



НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ISSN 2226-1230 (PRINT)
ISSN 2413-4260 (ONLINE)

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал. Свідоцтво про державну реєстрацію серія KB №18106-6906P від 2.09.2011 р.
Видається з 2011 р.
Засновники: Буковинський державний медичний університет
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

Наказом Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 р. № 409 видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, Категорія «Б».

Журнал включений у каталоги та наукометричні бази: Національна бібліотека ім. В.І. Вернадського (National Library of Ukraine), «Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа URAN (Open Journal Systems), CrossRef, WorldCat, Google Akademi, Index Copernicus, BASE, DOAJ, Scilit з 15.05.2022 року журнал включений до тестової версії БД Scopus.

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
medical scientific journal

Key title: Neonatologîâ, hîrurgîâ ta perinatal'na medicina (Online)
Abbreviated key title: Neonatol. hir. perinat. med. (Online)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Бойчук Тарас Миколайович – д.мед.н., професор, Голова Вченої Ради Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», Заслужений лікар України, спеціальність «Неонатологія» (м. Київ, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Заступники головного редактора:

Годованець Юлія Дмитрівна – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

Андрієць Оксана Анатоліївна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, в.о. ректора закладу вищої освіти Буковинський державний медичний університет МОЗ України, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

Горбатюк Ольга Михайлівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)

Наукові консультанти:

Добрянський Д.О. – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, спеціальність "Неонатологія" (м. Львів, Україна)

Гречанина О.Я. – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ "Харківський державний медичний університет МОЗ України", спеціальність "Медична генетика" (м. Харків, Україна)

Дронова В.Л. – д.мед.н., професор, перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України", керівник відділення оперативної гінекології, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Київ, Україна)

Похилько В.І. - д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи Вишого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», спеціальність "Дитяча анестезіологія" (м. Полтава, Україна)

Нечитайло Ю.М. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Педіатрія" (м.Чернівці, Україна)

Македонський І.О. - д.мед.н., професор, директор Медичного центру матері та дитини ім. Руднева, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені О.Гончара МОН України, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Дніпро, Україна)

Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – Клименко Т.М., д.мед.н., професор (м. Харків, Україна)

медична генетика – Горовенко Н.Г., член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор (м. Київ, Україна)

неонатальна хірургія – Лосев О.О., д.мед.н., професор (м. Одеса, Україна)

педіатрія – Сорокман Т.В., д.мед.н., професор (м.Чернівці, Україна)

акушерство та гінекологія – Юзько О.М., д.мед.н., професор (м.Чернівці, Україна)

перинатальна діагностика – Лук'янова І.С., д.мед.н., професор (м.Київ, Україна)

Відповідальний редактор журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина"

Бабінцева А.Г. - д.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

Відповідальний редактор електронної версії журналу в системі Open Journal Systems (OJS):

Годованець О.С. - к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)
Нікуліна Л.І. (м. Київ, Україна)
Шунько Є.Є. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гулів Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)

Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микиєв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Рибальченко В.Ф. (м. Київ, Україна)
Руденко С.О. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, Україна)
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)
Кравченко О.В. (м. Чернівці, Україна)
Макачук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Борисова Т.П. (м. Дніпро, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривопустов С.П. (м. Київ, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

Веропотвелян М.П. (м. Кривий Ріг, Україна)
Галаган В.Д. (м. Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)
Ластівка І.В. (м. Чернівці, Україна)
Тимченко О.І. (м. Київ, Україна)

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
Протокол №7 від 24 листопада 2022 року*

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна

Контактний телефон: +38 (0372) 52-39-63

e-mail: print@bsmu.edu.ua

ВИДАВЕЦЬ

ТОВ «Редакція журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Адреса: 04053, м. Київ, пров. Бехтерівський, 4Б, оф. 47

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: Буковинський державний медичний університет МОЗ України,
Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. Заступнику головного редактора
журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" професору Годованець Юлії Дмитрівні.

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Офіційний web-сайт журналу: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України,
в рамках некомерційного проекту PublicKnowledge Project

Електронна версія журналу представлена:

Національна бібліотека ім. В.І.Вернадського (м Київ, Україна), Наукова періодика України, №347,

web-сайт: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>

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

web-сайт: http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,
державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.

Публікаційна етика журналу відповідає положенням «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали,
підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів
(International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>)

Редакція журналу підтримує міжнародні принципи наукових публікацій згідно рекомендацій Комітету з етики публікацій (COPE),
Довіднику журналів відкритого доступу (DOAJ), Асоціації наукових видавців відкритого доступу (OASPA)
та Всесвітньої асоціації медичних редакторів (WAME)



**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІЇ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ.
ДОДИПЛОМНА ТА ПІСЛЯДИПЛОМНА
ПІДГОТОВКА ЛІКАРІВ**

- Д.Ю. Нечитайло, Т.М. Міхеева, О.С. Годованець*
ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ПЕДІАТРІЇ ІНОЗЕМНИМ
СТУДЕНТАМ ШОСТОГО КУРСУ В УМОВАХ
ВОЄННОГО СТАНУ4
- І. Савка, С. Савка, Н. Войткевич*
СОЦІАЛЬНА АДАПТАЦІЯ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ
В УМОВАХ НАВЧАННЯ ПІД ЧАС
ПАНДЕМІЇ COVID 19.....9

**РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ
ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ**

- В.І. Дубецький, О.М. Макаrchuk, О.А. Андрієць, М.І. Римарчук*
ФАКТОРИ РИЗИКУ ПАТОЛОГІЇ ПУПОВИНИ
І ЧИННИКИ НЕГАТИВНИХ ПЕРИНАТАЛЬНИХ
НАСЛІДКІВ ТА ЗАХВОРЮВАНОСТІ
НОВОНАРОДЖЕНИХ.....14
- А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробіова,
Н. Я. Скрипченко, С. М. Толкач, Н. В. Рудакова,
Ю. М. Бондаренко, С. К. Стрижак*
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ
СИСТЕМИ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД»
ПІД ВПЛИВОМ МАЛИХ ДОЗ РАДІАЦІЇ.....21
- Ю.В. Цисар, О.А. Андрієць, А.В. Андрієць, А.В. Семеняк*
РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ
1-В ТА ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-А
В ДІАГНОСТИЦІ ПУБЕРТАЛЬНИХ МЕНОРАГІЙ
НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЦИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.....31
- О.М.Горбатюк, А.Й.Наконеchnий, Є.О.Руденко,
В.П.Прытула, Я.М.Сусак*
НЕВІДКЛАДНІ ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ
У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ЛІМФАТИЧНИМИ
МАЛЬФОРМАЦІЯМИ ГРУДНОЇ
ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ.....38
- О.Ю. Оболонська, Т.П. Борисова,
Л.І. Вакулєнко, О.І. Оболонський*
ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ БІОМАРКЕРУ ЛІПОКАЛІН,
АСОЦІЙОВАНИЙ З ЖЕЛАТИНАЗОЮ НЕЙТРОФІЛІВ,
У СЕЧІ ПРИ ГОСТРОМУ ПОШКОДЖЕННІ НИРОК
У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З ГЕМОДИНАМІЧНО
ЗНАЧУЩОЮ ВІДКРИТОЮ
АРТЕРІАЛЬНОЮ ПРОТОКОЮ.....43
- Л.С. Стрижак, І.О. Анікін*
СІРОВАТКОВИЙ ЦИСТАТИН С ЯК МАРКЕР
ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ, ПІДДАНИХ ТЕРАПЕВТИЧНОМУ
ОХОЛОДЖЕННЮ.....49
- Ю.В. Марушко, О.В. Хомич*
ЧАСТОТНА ХАРАКТЕРИСТИКА АКУСТИЧНИХ СИГНАЛІВ
У ЛЕГЕНЯХ ДІТЕЙ З ПНЕВМОНІЄЮ
ЗА ДОПОМОГОЮ НОВОГО ПРИБЛАДУ
АКУСТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ «ТРЕМБИТА-CORONA».....59

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

- О.М. Горбатюк*
АНОМАЛІЇ СЕЧОВОЇ ПРОТОКИ У ДІТЕЙ
(аналіз медичних джерел і власних спостережень).....67

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

- О.В. Мозирська*
РОЛЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ
АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ.....73

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

- М.Л.Аряев, Т.В.Волощук, І.В.Кузьменко, Л.О.Виходченко, Д.В. Усенко*
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВРОДЖЕНОГО
ГІПЕРІНСУЛІНІЗМУ.....79

НОВИНИ

- EUROPEAN SOCIETY OF PEDIATRIC AND NEONATAL
INTENSIVE CARE (ESPNIC). ONLINE - SEMINAR
"ЛІКУВАЛЬНА ГІПОТЕРМІЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ.
ПРАКТИЧНИЙ ПІДХІД" 10 листопада 2022 року.....83
- СЕМІНАР З ПЕДІАТРИЧНОЇ ПАЛАТИВНОЇ ДОПОМОГИ
(м.Зальцбург, Австрія) 6-12 листопада 2022 року.....85
- ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ
МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ.....86

**CURRENT ISSUES OF THE ORGANIZATION
OF NEONATOLOGY AND PERINATAL MEDICINE
IN UKRAINE. UNDERGRADUATE AND
POSTGRADUATE TRAINING OF DOCTORS**

- D.Nechitaylo, T.Miheeva, O.Godovanets*
FEATURES OF TEACHING OF THE PEDIATRICS
TO FOREIGN SIXTH-YEAR STUDENTS
IN THE CONDITIONS OF MARTIAL LAW.....4
- I. Savka, S. Savka, N.Voytkevich*
SOCIAL ADAPTATION OF INTERNATIONAL STUDENTS
IN THE CONDITIONS OF TRAINING DURING
COVID-19 PANDEMIC.....9

**RESULTS THESIS
AND SCIENTIFIC-RESEARCH**

- B.I. Dubetskyi, O.M. Makarchuk, O.A. Andriiets, M.I. Rymarchuk*
RISK FACTORS OF UMBILICAL CORD PATHOLOGY
AND FACTORS OF NEGATIVE PERINATAL
CONSEQUENCES AND NEWBORN
INCIDENCE.....14
- A. A. Zhyvetska-Denysova, I. I. Vorobiova,
N. Ya. Skrypchenko, S. M. Tolkach, N. V. Rudakova,
Yu. M. Bondarenko, S. K. Stryzhak*
PECULIARITIES OF THE FORMATION OF THE FUNCTIONAL
SYSTEM "MOTHER-PLACENTA-FETUS" BY THE INFLUENCE
OF SMALL DOSES OF RADIATION.....21
- Y.V. Tsysar, O.A. Andriiets, A.V. Andriiets, A.V. Semenyak*
THE ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES
INTERLEUKIN 1-B AND TUMOR NECROSIS
FACTOR-A IN DIAGNOSTICS OF PUBERTAL
MENORRHAGES AGAINST THYROID PATHOLOGY.....31
- O. Gorbatyuk, A.Nakonechnyi, Y.Rudenko,
V. Prytula, Y. Susak*
SURGICAL EMERGENCY
IN INFANTS AND TODDLERS
WITH ABDOMINAL AND MEDIASTINAL
LYMPHATIC MALFORMATIONS.....38
- O. Yu. Obolonska, T.P. Borysova, I. Vakulenko L.I.I, O.I. Obolonsky*
THE DIAGNOSTIC VALUE OF URINE
GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN
AS A BIOMARKER FOR ACUTE
KIDNEY INJURY IN PRETERM
INFANTS WITH HEMODYNAMICALLY
SIGNIFICANT PATENT
DUCTUS ARTERIOSUS.....43
- L. Stryzhak, I. Anikin*
SERUM CYSTATIN C AS A PREDICTOR OF THE
DEVELOPMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY
IN NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC
ENCEPHALOPATHY SUBMITTED
TO THERAPEUTIC COOLING.....49
- Yu. Marushko, O. Khomych*
FREQUENCY CHARACTERISTICS OF ACOUSTIC FEATURES
OF SOUND SIGNALS IN THE LUNGS OF CHILDREN WITH
PNEUMONIA USING A NEW ACOUSTIC DIAGNOSTIC DEVICE
"TREMBITA-CORONA".....59

ANALYTICAL REVIEWS

- O.Gorbatyuk*
URACHAL ANOMALIES IN CHILDREN
(analysis of medical literature and own observations).....67

**RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION
IN HEALTH CARE PRACTICE**

- O.V. Mozyrska*
THE ROLE OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN THE
TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN.....73

CASES FROM PRACTICE

- M.L. Aryayev, T.V. Voloshchuk, I.V. Kuzmenko, L.O. Vyhodchenko, D.V. Usenko*
CLINICAL CASE OF CONGENITAL
HYPERINSULINISM.....79

NEWS

- EUROPEAN SOCIETY OF PEDIATRIC AND NEONATAL
INTENSIVE CARE (ESPNIC). ONLINE - SEMINAR
"THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NEWBORNS. A
PRACTICAL APPROACH" (November 10, 2022).....83
- WORKSHOP ON PEDIATRIC PALLIATIVE CARE
(Salzburg, Austria)/ November 6-12, 2022.....85
- REQUIREMENTS FOR REGISTRATION
TO SUBMIT PUBLICATIONS.....86

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ. ДОДИПЛОМНА ТА ПІСЛЯДИПЛОМНА ПІДГОТОВКА ЛІКАРІВ / CURRENT ISSUES OF THE ORGANIZATION OF NEONATOLOGY AND PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE. UNDERGRADUATE AND POSTGRADUATE TRAINING OF DOCTORS

УДК: 378.147.016:616-053.2]-057.875-054.6:355
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.1

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ПЕДІАТРІЇ
ІНОЗЕМНИМ СТУДЕНТАМ ШОСТОГО
КУРСУ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ

*Д.Ю. Нечитайло, Т.М. Міхєєва,
О.С. Годованець*

Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

Резюме. На сьогоднішній день дистанційне навчання є надзвичайно актуальним в Україні. У час інтернет-технологій багато аспектів нашого життя переноситься в мережу, прискорюючи тим самим темпи розвитку інформаційного суспільства і долаючи географічні бар'єри. Незважаючи на воєнний стан, необхідно продовжувати навчання на всій території країни. Міністерство освіти і науки України рекомендує керівникам закладів вищої освіти провадити освітній процес максимально наближено до традиційного формату з урахуванням обмежень воєнного часу та безумовного забезпечення захисту учасників освітнього процесу, вирішити відповідний комплекс питань із залученням органів студентського самоврядування та профспілкових організацій.

