично значиме зменшення рівня PMN-еластази, а саме у дітей I групи – від $(345,3 \pm 15,8)$ до $(100,9 \pm 4,71)$ нг/г ($p < 0,0001$), у дітей II групи – від $(300,4 \pm 15,0)$ до $(45,5 \pm 1,84)$ нг/г ($p < 0,0001$), у дітей III групи – від $(463,3 \pm 17,3)$ до $(132,8 \pm 6,4)$ нг/г ($p < 0,0001$). Це можна пояснити зменшенням інтенсивності субстратної стимуляції утворення та звільнення даного ферменту в просвіт кишечника в процесі дозрівання та адаптації до ентерального харчування новонароджених дітей.

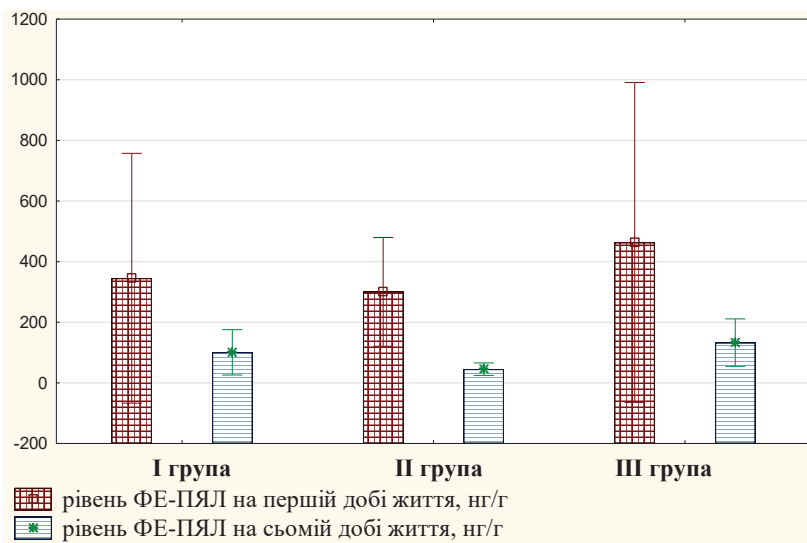


Рис. 2. Рівень фекальної еластази поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитів у дітей груп спостереження, нг/г.

Наприкінці раннього неонатального періоду найбільший рівень PMN-еластази залишався у групі здорових новонароджених дітей, найменший рівень – у групі дітей із проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості ($p_{I-III}=0,0012$, $p_{I-II}<0,0001$, $p_{I-III}<0,0001$). Отримані результати можуть підтвердити дані щодо захисних властивостей вказаного ферменту в процесі становлення фізіологічних функцій ШКТ та кишкової мікрофлори у доношених дітей.

Фекальна еластаза-1 (ФЕ-1) – специфічна протеаза людини, чутливий маркер недостатності екзокринних ферментів підшлункової залози (ПЗ). Продукується ацинарними клітинами, з'являється у панкреатичному соку у вигляді попередника – проеластази, яка активується трипсином, не руйнується під час транзиту по кишечнику, виділяється в кал в інтактному стані. Значення ФЕ-1 добре корелюють із функцією ПЗ [19–21].

Результати даної наукової роботи засвідчили найбільший рівень ФЕ-1 у меконії дітей із проявами перинатальної патології тяжкого ступеня при відсутності статистично значимої різниці між рівнем даного показника у дітей із синдромами дизадаптації помірного ступеня та здоровими новонародженими (рис. 3).

Так, рівень ФЕ-1 у меконії дітей I групи склав ($214,7 \pm 10,1$) мкг/г, II групи – ($134,9 \pm 7,14$) мкг/г, III групи – ($133,4 \pm 6,98$) мкг/г ($p_{I-II}=0,0008$, $p_{I-III}=0,0015$, $p_{II-III}>0,05$). Отримані результати можна пояснити розвитком гіперреакції організму на стрес внаслідок перенесеної перинатальної гіпоксії з підвищенням продукції активаторів еластази, надмірною стимуляцією екзокринної функції ПЗ, надмірним виробленням еластази та її секреції у просвіт кишечника.