Метою дослідження було проаналізувати ефективність дистанційного вивчення педіатрії в іноземних студентів шостого курсу в умовах воєнного стану.

У Буковинському державному медичному університеті іноземні студенти шостого курсу вивчають навчальну дисципліну «Педіатрія». Проводячи онлайн заняття зі студентами у програмі Google Meet існує можливість пояснити новий навчальний матеріал та опитати студентів із попередніх тем, транслювати навчальні фільми, демонструвати матеріали на робочому столі комп'ютера й надати доступ до свого екрану, щоб показати презентації або іншу інформацію. Також можливим є ведення стріму з палати стаціонару, де проходить лікування пацієнтів для відпрацювання суто практичних навичок, зокрема таких, як збирання анамнезу захворювання та життя у дитини чи її батьків, проведення об'єктивного обстеження тощо.

Для аналізу якості вивчення тем викладачі кафедри задають студентам завдання по підготовці презентації в програмі Power Point, яку потім демонструють під час заняття в Google Meet. Після цього проводиться обговорення та дискусії, що сприяє кращому засвоєнню навчального матеріалу та впливає на кінцевий результат оцінювання.

За допомогою сервісу Google Classroom викладачами кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини було створено базу тестових завдань по тематиці занять дисципліни «Педіатрія» для контролю засвоєння пройденого матеріалу, запроваджено онлайн здачу підсумкового тестового контролю з використанням тестів MCI та Крок-2 на сервері «Moodle».

Таким чином, сервіси Google Meet та Google Classroom володіють багатим арсеналом цифрових можливостей, дають змогу проводити повноцінні опитування, демонструвати презентації та інший мультимедійний контент, організувати он-лайн тестування, відтворювати відео в режимі реального часу з палати хворого тощо, тому являються гарною альтернативою офлайн вивчення педіатрії для студентів шостого курсу в умовах воєнного стану.

Ключові слова: воєнний стан; дистанційне навчання; Google Meet, Google Classroom.

Вступ

На сьогоднішній день дистанційне навчання є надзвичайно актуальним в Україні. У час інтернет-технологій багато аспектів нашого життя переноситься в мережу, прискорюючи тим самим темпи розвитку інформаційного суспільства і долаючи географічні бар'єри [1]. Не стає виключенням й сучасна медична освіта. Зараз вже не обов'язково знаходитись поруч з викладачем. Тривалий час функціонує заочна форма навчання студентів, а її можливості дуже обмежені. Інтернет дає змогу розширити можливості навчання, зробити заочне

спілкування з викладачем справді повноцінним, всеохоплюючим та фактично очним, що є пріоритетним у сфері медичної освіти [2].

Даний формат навчання знайомий українцям протягом трьох останніх років через пандемію COVID-19 [3]. Дистанційне навчання визначається Оксфордським словником англійської мови як метод навчання, при якому лекції, практичні та семінарські заняття транслюються або проводяться заочно, без необхідності відвідування коледжу чи вузу. Дана форма навчання дозволяє використовувати комп'ютерні і телекомунікаційні

технології, які забезпечують інтерактивну взаємодію викладачів та студентів на різних етапах навчання та самостійну роботу з матеріалами інформаційної мережі [3].

У закладах вищої освіти України елементи дистанційного навчання були запроваджені ще в 2020 році у зв'язку з пандемією COVID-19 [4]. Освітній процес медиків реалізовувався на підставі виконання Постанови Кабінету Міністрів України «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» та наказу Міністерства освіти і науки України «Про організаційні заходи для запобігання поширенню коронавірусу COVID-19» у закладах вищої медичної освіти було запроваджено дистанційну форму навчання [5, 6].

На даний момент дистанційне навчання у медичних вузах дає можливість охопити сукупність засобів надання учбового матеріалу, консультацій та контролю успішності студента, а також інтерактивної співпраці викладача і студента з можливістю швидкого доповнення курсу новою інформацією й коригування помилок [7, 8].

Незважаючи на умови воєнного стану в Україні, маємо продовжувати навчання на всій території країни, а в деяких регіонах навіть під загрозою ракетно-бомбових ударів та можливих пошкоджень критичної інфраструктури та обмежень у використанні енергоресурсів. За таких умов першим пріоритетом у діяльності закладів освіти є гарантування безпечних умов навчання та праці для усіх учасників освітнього процесу, зокрема з урахуванням досвіду роботи закладів освіти в умовах воєнного часу. Крім того, необхідно забезпечувати якість освіти, яка буде впливати на перспективи добробуту нинішніх здобувачів освіти, їх родин, громад і країни в цілому впродовж десятиліть.

Указом Президента України від 24 лютого 2022 року № 64/2022 «Про введення воєнного стану в Україні», затвердженим Законом України 24 лютого 2022 року № 2102-IX (із змінами) освітній процес у закладах освіти та діяльність закладів освіти провадиться на принципах автономії та самоврядування, вони самостійно визначають форми здобуття освіти та організації освітнього процесу [9]. Згідно Закону України «Про освіту» здобувачам освіти, працівникам закладів освіти, установ освіти, наукових установ, у тому числі тим, які в умовах воєнного стану, надзвичайної ситуації або надзвичайного стану в Україні чи окремих її місцевостях, оголошених у встановленому порядку, були вимушені змінити місце проживання, залишити робоче місце, місце навчання, незалежно від місця їх проживання на час особливого періоду гарантується, зокрема, організація освітнього процесу в дистанційній формі або в будь-якій іншій формі, що є найбільш безпечною для його учасників [10].

Міністерство освіти і науки України, як головний центральний орган виконавчої влади у сфері освіти і науки, рекомендує керівникам закладів вищої освіти провадити освітній процес максимально наближено до традиційного формату з урахуванням обмежень воєнного часу та безумовного забезпечення захисту учасників освітнього процесу, вирішити відповідний комплекс питань із залученням органів студентського самовряду-

вання та профспілкових організацій.

У Буковинському державному медичному університеті з 1 вересня впроваджена змішана форма навчання: офлайн – для вітчизняних студентів усіх курсів та онлайн – для іноземних студентів, які виявили бажання продовжити вчитися у вузі, незважаючи на воєнний стан у країні. Майже усі студенти 6-го курсу підтвердили своє бажання закінчити університет та отримати дипломи.

Метою дослідження було проаналізувати ефективність дистанційного вивчення педіатрії в іноземних студентів шостого курсу в умовах воєнного стану.

Відповідно до указу Президента України від 24 лютого 2022 року № 64/2022 «Про введення воєнного стану в Україні» [9], освітній процес для студентів-медиків у Буковинському державному медичному університеті був переведений на дистанційну форму навчання. Іноземні студенти шостого курсу вивчають навчальну дисципліну «Педіатрія» на базі кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини протягом чотирьох тижнів, що включає 6 кредитів Європейської кредитної трансферно-накопичувальної системи (ЕКТС), зокрема на практичні заняття відводиться 106 годин, на самостійну роботу – 74 години. Загальна кількість годин дисципліни становить 180 годин.

Метою вивчення навчальної дисципліни «Педіатрія» на 6 курсі є поглиблення теоретичних знань, удосконалення і засвоєння практичних навичок з визначення різних клінічних варіантів та ускладнення найбільш поширених захворювань дитячого віку, планування обстеження хворої дитини та інтерпретації отриманих результатів при найбільш поширених захворюваннях дитячого віку, проведення диференційної діагностики та виставлення попереднього клінічного діагнозу найбільш поширених захворювань дитячого віку, визначення тактики ведення хворого при захворюваннях дитячого віку, виставлення діагнозу і надання екстреної допомоги при основних невідкладних станах у клініці дитячих хвороб, демонстрування вміння ведення медичної документації у клініці дитячих хвороб, а також набуття професійного рівня готовності майбутніх лікарів зі спеціальності «Медицина» до самостійної роботи.

Переходячи на формат он-лайн навчання з іноземними студентами виникла потреба використання різноманітних засобів із функціями групових відеодзвінків, чатів та відеоконференцій. Однією із найбільш пристосованих для навчання та зручних у використанні в Буковинському державному медичному університеті виявилася програма Google Meet, якою ми користуємося вже з 2020 року. Цей сервіс доступний для усіх користувачів та пристроїв, надає можливість приєднання як через браузер, так й через додатки для Android чи iOS. Тобто, викладачі можуть розпочати зустріч через комп'ютер, а закінчити - на іншому пристрої, наприклад, через телефон. У відеозустрічі можуть одночасно брати участь до 150 користувачів, що є можливим зокрема для читання лекцій студентам.

Проводячи онлайн заняття у програмі Google Meet відповідно є можливість пояснити новий навчальний матеріал та опитати студентів із попере-

днів тем, транслювати навчальні фільми, демонструвати матеріали на робочому столі комп'ютера й надати доступ до свого екрану, щоб показати презентації або іншу інформацію. Також можливим є ведення стріму з палати стаціонару, де проходить лікування пацієнтів для відпрацювання суто практичних навичок таких, як збирання анамнезу захворювання та життя у дитини чи її батьків, проведення об'єктивного обстеження. У подальшому даний стрім може бути збережений на Google Диску. Планування заняття та створення веб-посилання для нього здійснюється на постійній основі через Google-календар. Синхронізація запланованих занять виконується автоматично на всіх пристроях.

Згідно із навчальною програмою дисципліни «Педіатрія» для студентів шостого курсу передбачено 19 тем для практичних занять та декілька тем для самостійного опрацювання. Для аналізу якості вивчення та засвоєння даних тем викладачі кафедри задають студентам завдання по підготовці презентацій в програмі Power Point, які потім демонструються під час занять в Google Meet. Після цього проводиться обговорення та дискусії, що сприяє кращому засвоєнню навчального матеріалу та впливає на кінцевий результат оцінювання.

За допомогою сервісу Google Classroom викладачами кафедри було створено базу тестових завдань за тематикою занять для контролю якості засвоєння прайденого матеріалу. Окрім того даний сервіс надає можливість встановлювати час для проходження тестування, інформує викладача про відкриття студентами додаткових вкладок в браузері. Завдяки Google Classroom студенти зберігають свої робочі файли і можуть виконувати завдання на Google Диску. Викладачі кафедри постійно роблять оголошення, ставлять запитання і залишають коментарі для студентів у реальному часі, що дає змогу налагоджувати постійний зв'язок з ними не тільки під час занять, але й у позакласний час.

Впродовж багатьох років у Буковинському державному медичному університеті впроваджено використання в освітньому процесі серверу дистанційного навчання «Moodle», на якому для навчальної дисципліни «Педіатрія» створені електронні навчальні курси, які містять тематичні організаційно-методичні та навчально-довідкові блоки, а також засоби самоконтролю та перевірки знань студентів. Даний сервер є досить зручним для студентів та дає можливість краще підготуватися до практичних занять.

На кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини на останньому тижні вивчення дисципліни «Педіатрія» запроваджено он-лайн задачу підсумкового тестового контролю на базі тестів МСІ та Крок-2 на сервері «Moodle». Кожного року іноземні студенти з Індії, які закінчили українські вищі медичні навчальні заклади, для

підтвердження свого диплому на батьківщині мають скласти ліцензійний іспит МСІ, який проводить Національна рада іспитів (NBE) в Індії [11]. Іспит є однією з обов'язкових вимог для громадянина Індії, який навчався у медичному закладі за межами рідної країни, щоб займатися медичною практикою в країні [12]. Іспит проводиться двічі на рік у червні та грудні у третій понеділок та вівторок місяця.

База даних підсумкового тестового контролю складається із тестів МСІ та Крок-2 за останні 5 років, які постійно оновлюються викладачами кафедри. Кожен іноземний студент шостого курсу повинен пройти тестування. Після тестування викладачі мають змогу бачити усі результати та сформулювати загальний звіт. У разі отримання позитивного результату - студент допускається до складання підсумкового модульного контролю. У разі негативного результату тестів обов'язковим є його повторне перескладання. Дане тестування було запропоноване на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини та має декілька задач: з одного боку – це контроль за рівнем оволодіння знаннями з дисципліни під час дистанційного навчання та своєрідний допуск до складання модулю, з іншого боку – це додаткова можливість підготувати іноземних студентів до ліцензійного іспиту Крок-2, а студентів з Індії також для подальшої здачі тестів МСІ на батьківщині.

Висновки:

1. Використання сервісу відеоконференцій Google Meet для дистанційного навчання з іноземними студентами шостого курсу є гарною альтернативою офф-лайн навчання в умовах воєнного стану.

2. Сервіси Google Meet та Google Classroom володіють багатим арсеналом цифрових можливостей, що надає змогу викладачам проводити повноцінні опитування, демонструвати презентації та інший мультимедійний контент, організувати он-лайн тестування, відтворювати відео в режимі реального часу з палати хворого тощо, що мінімізує втрату ефективності під час вивчення такої базової клінічної дисципліни «Педіатрія» в умовах воєнного стану.

3. Запропоноване викладачами кафедри контрольне тестування для студентів 6 курсу на сервері Moodle на завершення курсу надає можливість об'єктивного оцінювання рівню засвоєння прайденого матеріалу та ступеню підготовки до здачі підсумкового модульного контролю з дисципліни «Педіатрія», безпосередньо покращити підготовку студентів до складання ліцензійних іспитів Крок-2 та тестів МСІ в майбутньому.

Конфлікт інтересів. Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Література

1. Аряев МЛ, Капліна ЛС, Сеньківська ЛІ, Павлова ВВ. Перший досвід дистанційного навчання в медичних вузах України в умовах COVID-19-карантину. Здоров'я дитини. 2020;15(3):195-9. doi: 10.22141/2224-0551.15.3.2020.204555
2. Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Климач ТМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Кінаш ОВ. та ін. Дистанційне навчання в умовах карантину - очима студентів-медиків. Вісник проблем біології і медицини. 2021;1(159):163-8. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-163-168

3. Кравчук ІВ. Впровадження дистанційних технологій навчання в медицину та систему медичної освіти. 36. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2015;24(1):615-27.
4. Деякі питання організації дистанційного навчання. Наказ МОН України від 08.09.2020р. № 1115 [Інтернет]. Київ: МОН України; 2020 [цитовано 2022 Лис 28] Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0941-20#Text>
5. Про запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2. Постанова Кабінету Міністрів України від 11.03.2020р. № 211 [Інтернет]. Київ: КМ України; 2020 [оновлено 2020 Лис 11; цитовано 2022 Лис 28]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/211-2020-%D0%BF#Text>
6. Про організаційні заходи для запобігання поширенню коронавірусу COVID 19. Наказ МОН України від 16.03.2020р. № 406 [Інтернет]. Київ: МОН України; 2020 [оновлено 2020 Кві 08; цитовано 2022 Лис 29]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0406729-20#Text>
7. Симоненко ЄМ, Рибальченко ВФ, Журба ЮІ. Дистанційне навчання на клінічних хірургічних кафедрах під час карантину зі студентами 5 та 6 курсу. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасна освіта та наука: проблеми, перспективи, інновації; 2021 Січ 27-29; Київ. Київ: НПУ імені М.П.Драгоманова; 2021, с.312-4.
8. Lumar L, Storozhuk K. Peculiarities of Distance Medical Learning during the Covid 2019 Lockdown: Practical Experience of Teaching Medical English. *Wiad Lek.* 2021;74(8):1964-9. doi: 10.36740/WLek202108132
9. Про введення воєнного стану в Україні. Указ Президента України від 24.02.2022р. №64/2022 [Інтернет]. Київ: Президент України; 2022 [оновлено 2022 Лис 07; цитовано 2022 Лис 29]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/64/2022#Text>
10. Про освіту. Закон України від 05.09.2017р. №2145-VIII [Інтернет]. Київ: Верховна Рада України; 2017 [оновлено 2022 Лип 28; цитовано 2022 Лис 29]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2145-19#Text>
11. NBE to conduct screening test for medical graduates of foreign universities. *Indian Express* [Internet]. 31 Mar 2002 [cited 2022 Nov 29]. Available from: <https://archive.pib.gov.in/archive/releases98/1yr2002/rmar2002/06032002/r060320029.html>
12. MCI refuses to recognise foreign medical degrees. *The Times of India* [Internet]. 27 Jul 2007 [cited 2022 Nov 29]. Available from: <https://timesofindia.indiatimes.com/india/mci-refuses-to-recognise-foreign-medical-degrees/articleshow/2237283.cms>

FEATURES OF TEACHING OF THE PEDIATRICS TO FOREIGN SIXTH-YEAR STUDENTS IN THE CONDITIONS OF MARTIAL LAW

D.Nechitaylo, T.Miheeva, O.Godovanets

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

Summary

The distance learning is extremely relevant in nowadays Ukraine. In the era of Internet technologies, many aspects of our life are transferred to the network, thus accelerating development of the information society and overcoming geographical barriers.

Despite the martial law, it is necessary to continue education throughout the country. The Ministry of Education and Science of Ukraine recommends that the heads of higher education institutions conduct the educational process as close as possible to the traditional format, taking into account wartime restrictions and absolute protection of participants in the educational process, to resolve the relevant set of issues with the involvement of student self-government bodies and trade union organizations.

Aim: to analyze the effectiveness of distance learning of pediatrics for foreign 6th-year students in the conditions of martial law.

Main part. At the Bukovinian State Medical University, foreign students of the sixth year study the academic discipline "Pediatrics". Conducting online classes with students in the Google Meet gives possibility to explain new educational material and interview students about previous topics, broadcast educational films, demonstrate materials on the computer desktop, and give access to your screen to show presentations or other information on the desktop. It is also possible to conduct a stream from a ward of a hospital where patients are being treated to practice purely practical skills such as taking an anamnesis of the disease and the life of the child or the parents, conducting an objective examination. To analyze the quality of studying subject's topics, the teachers of the department set students the task of preparing a presentation in the Power Point program, which is then demonstrated during the class in Google Meet. After that, discussions and debates are held, which contributes to better assimilation of the educational material and affects the final result of the assessment. With the help of the Google Classroom service, the teachers of the department created a database of test tasks on the subject of classes to control the degree of assimilation of the material. At the department of pediatrics, neonatology and perinatal medicine, in the last week of the study of the discipline "Pediatrics", online submission of the final test control based on the MCI and Step-2 tests on the "Moodle" server was introduced.

Conclusions: Google Meet and Google Classroom services have a rich arsenal of digital capabilities, allow teachers to conduct full-fledged surveys, demonstrate presentations and other multimedia content, organize online testing, play videos in real time from the patient's ward, etc., so they serve as a good alternative to offline learning of pediatrics for sixth-year students in the condition of martial law.

Key words: Martial Law; Distance Learning; Google Meet; Google Classroom.

Контактна інформація:

Нечитайло Дмитро Юрійович – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

e-mail: dnechit@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8572-2017>

Міхєєва Тетяна Миколаївна, к.мед.н., асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: tmikhieieva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-9475-2017>

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

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

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-1224-2017>

Contact Information:

Dmitro Nechitaylo – Doctor of Medical Science, PhD, MD, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: dnechit@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8572-2017>

Tetiana Miheeva - PhD, Assistant of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal medicine Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: tmikhieieva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-9475-2017>

Oleksii Godovanets - PhD, Associate Professor of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal medicine Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

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

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-1224-2017>

Надійшло до редакції 05.08.2022 р.
Підписано до друку 20.11.2022 р



УДК: 378.013.42-054.62:616.98:578.834
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.2

SOCIAL ADAPTATION OF INTERNATIONAL STUDENTS IN THE CONDITIONS OF TRAINING DURING COVID-19 PANDEMIC

I. Savka, S. Savka, N. Voytkевич

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Резюме

Introduction. Social adaptation is an important part of adjustment of international students to training at educational establishments. Better academic achievements among international students are associated with the University membership and a high level of cross-cultural relations. All the components of social adaptation in the conditions of training during COVID-19 pandemic naturally have undergone substantial changes. It is also reflected on psychological state of students, since every country of residence introduced certain quarantine regulations at different times. Some of these regulations were rather strict including curfew and prohibition to leave the house. Under such conditions worries of parents concerning incidence of COVID-19 at home and the country of residence cannot be excluded, as well as intensification of nostalgia due to impossibility to cross the border and return home etc.

Objective of our research was to study the main components forming social adaptation of international students in the conditions of quarantine caused by COVID-19.

Materials and methods. Our study involved 220 junior students of the 1st-3rd years of training at Bukovinian State Medical University (BSMU). In order to obtain maximum objective and reliable results, the survey was anonymous and randomized involving every third student of a corresponding year of studies. The whole list of questions was arranged into one questionnaire. A student had to give a positive or negative answer. Social adaptation of international students was assessed by means of the Student Adaptation to College Questionnaire (SACQ) developed by Robert W. Baker and Bohdan Siryk (1989, 1994) with the author's changes and modifications. About 85% of students involved in the survey were from India, about 4% – from Ghana, the rest 11% of the students were from other countries of Asia, Europe, Africa and USA.

Results. Under conditions of transfer to the distance learning under pandemic conditions due to COVID-19 the components of social adaptation of international students remain on rather high levels. Thus, the level of general social adaptation under the above conditions remained on the highest and high rates among 55% international learners of higher education, and the rate of social distancing and communication with other people was in 41,4% of foreigners. Nostalgia level was maximum among 55,5% of international students under quarantine conditions of studies, and the rates of social adaptation to the environment remained on the highest levels practically among 80% of respondents.

At the same time, direct interrelations of a moderate and strong levels are found between general social adaptation and social distancing with other people, nostalgia, social adaptation to the environment, between social distancing with other people and nostalgia, social distancing and social adaptation to the environment, and between nostalgia and social adaptation to the environment.

Conclusions. One of the important components for successful academic progress of international students is their social adaptation.

At the same time, all the major components of social adaptation in the form of general social adaptation, social distancing and communication with other people, nostalgia and social adaptation to the environment remain on the highest or rather high levels among the prevailing majority of international applicants of higher medical education under conditions of new forms of training during pandemic caused by COVID-19.

Key words: Social Adaptation; International Students; Education, COVID-19.

Introduction

Social adaptation is an important part of adjustment of international students to training at educational establishments. Better academic achievements among international students are associated with the University membership and a high level of cross-cultural relations [1].

One of the factors influencing on social adaptation is a command of a foreign language (the language of the country of temporary residence) [2]. The majority of international students choose English as the language of international communication and professional training. A number of authors of Arabic origin prefer lingual dualism: training by means of the language of the country of temporary residence and mastering professional English terminology [3].

Social adaptation comes under the influence

of cultural differences and ideological values [4]. Social adaptation level is improved by the available university community of international students who cooperate with each other and enjoy communication with people of similar origin, cultural values, language etc. [5]. Thus, in this respect Japanese researchers indicate that students in ethnically diverse regions, as a rule, are more interested in health care of Japan, and admission of international students to local universities only improves academic performance [6].

All the components of social adaptation in the conditions of training during COVID-19 pandemic naturally have undergone substantial changes. It is also reflected on psychological state of students, since every country of residence introduced certain quarantine regulations at different times. Some of

these regulations were rather strict including curfew and prohibition to leave the house. Under such conditions worries of parents concerning incidence of COVID-19 at home and the country of residence cannot be excluded, as well as intensification of nostalgia due to impossibility to cross the border and return home etc.