У динаміці спостереження впродовж перших семи днів життя в усіх групах відмічено статистично значиме під-

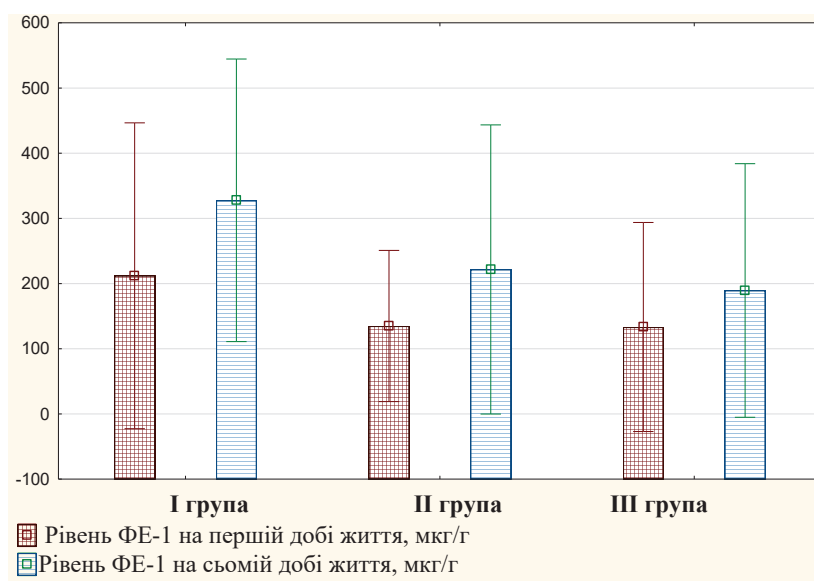


Рис. 3. Рівень фекальної еластази-1 у дітей груп спостереження, $M \pm m$.

вищення рівня ФЕ-1: у дітей I групи – від (214,7±10,1) до (326,4±15,6) мкг/мг ($p<0,0001$), II групи – від (133,4±6,98) до (221,6±11,0) мкг/г ($p<0,0001$), III групи – від (133,4±6,98) до (189,4±9,01) мкг/г ($p<0,0001$). Отримані результати засвідчують дані літератури щодо фізіологічної стимуляції вироблення ФЕ-1 на фоні становлення ентерального харчування дітей.

Наприкінці першого тижня життя найбільший рівень ФЕ-1 залишався у дітей I групи із проявами перинатальної патології тяжкого ступеня ($p_{I-II}=0,0003$, $p_{I-III}<0,0001$) при відсутності статистично значимої різниці між дітьми II та III груп обстеження ($p_{II-III}>0,05$). Ймовірно, надмірне виділення ФЕ-1 у просвіт кишечника може бути пов'язано з умовами метаболічного стресу та вказувати на підвищений ризик ентеральної недостатності та харчової непереносимості.

ВИСНОВКИ. 1. Результати дослідження показали різноспрямованість динаміки рівнів фекальних маркерів ентеральної дисфункції впродовж раннього неонатального періоду як у здорових новонароджених, так і залежно від ступеня тяжкості перинатальної патології.

2. Рівень фекального кальпротектину впродовж першого тижня життя у дітей I групи збільшився від (162,5±8,1) до (264,17±10,1) мкг/г ($p<0,0001$), у дітей II групи – від (296,2±11,2) до (388,9±12,4) мкг/г ($p<0,0001$), у дітей III групи зменшився з (423,3±20,06) до (260,1±12,4) мкг/г ($p<0,0001$). Найбільший рівень даного маркера у меконії відмічено у здорових новонароджених

дітей, у випорожненнях на сьомій добі життя – у дітей із проявами перинатальної патології помірного ступеня.

3. Рівень PMN-еластази за перші сім діб життя у дітей I групи зменшився від (345,3±15,8) до (100,9±4,71) нг/г ($p<0,0001$), у дітей II групи – від (300,4±15,0) до (45,5±1,84) нг/г ($p<0,0001$), у дітей III групи – від (463,3±17,3) до (132,8±6,4) нг/г ($p<0,0001$). Найбільший рівень даного ферменту встановлено у здорових новонароджених дітей як у меконії, так і у випорожненнях на сьомій добі життя.

4. Рівень фекальної еластази-1 впродовж раннього неонатального періоду в дітей I групи збільшився від (214,7±10,1) до (326,4±15,6) мкг/мг ($p<0,0001$), у дітей II групи – від (134,9±6,18) до (221,6±11,0) мкг/г ($p<0,0001$), у дітей III групи – від (133,4±6,98) до (189,4±9,01) мкг/г ($p<0,0001$). Найбільший рівень даного маркера в меконії та випорожненнях на сьомій добі життя відзначено у дітей із проявами перинатальної патології тяжкого ступеня.

5. Отримані дані розширюють наукові знання щодо референтних значень даних маркерів у новонароджених дітей та їх ролі у фізіологічній адаптації кишечника до умов позаутробного життя, а також діагностиці ентеральної дисфункції на фоні перинатальної патології.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ спрямовані на розроблення комплексної діагностичної моделі щодо прогнозування та діагностики ентеральної недостатності у новонароджених дітей із перинатальною патологією із включенням найбільш значимих клінічних, параклінічних та інструментальних маркерів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Multi-organ dysfunction in infants with acidosis at birth in the absence of moderate to severe hypoxic ischemic encephalopathy / N. Demirel, S. Unal, M. Durukan [et al.] // *Early Human Development*. – 2023. – Vol. 181. – P. 105775. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105775.
- Шкурупій Д. А. Порівняльно-вікова характеристика стану нейровегетативної регуляції шлунково-кишкового тракту у хворих в умовах інтенсивної терапії / Д. А. Шкурупій, А. І. Могильник, Є. Г. Сонник // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2019. – № 19 (3). – С. 100–103. DOI: 10.31718/2077-1096.19.3.100.
- Early effect of supplemented infant formulae on intestinal biomarkers and microbiota: a randomized clinical trial / M. Castanet, C. Costalos, N. Haiden [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – No. 12 (5). – P. 1481. DOI: 10.3390/nu12051481.
- Годованець О. С. Клінічна характеристика та можливості лабораторної діагностики гастроінтестинальних порушень при перинатальній патології у передчасно народжених дітей / О. С. Годованець, Ю. М. Нечитайло // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – 2024. – № 2 (52). – С. 28–33. DOI: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.5.
- Microbial translocation and perinatal asphyxia/hypoxia: a systematic review / D-I. Matara, A. Pouliakis, T. Xanthos [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – No. 12 (1). – P. 214. DOI: 10.3390/diagnostics12010214.
- Klinke M. The role of neutrophil extracellular traps in necrotizing enterocolitis / M. Klinke, H. Chaaban, M. Boettcher // *Front Pediatr*. – 2023. – Vol. 11. DOI: 10.3389/fped.2023.1121193.
- Frequencies of immune cells in the human small bowel during normal gestation and in necrotizing enterocolitis / P. Peterslund, L. Rasmussen, N. Qvist [et al.] // *Fetal Pediatr Pathol*. – 2019. – No. 38. – P. 153–166. DOI: 10.1080/15513815.2018.1561774.
- A practical guide for faecal calprotectin measurement: myths and realities / F. D'Amico, S. Nancey, S. Danese, L. Peyrin-Biroulet // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2021. – Vol. 15. – P. 152–161. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa093.
- Dynamic changes of fecal calprotectin and related clinical factors in neonates / J. S. Parc, J. Y. Cho, C. Chung [et al.] // *Front Pediatr*. – 2020. – Vol. 8. DOI: 10.3389/fped.2020.00326.
- Influence of perinatal factors on blood tryptase and fecal calprotectin levels in newborns / J. Paysal, C. Oris, U. Troin [et al.] // *Children*. – 2023. – No. 10 (2). P. 345. DOI: 10.3390/children10020345.
- Usefulness of testing for fecal calprotectin in pediatric gastroenterology clinical practice / E. Lęzyk-Ciemniak, M. Tworkiewicz, D. Wilczyńska [et al.] // *Med Princ Pract*. – 2021. – No. 30 (4). – P. 311–319. DOI: 10.1159/000512631.
- The gut microbiota is associated with the small intestinal paracellular permeability and the development of the immune system in healthy children during the first two years of life / M. Kaczmarczyk, U. Löber, K. Adamek [et al.] // *J Transl Med*. – 2021. – No. 19. – P. 177. DOI: 10.21203/rs.3.rs-154335/v1.
- Normal fecal calprotectin levels in healthy children are higher than in adults and decrease with age / M. V. Rodríguez-Belvis, J. F. Viada Bris, C. P. Fernández [et al.] // *Paediatrics & Child Health*. 2020. – Vol. 25. – P. 286–292. DOI: 10.1093/pch/pxz070.
- Faecal calprotectin and gut microbiota do not predict

enteropathy in very preterm infants / F. Campeotto, C. Elie, C. Rousseau [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2021. – Vol. 110. – P. 109–116. DOI: 10.1111/apa.15354.