More than 2 000 international students were studied during the 2019-2021 academic year at pre-graduation stage at Bukovinian State Medical University in English as a language of instruction in the area of Medicine and academic degree of Master.

Therefore, to study the level of social adaptation of our international students considering their general adjustment to the University training, social distancing and communication with other people, nostalgia and adaptation to the environment under conditions of education during COVID-19 pandemic was important for us.

Objective of our research was to study the main components forming social adaptation of international students in the conditions of quarantine caused by COVID-19.

Materials and methods

Our study involved 220 junior students of the 1st-3rd years of training. In order to obtain maximum objective and reliable results, the survey was anonymous and randomized involving every third student of a corresponding year of studies. The whole list of questions was arranged into one questionnaire. A student had to answer positively or negatively every question. The results obtained were statistically processed according to the common rules considering mean, the error of the mean, absolute and relative values, minimal and maximal indices, correlations between the results obtained.

The study was carried out according to the basic bioethical principles of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (dated 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the Ethical Principles of Scientific Medical Research with Human Participation (1964-2013), the Order of the Ministry of Health of Ukraine №690 (dated September 23, 2009). The Committee on Biomedical Ethics of the Bukovinian State Medical University did not reveal any violations of moral and legal norms during this scientific research (Protocol №2, dated October 20, 2022).

Social adaptation of international students to studies at the medical university during COVID-19 pandemic in our research was assessed by means of the Student Adaptation to College Questionnaire (SACQ) developed by Robert W. Baker and Bohdan Siryk (1989, 1994) with the author's changes and modifications [7].

General adaptation to training was assessed by the following data: feeling at ease in the university environment, involvement in social activities of the university, good adjustment, availability of several close social relations and sufficient social skills providing a successful joining the ranks of the university environment, satisfaction in social participation and social life at the university.

Social distancing and communication with other people were described by means of 7 items: desire

to meet new people and make friends, available informal contacts with teachers, good relations with room-mates, feeling difficulties in communication at the university, poor relations with group-mates of an opposite sex, self-perception unlike others, presence of good friends able to discuss issues with you.

Nostalgia included: missing relatives and home, desire to be at home, feeling of loneliness.

The level of adjustment to the environment included 3 questions, determining a positive solution concerning studies at the university, satisfaction with living conditions at the hostel and events organized after classes.

About 85% of students involved in the survey were from India, about 4% – from Ghana, the rest 11% of the students were from other countries of Asia, Europe, Africa and USA.

Results

Statistical processing of the answers and general questionnaire findings allowed us to obtain the following results.

116 (52,7%) out of 220 respondents were males, and the rest – 104 (47,3%) were females.

Minimum age of the first-year students was 18 years. There were 28 (12,7%) of them. 32 individuals (14,5%) were 19 years old, and the majority of students were 20 years of age – 83 (37,7%). The age of students from the 2nd-3rd years of studies increased gradually, but the number decreased. Thus, 38 students (17,3%) at the age of 21 were questioned, at the age of 22– 24 students (10,9%), at the age of 23 years – 6 students (2,7%) and at the age of 24-27 years – per 3 students (1,4%) only.

The majority of international students were urban residents – 183 persons (83,2%), and the rest of them lived in the suburb – 21 individuals (9,5%) and country – 16 ones (7,3%).

The majority of students originated from families with 4 family members – 81 individuals (36,9%) and 5 family members – 69 individuals (31,5%); there were only 20 (9,1%) students from the families with 3 family members, 34 students (15,5%) from the families with 6 and 9 students (4,1%) from the families with 7 family members. Only 2 students (0,9%) were from the families with 8 family members, and there was 1 student (0,4%) in every family consisting of 2, 9, 10, 12 and 14 family members.

By the results of examination of separate components of the social adaptation among international students and their levels the following was obtained.

Practically 50% students (109 individuals) demonstrated a high 6-point level of general social adaptation by the 7-point scale. 11 foreigners (5,0%) demonstrated the highest, 7-point level of general social adaptation. Distribution of all the students by the value of decrease of the above parameter is illustrated in Figure 1.

The level of their social distancing and communication with other people was maximum 7-point in 41,4% students (91 individuals), then it decreased gradually to 2-points with inconsiderable differences in absolute and relative values. Minimum parameters (0-1 point) in communication with other people were found among 6 foreigners respectively

(per 2,7%). Distribution of all the examined group of students by this parameter is presented in Figure 2.

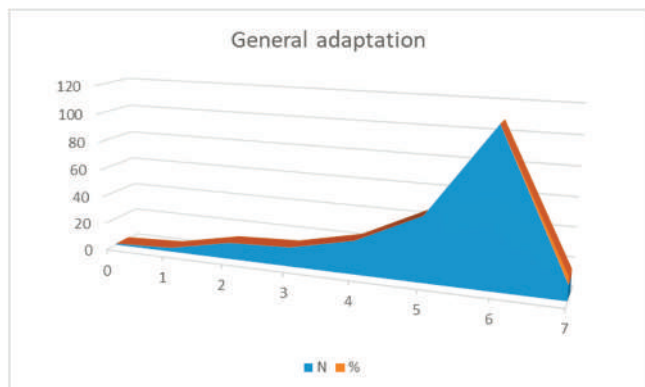


Fig. 1. Distribution of international students by the level of their general social adaptation

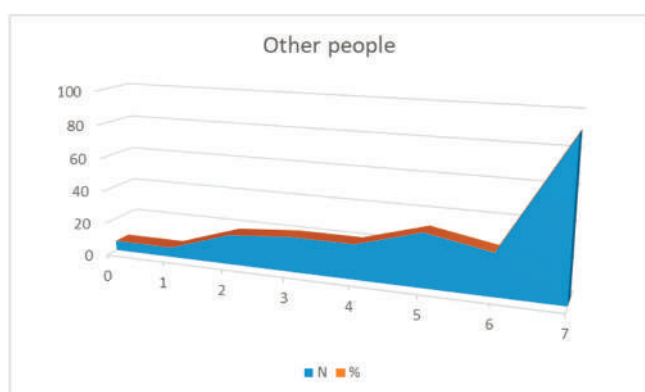


Fig. 2. Level of social communication of international students with other people

Maximum 3-point level of nostalgia under quarantine conditions of training was demonstrated by 55,5% foreigners (122 individuals). Distribution of the rest of students by nostalgia rate is presented in Figure 3.

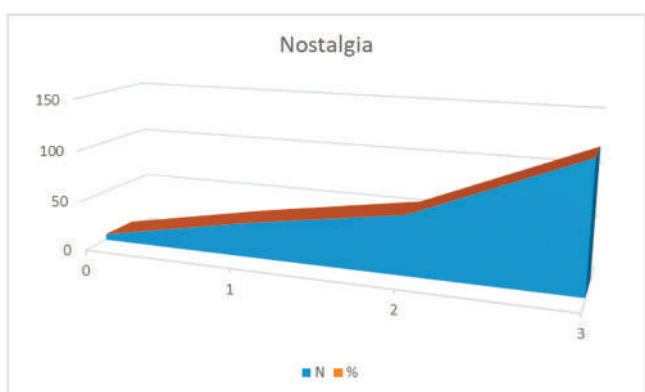


Fig. 3. Nostalgia level of international students

Social adaptation of foreign citizens to the environment was assessed by Social Environment index. It was the highest 3-point in 44,1% students (97 individuals), and 35,5% students (78 individuals) demonstrated the next, 2-point level of social adaptation to the environment. Figure 4 shows distribution of all the students by the above rate.

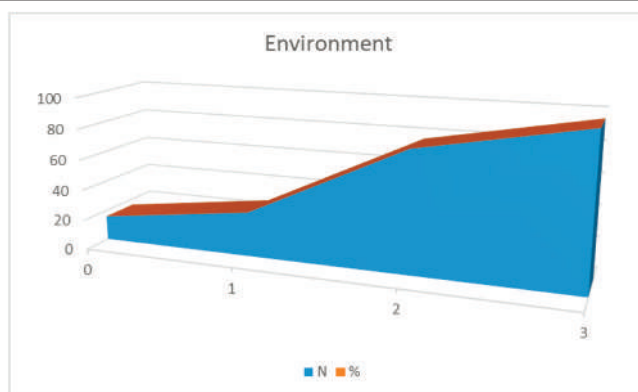


Fig. 4. Level of social adaptation of international students to the environment

Results of the examination of correlations between separate components of social adaptation of foreign citizens appeared to be rather interesting.

Thus, moderate direct correlation was found between general social adaptation and social distancing with other people ($r=0,56, p \leq 0,05$), nostalgia ($r=0,58, p \leq 0,05$), social adaptation to the environment ($r=0,48, p \leq 0,05$).

High direct correlations were found between social distancing with other people and nostalgia ($r=0,64, p \leq 0,05$), a moderate - between social distancing and social adaptation to the environment ($r=0,43, p \leq 0,05$), and between nostalgia and social adaptation to the environment ($r=0,44, p \leq 0,05$).

Discussion

Due to pandemic caused by COVID-19, the majority of the world universities transferred to distance learning for various terms, which could not but left its imprint on the level of social adaptation of international students studying at them.

Transition to other forms of training is a complicated task even in socially developed countries [8].

At the same time, virtual courses, elements of distance learning, simulation technologies are rather interesting for foreign citizens, since they are keen on them and appreciate [9].

Thus, for example, at the universities of India up-to-date technologies are introduced in order to assess efficiency of stimulators and the use of multimedia to master practical skills in resuscitation [10].

Our University experience is indicative of the fact that during transition to distance learning technologies and training in the conditions of pandemic caused by COVID-19 the components of social adaptation of international students remain on rather high level. Thus, the level of general social adaptation under the above conditions remained on the highest and high rates among 55% international applicants of higher education, and the rate of social distancing and communication with other people was in 41,4% of foreigners.

Maximum, 3-point level of nostalgia among 55,5% of foreign citizens under quarantine conditions is understandable.

The fact that the rates of social adaptation to the environment remained on the highest levels practically among 80% respondents under conditions of distance learning caused by COVID-19 pandemic

is considered positive.

At the same time, direct interrelations are found between general social adaptation and social distancing with other people, nostalgia, social adaptation to the environment, between social distancing with other people and nostalgia, social distancing and social adaptation to the environment, and between nostalgia and social adaptation to the environment.

Conclusions

One of the important components for academic success of international students abroad is their social adaptation.

At the same time, all the major components of social adaptation in the form of general social adaptation, social distancing and communication with other people, nostalgia and social adaptation to the environment remain on the highest or rather high levels among the prevailing majority of international

applicants of higher medical education under conditions of new forms of training during pandemic caused by COVID-19.

Prospects for further research

In this respect further research of the components of social adaptation, psychological and physical elements of the personal-emotional adjustment and development of programs to promote them is rather promising.

Compliance with Ethics Requirements:

"The authors declare no conflict of interest regarding this article".

"The authors declare that all the procedures and experiments of this study respect the ethical standards in the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008(5), as well as the national law. Informed consent was obtained from all the patients included in the study". "No funding for this study".