15. The perinatal factors that influence the excretion of fecal calprotectin in premature-born children / J. Cekovic, N. Prodanovic, S. Mijailovic [et al.] // *Open Medicine.* 2020. – No. 17 (1). – P. 1275–1281. DOI: 10.1515/med-2022-0522.

16. Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel diseases: Implications in pathogenesis and therapeutic targets / A. de S. Ramos, G. C. S. Viana, M. de M. Brigido, J. F. Almeida // *Pharmacological Research.* – 2021. – Vol. 171. – P. 105779. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105779.

17. Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel disease: pathogenic mechanisms and clinical translation / B. Drury, G. Hardisty, R. D. Gray, G. Ho // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* – 2021. – Vol. 12. – P. 321–333. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.002.

18. Lisowska-Myjak B. Links between vitamin D-binding protein, alpha-1 antitrypsin and neutrophil proteins in meconium / B. Lisowska-Myjak, E. Skarżyńska, A. J. Jakimiuk // *Cellular Physiology and Biochemistry.* – 2023. – № 57. – P. 15–22. DOI: 10.33594/000000604.

19. Pancreatic insufficiency, digestive enzyme supplementation, and postnatal growth in preterm babies / A. Jenkinson, N. Aladangady, S. Wellmann [et al.] // *Neonatology.* – 2024. – No. 121 (3). – P. 283–287. DOI: 10.1159/000535964.

20. Jones A. M. The clinical and laboratory impact of reporting faecal elastase-1 in watery stool samples / A. M. Jones // *Annals of Clinical Biochemistry.* – 2023. – No. 60 (1). – P. 72–74. DOI: 10.1177/00045632221143678.

21. Münch A. Digestive enzyme replacement relieves growth failure in preterm infants with poor exocrine pancreatic function: a retrospective case series / A. Münch, C. Bühner, A. C. Longardt // *Eur J Pediatr.* – 2021. – Vol. 180. – P. 2951–2958. DOI: 10.1007/s00431-021-04069-0.

REFERENCES

1. Demirel, N., Unal, S., Durukan, M., Celik, I. H., Bas, A. I. (2023). Multi-organ dysfunction in infants with acidosis at birth in the absence of moderate to severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Human Development*, 181, 105775. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105775.

2. Shkurupii, D., Mohylnyk, A., Sonnyk, Ye. (2019). Porivnialno-vikova kharakterystyka stanu neirovehetatyvnoi rehulatsii shlunkovo-kyshkovoho traktu u khvorykh v umovakh intensyvnoi terapii [Comparative-age characteristics of the state of the neurovegetative regulation of the gastrointestinal tract in intensive care patients]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny - Actual problems of modern medicine*, 19(3), 100–103. DOI: 10.31718/2077-1096.19.3.100 [in Ukrainian].

3. Castanet, M., Costalos, C., Haiden, N., Hascoet, J-M., Berger, B., Sprenger, N., Grathwohl, D., Brüssow, H., De Groot, N., Steenhout, P. (2020). Early effect of supplemented infant formulae on intestinal biomarkers and microbiota: a randomized clinical trial. *Nutrients*. 12(5), 1481. DOI: 10.3390/nu12051481.

4. Godovanets, O., Nechytailo, Yu. (2024). Klinichna kharakterystyka ta mozhyvosti laboratornoi diahnostyky hastrointestynalnykh porushen pry perynatalnii patolohii u peredchasno narodzenykh ditei [Clinical characteristics and possibilities of laboratory diagnostics of gastrointestinal diseases in perinatal pathology of premature infants]. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*, 2(52), 28–33. DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.5. [in Ukrainian].

5. Matara, D-I., Pouliakis, A., Xanthos, T., Sokou, R., Kafalidis, G., Iliodromiti, Z., Boutsikou, T., Iacovidou, N., Salakos, C. (2022). Microbial translocation and perinatal asphyxia/hypoxia: a systematic review. *Diagnostics*, 12(1), 214. DOI: 10.3390/diagnostics12010214.

6. Klinke, M., Chaaban, H., Boettcher, M. (2023). The role of neutrophil extracellular traps in necrotizing enterocolitis. *Front. Pediatr.*, 11. DOI: 10.3389/fped.2023.1121193.

7. Peterslund, P., Rasmussen, L., Qvist, N., Hansen, T. P., Husby, S., Detlefsen, S. (2019). Frequencies of immune cells in the human small bowel during normal gestation and in necrotizing enterocolitis. *Fetal. Pediatr. Pathol.*, 38, 153–166. DOI: 10.1080/15513815.2018.1561774.