References

1. Glass CR, Westmont CM. Comparative effects of belongingness on the academic success and cross-cultural interactions of domestic and international students. *Int J Intercult Rel.* 2014;38:106-19. doi: 10.1016/j.ijintrel.2013.04.004
2. Meng Q, Zhu C, Cao C. Chinese international students' social connectedness, social and academic adaptation: the mediating role of global competence. *High Educ.* 2018;75:131-47. doi: 10.1007/s10734-017-0129-x
3. Alsuliman T, Alasadi L, Mouki A, Alsaid B. Language of written medical educational materials for non-English speaking populations: an evaluation of a simplified bi-lingual approach. *BMC Med Educ [Internet].* 2019[cited 2020 Nov 26];19(1):418. Available from: <https://bmcomeduc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12909-019-1846-x> doi: 10.1186/s12909-019-1846-x
4. Wang Q, Hannes K. Academic and socio-cultural adjustment among Asian international students in the Flemish community of Belgium: a photovoice project. *Int J Intercult Rel.* 2014;39:66-81. doi: 10.1016/j.ijintrel.2013.09.013
5. Spencer-Oatey H, Dauber D, Jing J, Lifei W. Chinese students' social integration into the university community: hearing the students' voices. *High Educ.* 2017;74:739-56. doi: 10.1007/s10734-016-0074-0
6. Tanaka J, Nishihara M, Kanetake M, Tanaka M, Ohnishi M. Interest in medical health care for foreign residents among Japanese nursing students in areas of varying ethnic diversity. *Nurse Educ Today.* 2018;65:41-5. doi: 10.1016/j.nedt.2018.02.034
7. Baker RW, Siryk B. Measuring adjustment to college. *J Couns Psych.* 1984;31(2):179-89. doi: 10.1037/0022-0167.31.2.179
8. Fischel JE, Olvet DM, Iuli RJ, Lu WH, Chandran L. Curriculum reform and evolution: Innovative content and processes at one US medical school. *Med Teach.* 2019;41(1):99-106. doi: 10.1080/0142159X.2018.1444268
9. Miguélez-Lago C, López-Pereira P, de la Fuente-Madero JL, Caparrós-Cayuela A. Virtual teaching (e-learning) in Pediatric Urology. Master and expert course programme. *Arch Esp Urol.* 2015;68(6):515-23.
10. Delasobera BE, Goodwin TL, Strehlow M, Gilbert G, D'Souza P, Alok A, et al. Evaluating the efficacy of simulators and multimedia for refreshing ACLS skills in India. *Resuscitation.* 2010;81(2):217-23. doi: 10.1016/j.resuscitation.2009.10.013

СОЦІАЛЬНА АДАПТАЦІЯ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ В УМОВАХ НАВЧАННЯ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID 19

I. Савка, С. Савка, Н. Войткевич

**Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)**

Резюме

Вступ. Соціальна адаптація є важливою складовою адаптації іноземних студентів до навчання в закладах освіти. Кращі успіхи у навчанні у іноземних студентів пов'язані з почуттям належності до університету та високим рівнем міжкультуральної взаємодії. Зрозуміло, що всі складові соціальної адаптації в умовах навчання під час пандемії

COVID 19 зазнали суттєвих змін. Це все знайшло своє відображення й на психологічному стані студентів, адже кожна країна перебування на той чи інший термін запровадила певні карантинні обмеження, більшість з яких були досить суттєвими аж до введення комендантської години й заборони виходити з дому. В таких умовах не можна виключати й переживання з боку батьків, за темпами поширення COVID 19 на батьківщині та у країні навчання, посилення ностальгічних почуттів через відсутність можливості перетину кордону та повернення додому і т.п.

Мета. Метою нашої роботи було дослідження основних складових, що формують соціальну адаптацію в іноземних студентів в умовах карантину, спричиненого COVID 19.

Матеріал і методи. Дослідження включало 220 іноземних студентів, які навчалися на 1-3 курсах. З метою об'єктивізації та підвищення достовірності результатів, опитування проводили анонімно в рандомізованому порядку, що включав кожного третього студента зі свого курсу навчання. Увесь перелік запитань був скомпонований в одну анкету-опитувальник, на кожне з яких студент мав надати позитивну чи негативну відповідь. Соціальну адаптацію студентів іноземців до навчання у медичному університеті під час пандемії COVID19 досліджували з використанням опитувальника адаптації студентів до коледжу (SACQ),

розробленого Baker and Siryk (1989,1994) з авторськими змінами та модифікаціями. Біля 85% з опитаних іноземців були вихідцями з далекої Індії, біля 4% – з Гани, решта 11% іноземних студентів прибули на навчання з інших країн Азії, Європи, Африки та США.

Результати дослідження. При переході на дистанційні освітні технології та навчання в умовах пандемії через COVID 19 складові соціальної адаптації іноземних студентів залишаються на досить високому рівні. Так, рівень загальної соціальної адаптації в таких умовах навчання зберігся на найвищому та високому рівнях у 55% здобувачів вищої медичної освіти з числа іноземних громадян, а рівень соціального дистанціювання та спілкування з іншими людьми максимальним був у 41,4% іноземців. Рівень ностальгії був максимальний у 55,5% іноземців у карантинних умовах навчання, а показники соціальної адаптації до оточуючого середовища зберігалися на найвищих рівнях у майже у 80% опитаних.

При цьому існують прямі кореляційні взаємозв'язки середнього та сильного рівнів між загальною соціальною адаптацією та соціальним дистанціюванням з іншими людьми, ностальгією, соціальною адаптацією до оточуючого середовища, а також між соціальним дистанціюванням з іншими людьми та ностальгією, соціальним дистанціюванням та соціальною адаптацією до оточуючого середовища і між ностальгією та соціальною адаптацією до оточуючого середовища.

Висновки. Однією з важливих складових для успішного навчання іноземних студентів за кордоном є їхня соціальна адаптація. При цьому всі основні складові соціальної адаптації у вигляді загальної соціальної адаптації, соціального дистанціювання та спілкування з іншими людьми, ностальгії та соціальної адаптації до оточуючого середовища зберігаються на найвищому або досить високому рівнях у переважній кількості здобувачів вищої медичної освіти з числа іноземних громадян в умовах нових форм навчання під час пандемії, спричиненої COVID 19.

Ключові слова: соціальна адаптація; іноземні студенти; навчання, COVID 19.

Contact Information:

Ivan Savka - Doctor of Medical Science, MD, Professor of the Higher Education Institution, Department of Forensic Medicine and Medical Law, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: savka.ivan@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2969-1306>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/D-1722-2017>

Scopus ID: 14831503200

Svitlana Savka - Candidate of Medical Science, PhD, Associate Professor of the Higher Education Institution, Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: savka.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9366-3238>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/B-7648-2017>

Scopus ID: 57206899401

Nina Voytkevich – Senior Lecturer of the Higher Education Institution, Department of Foreign Languages, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: ninavoytkevich@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3951-0185>

Контактна інформація:

Савка Іван Григорович, д.мед.н., професор закладу вищої освіти кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: savka.ivan@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2969-1306>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/D-1722-2017>

Scopus ID: 14831503200

Савка Світлана Дмитрівна, к.мед.н., доцент закладу вищої освіти кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М.Савенка Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: savka.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9366-3238>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/B-7648-2017>

Scopus ID: 57206899401

Войткевич Ніна Іванівна, старший викладач закладу вищої освіти кафедри іноземних мов Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: ninavoytkevich@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3951-0185>



Надійшло до редакції 26.09.2022 р.
Підписано до друку 21.11.2022 р.

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ / RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

UDC 618.3.5-06:618.38

DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.3

*B.I. Dubetskiy¹, O.M. Makarchuk¹,
O.A. Andriiets², M.I. Rymarchuk¹*

RISK FACTORS OF UMBILICAL CORD
PATHOLOGY AND FACTORS OF NEGATIVE
PERINATAL CONSEQUENCES AND
NEWBORN INCIDENCE

Ivano-Frankivsk National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

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

Summary

According to literature sources, the real frequency of many umbilical cord pathologies differs significantly from the statistical data indicated by researchers in their works (from 15% to 38%). The implementation of a system of diagnostic and treatment and preventive measures, based on mandatory antenatal and postnatal assessment of the features and characteristics of the umbilical cord, allows to improve perinatal outcomes and reduce perinatal morbidity.

The aim of the work was to identify the main risk factors of umbilical cord pathology and negative perinatal consequences; to develop elements of standardization of antenatal and postnatal diagnosis of umbilical cord pathology.

Research materials and methods. A retrospective assessment of medical documentation data (3,280 individual medical records of pregnant women) made it possible to establish the frequency of umbilical cord pathology in the population. In the future, a more detailed extended antenatal and postnatal examination of the umbilical cord and placenta after delivery was carried out in 637 patients of reproductive age with pregnancy complicated by pathology of the umbilical cord (main group). The control group was formed by 40 patients with an uncomplicated course of pregnancy and live birth of full-term healthy children.

The study was conducted taking into account the main principles of the Helsinki Declaration on Biometric Research and the powers of the GCH ICH, in accordance with biometric norms with compliance with the principles of confidentiality and ethics (excerpt from protocol No. 128/22 of the meeting of the Bioethics Commission dated September 29, 2022, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine).

Data analysis was performed using the Statistica 7.0 package of statistical programs (StatSoft Inc., USA). The association of independent variables with the condition being studied is presented as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

The materials of the article are the result of the research of the complex research work fragment of the Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanoviyi of the Ivano-Frankivsk National Medical University: "Development of diagnostic tactics and pathogenetic substantiation of effective methods of preserving and restoring reproductive potential and improving parameters of a woman's quality of life in obstetric and gynecological pathology" (state registration number 0121UI09269, implementation dates 2021-2026), the author is a co-executor of the topic.

Research results and their discussion. The following data were noted: an excess of the population norm of the length of the umbilical cord, a high proportion of eccentric and marginal insertion of the umbilical cord (22.14%) and umbilical cord coiling (33.28%), a decrease in the proportion of the reference limits of the umbilical cord tortuosity index (15.86%), in 56.7% of observations, the specific gravity of the umbilical cord was lower. Probable risk factors for umbilical cord pathology with a predominance of age over 35 years, nicotine addiction in pregnant women, multiple fertility, use of IVF programs, change in the amniotic fluid index, overweight and obesity, other clinical conditions associated with metabolic disorders (gestational diabetes, insulin resistance) were identified.

Conclusion. The share of the umbilical cord pathology both in the isolated type and in the combination of characteristic features of the umbilical cord is 40.98%. The increase in the risk of negative perinatal consequences has a close relationship with the umbilical cord pathology and the combination of different types of pathology, as well as the addition of gestational complications, which allows for the formation of screening programs and optimization of the diagnostic algorithm.

Key words: Umbilical Cord Pathology; Placental Dysfunction; Reproductive Disorders; Perinatal Morbidity; Risk Factors; Overweight; Obesity; Gestational Diabetes.

Topicality

According to literature sources, the real frequency of many umbilical cord pathologies differs significantly from the statistical data indicated by researchers in their works (from 15%

to 38%) [1-4]. As demonstrated by the studied literary sources, on the modern scientific discussion panel the question of the relationship between the pathology of the umbilical cord and its insertion, as well as reproductive losses in such pregnancy, are

usually presented in foreign studies; unfortunately, domestic scientific search contents are sporadic and unsystematized [1-4]. The thanatogenic value of umbilical cord abnormalities is often exaggerated, or retains aspects of underestimation and controversy [2, 3, 5]. However, they can also significantly worsen the perinatal outcome when combined with pathology or against the background of gestational complications, which requires systematization of diagnostic approaches and standardization of treatment and preventive measures when they are detected [5]. The combination of umbilical cord pathology with placental dysfunction, preeclampsia, arterial hypertension, gestational diabetes can serve as markers of potential fetal distress [1-4]. Therefore, the introduction of a system of diagnostic and treatment and preventive measures, based on mandatory antenatal and postnatal assessment of the characteristics of the umbilical cord, allows to improve perinatal outcomes and reduce perinatal morbidity.

The aim of the work was to identify the main risk factors of umbilical cord pathology and negative perinatal consequences and to develop elements of standardization of antenatal and postnatal diagnosis of umbilical cord pathology.

Research materials and methods

At the first stage, a retrospective evaluation of medical documentation data was carried out – 3,280 individual medical records of pregnant women who were observed in the family planning center at the Municipal Non-Commercial Enterprise “Ivano-Frankivsk Regional Perinatal Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council”. According to the developed maps, 82 parameters were evaluated, including anthropometric parameters, body mass index (BMI), indications of social and professional status, frequency of harmful habits (smoking), parity of pregnancy, its course and birth outcomes. Subsequently, a more detailed analytical processing of the data of an extended antenatal and postnatal examination of the umbilical cord and placenta after childbirth in 637 patients of reproductive age with pregnancy complicated by the pathology of the umbilical cord (main group) was carried out. The control group was formed by 40 patients with an uncomplicated course of pregnancy, childbirth and live birth of full-term healthy children. Exclusion criteria were: malformations of the fetus, fetopathy associated with other conditions, severe somatic diseases, refusal of the patient to participate in the study. An extended antenatal examination of the umbilical cord included: determination of the number of vessels of the umbilical cord, measurement of their average diameter, evaluation of the umbilical cord tortuosity index, determination of the place of insertion to the placenta, wrapping of the umbilical cord around the neck (nuchal cord) and other parts of the body. An extended macroscopic examination of the placenta consisted in determining the dimensions of the placenta (average diameter, thickness) weight, length and weight of the umbilical cord with the determination of its specific gravity (g/cm), vector of the umbilical cord twist and umbilical cord tortuosity index, the type of insertion to the placenta (central,

eccentric, marginal, velamentous, insertio furcata) and diagnosis of true and false umbilical cord knots.

The study was conducted taking into account the main principles of the Helsinki Declaration on Biometric Research and the powers of the GCH ICH, in accordance with biometric norms with compliance with the principles of confidentiality and ethics (excerpt from protocol No. 128/22 of the meeting of the Bioethics Commission dated September 29, 2022, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine).

Data analysis was performed using the Statistica 7.0 package of statistical programs (StatSoft Inc., USA). The association of independent variables with the condition under study is presented as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

The materials of the article are the result of the research of the complex research work fragment of the Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi of the Ivano-Frankivsk National Medical University: “Development of diagnostic tactics and pathogenetic substantiation of effective methods of preserving and restoring reproductive potential and improving parameters of a woman’s quality of life in obstetric and gynecological pathology” (state registration number 0121U109269, implementation dates 2021-2026), the author is a co-executor of the topic.

Research results and their discussion

The terms of diagnosis of umbilical cord pathology ranged from 11 to 40 weeks of pregnancy; in every third case, umbilical cord insertion anomalies or its pathology were diagnosed after delivery. Characterizing the frequency of umbilical cord pathology (Figure 1) at the stage of a retrospective study, the following should be noted: the syndrome of a single umbilical vessel (SUV) is the rarest type of its pathology and was observed in 29 cases (0.88%).

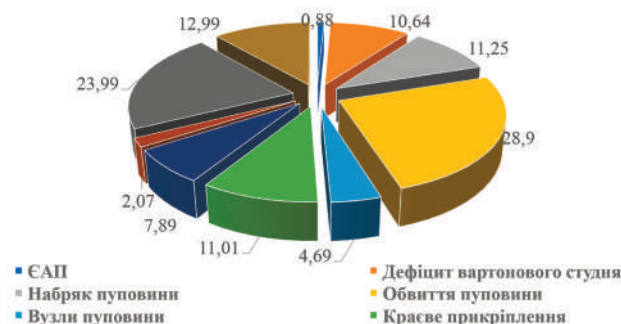


Figure 1. Structure of umbilical cord pathology, n=3280, %

The so-called “thin” umbilical cord (<0.5 g/cm) (Wharton’s jelly deficiency) – in 349 observations (10.64%), “thick” umbilical cord (1.1 g/cm) – in 369 cases (11.25%), umbilical cord wrapping around the neck and parts of the body – in 948 patients (28.90%), true umbilical cord knots – in 154 (4.69%). Other conditions, such as anomalies of the umbilical cord insertion, were noted in 688 cases (20.98%), while a marginal one – in 361 (11.01%), velamentous – in 259 women (7.89%), insertio furcata – in 68 cases (2.07%). Prolapse of the umbilical cord was found in 19 patients (0.58%), absolutely short umbilical cord

– in 83 (2.53%), long (>70 cm) – in 1384 observations (42.19%), hypocoiling – in 787 (23,99%), hypocoiling – in 426 cases (12.99%), a combination of different characteristics of the umbilical cord was noted in 987 cases (30.09%). Thus, a significant share of the pathology of the umbilical cord was established in 1344 cases (40.98%) both in an isolated type and in a combination of characteristic features of the umbilical cord.

The next stage of the study was the assessment of the age factor, features of gynecological and somatic morbidity and reproductive potential in two studied groups – the main group (637 patients), 29 of them had SUV, 349 patients had Wharton's jelly deficiency, 259 women with a velamentous insertion of the umbilical cord. The control group consisted of conditionally healthy pregnant women (40 patients) (Figure 2).

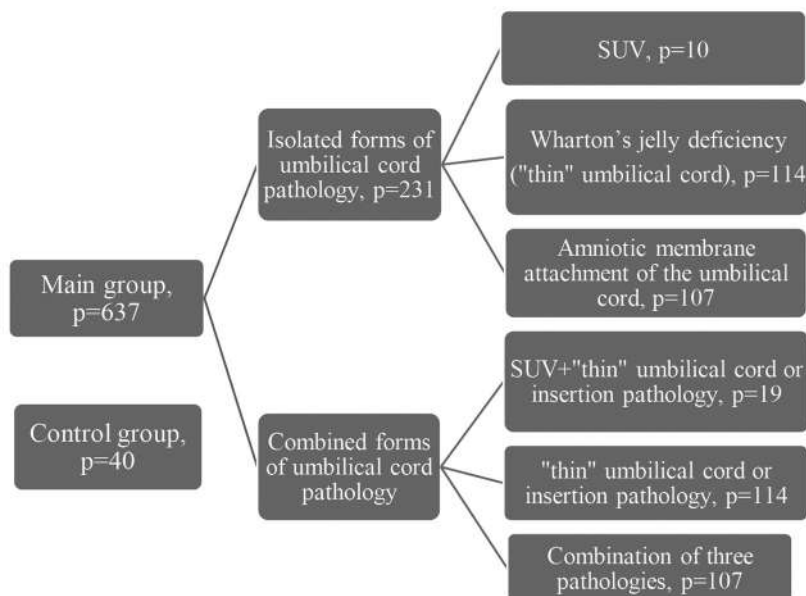


Figure 2. Study groups of patients with pregnancy complicated by umbilical cord pathology, p=637.

It should be noted that at this stage of the scientific search, the formed groups demonstrated isolated types of the umbilical cord pathology in 231 cases (36.26%), while a combination of characteristic features of the umbilical cord (in particular, with Wharton's jelly deficiency, or with a velamentous insertion of the umbilical cord or a combination of a "thin" umbilical cord, SUV and umbilical cord insertion pathology) were noted in 406 observations (63.74%).

The studied groups differed in the average age of 37.3 ± 3.1 years – in the basic main group versus 28.2 ± 1.3 years – in the control; pregnant women over the age of 30 made up 121 patients (18.99%), and at the age over 35 years old – 246 persons (38.62%). In the main group, the high parity of pregnancies and the share of primiparous women were comparable, while in the control group the parity of pregnancies was lower (32.5%). The use of IVF programs was noted in 146 cases (22.92%), the frequency of multiple pregnancy both with isolated and combined pathology of the umbilical cord was in 30.76% (196), the share of microparesis and polyparesis was 17.89% (114) and 13.65% (87) respectively, which is significantly higher than the population norm. The distribution of newborns by gender showed a higher proportion of male fetuses (363 – 56.98%).

As a result of the study, it was established that in the cohort of patients with a combination of selected features of the umbilical cord and types of its insertion, patients over the age of 35 years (246 – 38.6%) are significantly more common compared to 17.5% in the control group ($p < 0, 05$). The umbilical cord pathology was noted mostly in patients who

suffer from cardiovascular diseases (226 – 35.48%), acute respiratory infection, influenza and in those who underwent COVID-19 in the first trimester of pregnancy (152 – 23.87%), chronic nicotine addiction (211 – 33.12%), arterial hypertension (149 – 23.39%), endocrine pathology (thyroid diseases, carbohydrate metabolism disorders, insulin resistance, etc.) (147 – 23.08%), varicose veins of the lower extremities (203 – 31.87%), chronic foci of infection (pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, etc.) (236 – 37.05%). A high body mass index in the main group (248 patients, 38.93%) should be emphasized; excess weight and body mass index above 30 kg/m^2 were significantly more often observed in women with pregnancy complicated by umbilical cord pathology, against the data in the control group – in 7.5% ($p < 0.05$).

Peculiarities of the course of pregnancy are characterized by an increase in the share of preeclampsia (226 – 35.48% against 17.50% in the control, $p < 0.05$), premature births (115 – 18.05%) and the birth of low-birth-weight children (12.56% in the absence of control, $p < 0.05$), every third pregnant woman (198 – 31.08%) with a threat of spontaneous abortion was hospitalized (Figure 3). It should be noted that with isolated types of the umbilical cord pathology, premature termination of pregnancy was revealed in (26) 11.68% of cases, while with the combined type almost twice (1.9 times) more often – in (89) 21.92% ($p < 0.05$). The birth weight of children was $2384.0 \pm 29.6 \text{ g}$, and in the control group – $3468.0 \pm 31.8 \text{ g}$ ($p < 0.02$). It was established that the weight of fetuses, even with isolated types,

is significantly lower than the population norm, and the birth of full-term low-weight newborns was 12.56% (29).

Caesarean section was performed for almost every fifth patient – 126 (19.78%), vacuum extraction and obstetric forceps were used in 52 cases (8.16%). The score on the Apgar scale was significantly lower than in the general population, and at the first minute it was 7 points and below in every third patient (30.93%), at the fifth minute –

in 92 observations (14.44%), first of all, in the case of the addition of gestational complications

(placental dysfunction and preeclampsia).

Neonatal morbidity in the indicated category of patients was increased, even with full-term pregnancy; 121 newborns (18.99%) required oxygen support, 19 (2.98%) required mechanical support (ventilation), the discharge was delayed for more than 8 days in 249 patients (39.09%), and the share of those transferred to the second stage of the nursery was 7.06% (45).

The results of the postnatal examination of the placenta and the umbilical cord are presented in Figure 4.

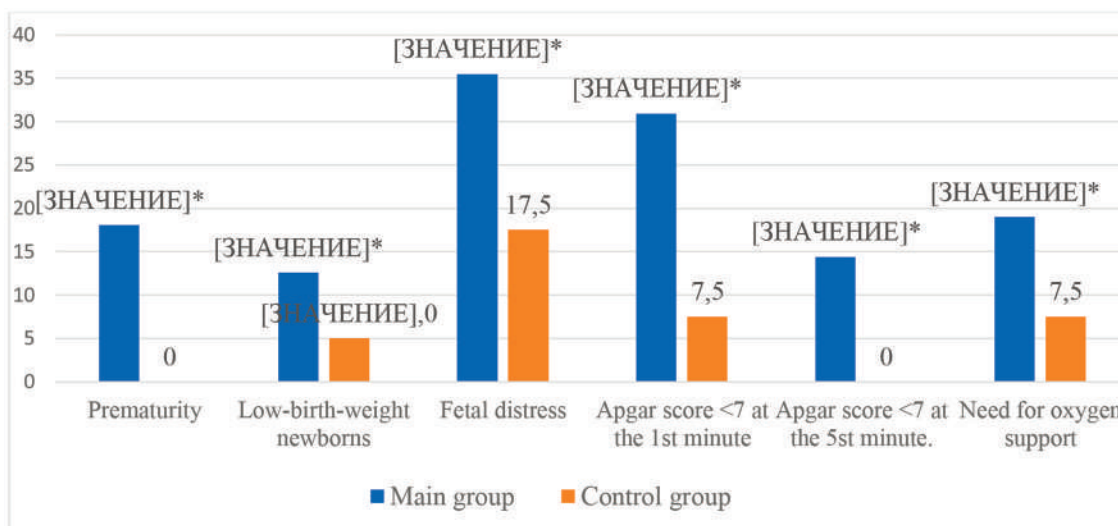


Figure 3. Perinatal consequences of pregnancy complicated by the umbilical cord pathology, p=637, %.

Note. * - the difference is significant relative to the data of the control group, p<0.05.

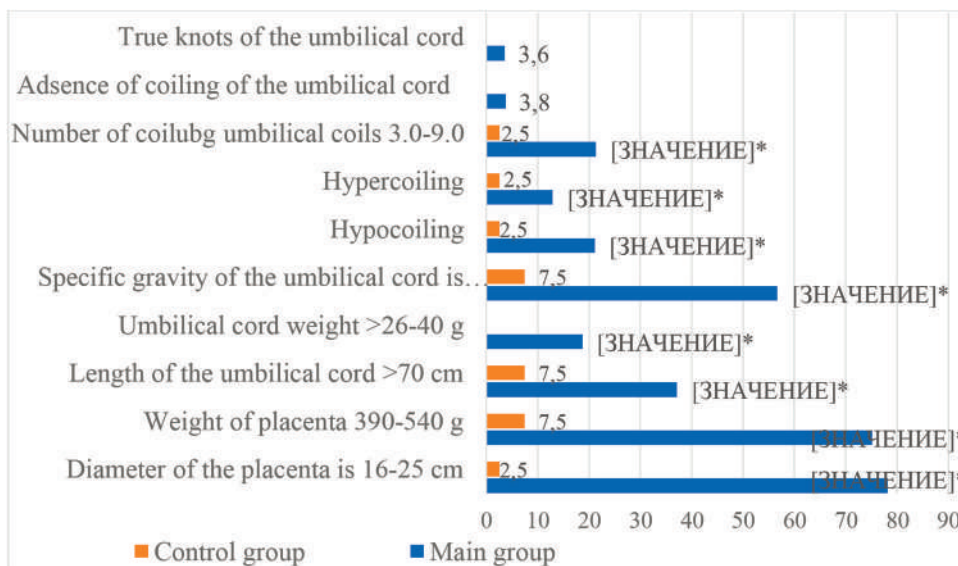


Figure 4. Peculiarities of postnatal examination of the placenta and umbilical cord, p=637, %.

Note. * - the difference is significant against the data of the control group, p<0.05.