8. D'Amico, F., Nancey, S., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L. (2021). A practical guide for faecal calprotectin measurement: myths and realities. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(1), 152–161. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa093.

9. Parc, J.S., Cho, J.Y., Chung, C., Oh, S.H., Do, H-j (2020). Dynamic changes of fecal calprotectin and related clinical factors in neonates. *Front. Pediatr.*, 8. DOI: 10.3389/fped.2020.00326.

10. Paysal, J., Oris, C., Troin, U., Limeri, P-N., Allard, J., Tadrent, M., Pereira, B., Merlin, E., Rochette, E., Evrard, B. (2023). Influence of perinatal factors on blood tryptase and fecal calprotectin levels in newborns. *Children*, 10(2), 345. DOI: 10.3390/children10020345.

11. Lężyk-Ciemniak, E., Tworzywicz, M., Wilczyńska, D., Szaflarska-Popławska, A., Krogulska, A. (2021). Usefulness of testing for fecal calprotectin in pediatric gastroenterology clinical practice. *Med Princ Pract.*, 30(4), 311–319. DOI: 10.1159/000512631.

12. Kaczmarczyk, M., Löber, U., Adamek, K., Węgrzyn, D., Skonieczna-Żydecka, K., Malinowski, D., Łoniewski, I., Markó, L., Ulas, T., Forslund, S.K., et al. (2021). The gut microbiota is associated with the small intestinal paracellular permeability and the development of the immune system in healthy children during the first two years of life. *J. Transl. Med.*, 19, 177. DOI: 10.21203/rs.3.rs-154335/v1.

13. Rodríguez-Belvís, M.V., Bris, J.F.V., Fernández, C.P., García-Salido, A., Antón, J.A., Ortega, G.D., Codoceo, R.A.M. (2020). Normal fecal calprotectin levels in healthy children are higher than in adults and decrease with age. *Paediatrics & Child Health*, 25(5), 286–292. DOI: 10.1093/pch/pxz070.

14. Campeotto, F., Elie, C., Rousseau, C., Giuseppi, A., Hachem, T., Gobalakichenane, P., Le Touzey, M., de Stefano, M., Butel, M., Kapel, N. (2021). Faecal calprotectin and gut microbiota do not predict enteropathy in very preterm infants. *Acta Paediatr.*, 110, 109–116. DOI: 10.1093/pch/pxz070.

15. Cekovic, J., Prodanovic, N., Mijailovic, S., Knezevic, S., Vuletic, B., Stojkovic, A., Savic, D., Prodanovic, T., Stanojevic, M. & Simovic, A. (2022). The perinatal factors that influence the excretion of fecal calprotectin in premature-born children. *Open Medicine*, 17(1), 1275–1281. DOI: 10.1515/med-2022-0522.

16. Ramos, A.D.S., Viana, G.S.C., Brigido, M.de M., Almeida, J.F. (2021). Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel diseases: implications in pathogenesis and therapeutic targets. *Pharmacological Research*, 171, 105779. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105779.
17. Drury, B., Hardisty, G., Gray, R.D., Ho, G. (2021). Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel disease: pathogenic mechanisms and clinical translation. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 12(1), 321–333. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.002.
18. Lisowska-Myjak, B., Skarżyńska, E., Jakimiuk, A.J. (2023). Links between vitamin D-binding protein, alpha-1 antitrypsin and neutrophil proteins in meconium. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 57, 15–22. DOI: 10.33594/000000604.
19. Jenkinson, A., Aladangady, N., Wellmann, S., Eaton, S., Bühner, C., Fleming, P., Roehr, C. (2024). Pancreatic insufficiency, digestive enzyme supplementation, and postnatal growth in preterm babies. *Neonatology*. 121(3), 283–287. DOI: 10.33594/000000604.
20. Jones, A.M. (2023). The clinical and laboratory impact of reporting faecal elastase-1 in watery stool samples. *Annals of Clinical Biochemistry*, 60(1), 72–74. DOI: 10.1177/00045632221143678.
21. Münch, A., Bühner, C., Longardt, A.C. (2021). Digestive enzyme replacement relieves growth failure in preterm infants with poor exocrine pancreatic function: a retrospective case series. *Eur J Pediatr*, 180, 2951–2958. DOI: 10.1007/s00431-021-04069-0.

Отримано 10.09.2024

Прийнято до друку 03.10.2024

Електронна адреса для листування: babintseva@bsmu.edu.ua