Extended antenatal and postnatal examination of the umbilical cord showed the following: the length of the umbilical cord significantly exceeded the population norm (69.8±8.9 vs. 56.2±4.4 cm in the control, p<0.05), and the share of long umbilical cords (70 cm and more) was in 236 samples (37.05%), absolutely short umbilical cord was in 23 patients (3.61%), the frequency of eccentric and marginal insertion of the umbilical cord was revealed in 141 observations (22.14%), the umbilical cord wrapping

around the neck and around other parts – in 212 cases (33.28%). The specific gravity of the fetal fragment of the umbilical cord was significantly higher than that of the placental fragment (0.9 g/cm vs. 0.6 g/cm), in the dynamics of ultrasound monitoring, the diameter of the umbilical cord decreased from the fetus to the placenta from 17.6 mm to 15.4 mm, the diameter of the vein and the average diameter of the umbilical artery increased slightly (from 7.6 mm to 8.2 mm – for the vein and from 3.6 mm to 4.0

mm – for the artery), while a uniform linear increase in the diameter of the vessels of the umbilical cord was noted up to 28-30 weeks of pregnancy, after which the growth of blood vessels in this cohort of patients was practically not noted, including due to the regression of Wharton's jelly.

We noted a rather wide range of indicators of the umbilical cord weight from 20 g to 140 g; almost half of the samples were in the range from 30 g to 60 g. The range from 0.5 g/cm to 1.1 g/cm should be considered the population norm of the specific gravity of the umbilical cord in a full-term uncomplicated pregnancy. In 56.7% of observations, the specific gravity of the umbilical cord was lower and ranged from 0.3 g/cm to 0.6 g/cm. According to the results of the postnatal measurement of the umbilical cord tortuosity index, the parameters according to generally accepted criteria (0.3/cm) were noted only in 15.86% of cases.

Discussion issues of this problem are multifaceted. According to Hayes DJL, et al., anomalies of the development of the umbilical cord are usually described in the literature as clinical conditions of disruption (reduction or critical suspension) of fetal blood flow due to a changed structure of the umbilical cord or functional failure [6-8]. The umbilical cord is a continuation of the fetal cardiovascular system, an anatomical bridge between the placenta and the fetus [9]. This structure is critical to human development, it ensures fetal mobility within the gestational sac and is protected by unique, reliable anatomical features including the length of the umbilical cord, Wharton's jelly, two umbilical arteries, coagulation, and suspension in amniotic fluid [9]. All of these functions contribute to the protection and buffering of this important structure from potentially harmful forces of coiling, shifting and compression during pregnancy, especially during labour [10-13]. In scientific sources, there are informative reports indicating a strong association between the diameter of the umbilical cord and the weight of the placenta and the weight of the newborn [14-16]; the connection with oligohydroamnion, fetal distress, delayed fetal development, perinatal mortality and morbidity has also been proven [1, 4, 17-19].

Another prospective study by Lee SM, Kim DY et al. demonstrated that thin umbilical cord diameter was associated with low Apgar score, intensive care unit stay, and need for oxygen support. The authors concluded that the assessment of the diameter and condition of the umbilical cord in newborns is an important tool for the prevention of negative perinatal consequences [20].

With hypercoiling of the umbilical cord vessels, premature birth, delayed fetal development (up to 32%), an increase in the resistance index, systolic-diastolic ratio in the umbilical cord arteries and aorta of the fetus, as well as an increase in prenatal morbidity and mortality [21, 22] are observed more often. If we focus is on the single umbilical artery (SUA) syndrome, it should be noted that it is the most frequent anomaly associated with perinatal morbidity and mortality, although the information about this syndrome is contradictory and debatable,

as are the data on the frequency range from 0.13% to 3.9 % [23]. In the literature, there are reports that children with SUA are less often born in Japan and among representatives of the Negroid population; they are more often female fetuses, and the presence of isolated SUA is associated with low-birth weight and is an indirect indicator of chromosomal abnormalities, congenital malformations and premature birth [23, 24]. When carefully evaluating the history, a number of scientific reports put forward the position that the cause of non-dividing of one artery into two arteries is the influence of a damaging factor at the 6-7th weeks of pregnancy, and, as confirmation, the authors demonstrate frequent acute respiratory viral infections in the 1st trimester, a high proportion of smoking, diabetes mellitus and hyperglycemia [23, 24].

According to the results of our research, possible risk factors for umbilical cord pathology were identified, dominated by age over 35 years (OR=2,68; 95% CI:2,08–3,46, $p<0,05$), nicotine addiction (OR=2,33; 95% CI:1,02–5,37, $p<0,05$), multiple pregnancy (OR=5,48; 95% CI:1,67–17,99, $p<0,05$), IVF programs (OR=11,59; 95% CI:1,58–85,13, $p<0,05$), change in amniotic fluid index (OR=4,15; 95% CI:1,46–11,81, $p<0,05$), overweight and obesity (OR=7,87; 95% CI:2,39–25,78, $p<0,05$), other metabolic disorders (gestational diabetes, insulin resistance) (OR=3,7; 95% CI:1,12–12,17, $p<0,05$). An increase in the risk of negative perinatal outcomes has a close relationship with the pathology of the umbilical cord (in particular, amniotic membrane attachment of the umbilical cord) (OR=2,5; 95% CI:1,51–4,13, $p<0,05$), a combination of types of umbilical cord pathologies (OR=1,85; 95% CI:1,28–2,67, $p<0,05$), the addition of gestational complications, such as prematurity (OR=2,06; 95% CI:1,23–3,45, $p<0,05$), preeclampsia (OR=3,06; 95% CI:1,01–4,66, $p<0,05$), fetal growth retardation syndrome (OR=3,96; 95% CI:2,6–6,04, $p<0,05$), gestational diabetes (OR=1,89; 95% CI:1,21–2,95, $p<0,05$).

Conclusion

The share of the umbilical cord pathology both in the isolated type and in combination is 40.98%. Development of screening programs based on identified risk factors and optimization of the diagnostic algorithm with detailed antenatal and postnatal assessment of the structural components of the umbilical cord and the placenta will create prerequisites for the development of preventive measures and improvement of perinatal indicators in this category of patients.

Prospects for further research

The research of the criteria for standardization of antenatal and postnatal assessment of the structural components of the umbilical cord and the placenta with the aim of developing a diagnostic algorithm for possible perinatal complications, obstetric tactics and delivery is promising.

Conflict of interest – the authors have declared no conflict of interest.

Sources of funding: self-financing.

References:

1. Boiko VI, Yablunovs'ka VIu. Taktyka vedennia vahitnosti ta polohiv pry patolohii pupkovoho kanatyka [Tactics of conducting pregnancy and labours at an umbilical cord pathology]. *Zdorov'e zhenshchyny*. 2015;4(100):75-7. /http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/Zdzh_2015_4_19.pdf (in Ukrainian).
2. Hayes, D.; Warland, J.; Parast, M.; Bendon, R.; Hasegawa, J.; Banks, J.; Clapham, L.; Heazell, A. Umbilical cord characteristics and their association with adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020, 15, e0239630. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970750/>
3. Mana Taweevisit, Paul Scott Thornere Placental Findings Contributing to Perinatal Death: A 15-Year Retrospective Review from a Teaching Hospital in Thailand, *Fetal and Pediatric Pathology*, 2022,41:1, 18-28, DOI: 10.1080/15513815.2020.1747121
4. Nazarenko LH. Aktual'ne uiavlennia schodo roli patolohii pupovyny u perynatal'nii medytsyni (klinichna lektsiia) [Current insights on the role of umbilical cord disease in perinatal medicine (clinical lecture)]. *Zdorov'e zhenshchyny*. 2018;10(136):10-4. doi: 10.15574/HW.2018.136.10 (in Ukrainian).
5. Bohîlțea RE, Dima V, Ducu I, Iordache AM, Mihai BM, Munteanu O, Grigoriu C, Veduță A, Pelinescu-Onciul D, Vlădăreanu R. Clinically Relevant Prenatal Ultrasound Diagnosis of Umbilical Cord Pathology. *Diagnostics*. 2022; 12(2):236. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020236>
6. Hayes DJL, Warland J, Parast MM, Bendon RW, Hasegawa J, Banks J, et al. Umbilical cord characteristics and their association with adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 14];15(9):e0239630. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239630> doi: 10.1371/journal.pone.0239630
7. Chew, M.; Teoh, P.; Wong, Y.; Tan, G. Multiple umbilical cord strictures in a case of intrauterine foetal demise. *Malays. J. Pathol.* 2019, 41, 365–368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901924/>
8. Salge AK, Reis MR, Siqueira KM, Castral TC, Guimarães JV, Castro EC. Association between the macroscopic characteristics of the umbilical cord, high-risk pregnancy and neonatal repercussions. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2018[cited 2022 Nov 14];51:e03294. Available from: <https://www.scielo.br/j/reesp/a/xbYWYRzZLps8w7QfVfQDVkF/?lang=en> doi: 10.1590/S1980-220X2017006303294
9. Lutsyk OD., Chaikovs'kyi YuB. Barinov EF. Histolohiia. Tsytolohiia. Embriolohiia. Vinnytsia: Nova knyha: 2018. 591 s. https://issuu.com/novaknyha/docs/lutsyk_gistologia_rozsylyka_762acaabadbb6d (in Ukrainian).
10. Pergialiotis V, Fanaki M, Bellos I, Tzortzis A, Loutradis D, Daskalakis G. Evaluation of umbilical cord entanglement as a predictive factor of adverse pregnancy outcomes: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Dec;243:150-157. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.038. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31704532
11. Schreiber, H.; Daykan, Y.; Arbib, N.; Markovitch, O.; Berkovitz, A.; Biron-Shental, T. Adverse pregnancy outcomes and multiple nuchal cord loops. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019, 300, 279–283. <https://europepmc.org/article/med/31065803>
12. Stabile G, Carlucci S, De Bonis L, Sorrentino F, Nappi L, Ricci G. Umbilical Cord Knots: Is the Number Related to Fetal Risk? *Medicina (Kaunas)*. 2022 May 25;58(6):703. doi: 10.3390/medicina58060703. PMID: 35743964
13. Sherer DM, Al-Haddad S, Cheng R, Dalloul M. Current Perspectives of Prenatal Sonography of Umbilical Cord Morphology. *Int J Womens Health*. 2021;13:939-71. doi: 10.2147/IJWH.S278747
14. Ismail KI, Hannigan A, O'Donoghue K, Cotter A. Abnormal placental cord insertion and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 14];6(1):242. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-017-0641-1> doi: 10.1186/s13643-017-0641-1
15. Pergialiotis V, Kotrogianni P, Koutaki D, Christopoulos-Timogiannakis E, Papantoniou N, Daskalakis G. Umbilical cord coiling index for the prediction of adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis and sequential analysis. *J Matern Neonatal Med.* 2019; 1–8. 10.1080/14767058.2019.1594187
16. Olaya-C M, Gil F, Salcedo JD, Salazar AJ, Silva JL, Bernal JE. Anatomical Pathology of the Umbilical Cord and Its Maternal and Fetal Clinical Associations in 434 Newborns. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2018;21(5):467-474. doi:10.1177/1093526618758204
17. Zhang, W.; Geris, S.; Beta, J.; Ramadan, G.; Nicolaidis, K.; Akolekar, R. Prevention of stillbirth: Impact of two-stage screening for vasa previa. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020, 55, 605–612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31840871/>
18. Nkwabong, E.; Njikam, F.; Kalla, G. Outcome of pregnancies with marginal umbilical cord insertion. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021, 34, 1133–1137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31164018/>
19. Hammad IA, Blue NR, Allshouse AA, Silver RM, Gibbins KJ, Page JM, et al. Umbilical Cord Abnormalities and Stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):644-52. doi: 10.1097/AOG.0000000000003676
20. Lee SM, Kim DY, Cho S, Noh SM, Park HL, Lee G. Correlations between the Status of the Umbilical Cord and Neonatal Health Status. *Child Health Nurs Res.* 2020;26(3):348-56. doi: 10.4094/chnr.2020.26.3.348
21. Młodawska M, Młodawski J, Świercz G, Zieliński R. The Relationship between Nuchal Cord and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes: Retrospective Cohort Study. *Pediatr Rep.* 2022 Jan 24;14(1):40-47. doi: 10.3390/pediatric14010007. PMID: 35225877
22. Mittal A, Nanda S, Sen J. Antenatal umbilical coiling index as a predictor of perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(4):763-8. doi: 10.1007/s00404-014-3456-5
23. Chillakuru S, Velichety SD, Rajagopalan V. Human umbilical cord and its vessels: a histomorphometric study in difference severity of hypertensive disorders of pregnancy. *Anat Cell Biol.* 2020;53(1):68-75. doi: 10.5115/acb.19.158
24. Li TG, Guan CL, Wang J, Peng MJ. Comparative study of umbilical cord cross-sectional area in fetuses with isolated single umbilical artery and normal umbilical artery. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(5):935-40. doi: 10.1080/01443615.2021.1962818

ФАКТОРИ РИЗИКУ ПАТОЛОГІЇ ПУПОВИНИ І ЧИННИКИ НЕГАТИВНИХ ПЕРИНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Б.І.Дубецький¹, О.М.Макарчук¹, О.А.Андрієць², М.І.Римарчук¹

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України
(м.Івано-Франківськ, Україна)

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

Резюме

Вступ. За даними літературних джерел, реальна частота багатьох патологічних станів пуповини значно відрізняється від статистичних показників, зазначених дослідниками у своїх роботах (від 15 % до 38 %). Впровадження системи діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, заснованих на обов'язковій антенатальній і постнатальній оцінці особливостей і характеристик пуповинного канатика, дозволяє поліпшити перинатальні результати та знизити перинатальну захворюваність.

Метою роботи стало виділити основні фактори ризику патології пуповини та негативних перинатальних наслідків та розробити елементи стандартизації антенатальної та постнатальної діагностики патології пуповини.

Матеріали та методи дослідження. Проведена ретроспективна оцінка даних медичної документації – 3280 індивідуальних карт вагітних дозволила встановити частоту патології пуповини у популяції. У подальшому проведено більш детальне розширене антенатальне і постнатальне дослідження пуповини та плаценти після розродження у 637 пацієнток репродуктивного віку з вагітністю, ускладненою патологією пуповинного канатика (основна група). Контрольну групу сформували 40 пацієнток з неускладненим перебігом вагітності та живонародженням доношених здорових дітей.

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень GCH ICH (1996 р.), згідно з біометричними нормами із дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг з протоколу № 128/22 засідання комісії з питань біоетики від 29.09.2022 р. Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України).

Аналіз даних виконано з використанням пакету статистичних програм Statistica 7.0 (StatSoftInc., США). Зв'язок незалежних перемінних зі станом, який вивчали, представлено за відношення шансів (OR) та 95 % довірчим інтервалом (CI).

Матеріали статті є результатом досліджень фрагменту комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І.Д.Ланового Івано-Франківського національного медичного університету: «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269, терміни виконання 2021- 2026 роки), автор є співавтором теми.

Результати дослідження та їх обговорення. Було продемонстровано перевищення популяційної норми довжини пуповини, високу частку ексцентричного та красивого прикріплення пуповини (22,14 %) та її обвиття (33,28%), зниження частки референтних меж індексу звивистості пуповини (15,86 %), у 56,7 % спостережень питома вага пуповини була меншою. Виділено імовірні чинники ризику патології пуповини, де домінує вік старше 35 років, нікотинова залежність у вагітних, багатопліддя, використання програм IVF, зміна індексу навколплідних вод, надмірна вага та ожиріння, інші клінічні стани, пов'язані із метаболічними порушеннями (гестаційний діабет, інсулінорезистентність).

Висновок. Частка патології пуповинного канатика як у ізольованому варіанті, так і у поєднанні характеристичних особливостей пуповини становить 40,98 %. Зростання ризику негативних перинатальних наслідків має тісний взаємозв'язок з патологією пуповинного канатика та поєднанням різних варіантів патології, а також приєднанням гестаційних ускладнень, що дозволяє формувати скрін-програми та оптимізувати діагностичний алгоритм.

Ключові слова: патологія пуповини; плацентарна дисфункція; репродуктивні порушення; перинатальна захворюваність; фактори ризику; надмірна вага; ожиріння; гестаційний діабет.

Contact Information:

Bohdan Dubetskyi - graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, Ukraine
e-mail: bogdandubik@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3291-0784>

Oksana Makarchuk - Doctor of Medicine, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, Ukraine
e-mail: o.makarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5423-4377>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com> 4104610/oksana-makarchuk
Scopus Author ID: 57211464183

Oksana Andriiets - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, acting rector of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
e-mail: oandriiets@bsmu.edu.ua, +38505116333
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-8546>
Researcher ID: AAP-9746-2021
Scopus Author ID: 57221797595

Rymarchuk Mariana – docent of the Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, Ukraine
e-mail: mariyana@meta.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4678-8193>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com> 4103916/mariyana-rymarchuk/
Scopus Author ID: 57212036434

Контактна інформація:

Дубецький Богдан Ігорович - аспірант кафедри акушерства і гінекології ім. І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, м. Івано-Франківськ, Україна
e-mail: bogdandubik@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3291-0784>

Макарчук Оксана Михайлівна – д.мед.н., професор кафедри акушерства і гінекології ім. І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, м. Івано-Франківськ, Україна
e-mail: o.makarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5423-4377>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com> 4104610/oksana-makarchuk
Scopus Author ID: 57211464183

Андрієць Оксана Анатоліївна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, в.о. ректора закладу вищої освіти «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна
e-mail: oandriiets@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-8546>
Researcher ID: AAP-9746-2021
Scopus Author ID: 57221797595

Римарчук Маріяна Іванівна - доцент кафедри акушерства і гінекології ім. І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, м. Івано-Франківськ, Україна
e-mail: mariyana@meta.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4678-8193>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com> 4103916/mariyana-rymarchuk/
Scopus Author ID: 57212036434



УДК 618.2/3+618.36 + 618.33 :614.876
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.4

PECULIARITIES OF THE FORMATION
OF THE FUNCTIONAL SYSTEM "MOTHER-
PLACENTA-FETUS" BY THE INFLUENCE
OF SMALL DOSES OF RADIATION

A.A. Zhyvetska-Denysova, I. I. Vorobiova,
N. Ya. Skrypchenko, S. M. Tolkach,
N. V. Rudakova, Yu. M. Bondarenko,
S. K. Stryzhak

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology
named after Academician O. M. Lukyanova of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Introduction. *¹³⁷Cs ecosystem pollution is a source of radiation for humans. Undifferentiated cells capable of rapid division are the most vulnerable to ionizing radiation. Therefore, the fetoplacental and immune systems should be expected powerful response to ionizing radiation. The functional capacity of the placenta determines pregnancy scenarios.*

Aim: *to study the features of the formation of the fetoplacental system under the influence of low doses of radiation.*

Materials and methods. *Pregnant women were in two groups, according to the design. The main (1) group included 60 women with reproductive losses in their history and a threat of termination to the current pregnancy, control (2) group consisted of 30 women with a physiological course of pregnancy and an uncomplicated anamnesis. The found incorporation of ¹³⁷Cs in the placentas of the women of the studied groups was on β -spectrometry. The nature of placental damage was studied using the pathomorphological examination. The expressions of vimentin and CEA were studied in the structures of the placenta using immunohistochemistry. The effects of radiation on the functional system "mother-placenta-fetus" was determined in immunological, hormonal, biochemical, and bacteriological studies.*

The study was approved by the Medical Ethics Commission of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Protocol No. 3 of 07.06.2017).

The results were statistically processed on a PC using Microsoft Excel-2016 using Fisher's angular transformation criterion. Differences in comparative values are considered probable if $p < 0.05$ (probability index more than 95%).

The research was carried out as a fragment of the research work of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" "To develop the latest and improve existing technologies for the diagnosis, prevention and treatment of premature abortion in women with miscarriage, taking into account the placenta passport" (2018-2020). Code BH.20.00.02.18, state registration number 0118U000039, КПКБ 6561040.

Research results. *According to the results, chronic radiation stress plays a decisive role in the multifactorial nature of placental dysfunction and antenatal losses. Activity up to 1.0 Bq/kg of ¹³⁷Cs does not affect the course of gestation. The compensatory capacity of the placenta remains preserved at the accumulation of 1.1 to 4.4 Bq / kg of ¹³⁷Cs. It is possible to prolong the pregnancy until term delivery. As a result of exposure to 4.5-10.4 Bq/kg of ¹³⁷Cs, the stroma of the maternal surface of the placentas is damaged. At the same time, the pregnancy is terminated prematurely, at 28-36 weeks + 6 days, but thanks to the preservation of compensatory reactions in the placenta, the children are born alive. Accumulation in placentas of more than 10.4 Bq/kg of ¹³⁷Cs is a probable factor in antenatal death of the fetus and early premature birth, as both maternal and fetal structures of the placenta are damaged.*

Conclusions. *Internal irradiation by incorporated ¹³⁷Cs damages the architecture of the placenta, which complicates the course of gestation. Extreme effects depend on the volumetric activity incorporating ¹³⁷Cs and compensatory placental properties. The placental accumulation of 4.5 to 10.4 Bq / kg of ¹³⁷Cs triggers premature labor. Accumulation in the placenta of more than 10.4 Bq / kg ¹³⁷Cs is a probable factor in antenatal fetal death and premature birth. An imbalance of steroid hormones and peroxide hemostasis system are predictors of placental dysfunction and termination of pregnancy. Expression of vimentin is a marker of placental destruction by internal exposure to radionuclides. Expression of CEA is a marker of premature birth and the antenatal death of the fetus.*

Keywords: *Pregnancy; Placenta; Reproductive Losses; ¹³⁷Cs; Vimentin; CEA.*

Introduction

Defining markers of premature birth is an urgent need for modern obstetrics science. Premature birth is often the result of complex pathophysiological phenomena of uncertain etiology [1-5]. The frequency of premature birth is 75% of all pregnancy losses [3, 5]. Modern diagnostics, pre-pregnancy preparation, pathogenetic treatment, and the latest delivery technologies cannot always prevent fetal loss. Scientists are trying to find the causes of reproductive losses by studying

local processes in the placenta [6-13]. The internal irradiation with incorporated radionuclides is a factor that disrupts the architecture of the placenta [6,14]. In this regard, the problems in Chernobyl are interesting from the view of consequences for the "mother-placenta-fetus" functional system. More than 36 years have passed since the accident at the Chernobyl NPP (ChNPP), which no analogs in the world in terms of the variety of radionuclides, the area affected, and the consequences [15, 16]. ¹³⁷Cs pose the greatest danger

to the population due to contamination of soil, drinking water, and agricultural products. The power of internal irradiation determines the content of the isotope in the final products of agricultural production. The area of ¹³⁷Cs radioactive contamination in Ukraine in 1986 was 53.5 thousand km². In a radius of 300 km from the Chernobyl NPP, ¹³⁷Cs contamination was the largest and amounted to 1500 kBq / m². Due to the radioactive decay, the area of agricultural land with ¹³⁷Cs contamination above 37 kBq / m² has three decades later halved [16]. However, radioisotope contamination of the ecosystem remains a source of external and internal human exposure. Undifferentiated cells capable of rapid division are the most vulnerable to ionizing radiation. Therefore the fetoplacental and immune systems should be expected powerful respond to ionizing radiation. The functional capacity of the placenta determines pregnancy scenarios.

The work aims to study the features of the formation of the fetoplacental system under the influence of low doses of radiation.

Materials and methods

The pregnant women have carried out examinations in laboratories at the SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All pregnant women are Ukrainian, without chronic somatic pathology. The mean age of women was 33.4 ± 5.2 years. More women (69.4%) live in Kyiv and the region. Respectively, in the western, eastern, and central regions of Ukraine lives, 8.5%, 4.8%, and 17.3% of women. Pregnant women were in two groups, according to the design. The first (1) group included 60 women with reproductive losses in their history and a threat of termination to the current pregnancy, control (2) group - 30 women with a physiological course of pregnancy and an uncomplicated anamnesis. For detailed analysis, subgroups formed within the main group. Subgroup 1a included 38 women who gave birth at 37-40 weeks, despite the complicated course of the current pregnancy, the 1b subgroup - 13 women who gave birth at 28-36 weeks + 6 days, and the 1c subgroup - 9 women who gave at 22-27 weeks + 6 days.

The course of pregnancy largely depends on the health of the reproductive organs on the eve of fertilization. Reproductive anamnesis of pregnant women was studied retrospectively. 60% of women in the first group had disorders menstrual cycle, leiomyoma, ovarian cyst, and endometrial hyperplasia. Hyperandrogenism had the cause of reproductive losses in 12.8% of women and hyperprolactinemia in 37.2% of subjects. Past pregnancy terminated in the first trimester in 76.7% of women in the first group. In 37.2% of women, abortion became habitual (up to 9 episodes in the anamnesis). Almost 20.9% of women gave birth prematurely. In 5 (14.0%) pregnant fetuses antenatal died at 34, 36, and 38 weeks of gestation. The probable cause of reproductive losses in 73.3% of women was a hormonal imbalance, in 30.2% - hereditary thrombophilia, in 53.5% - sexually transmitted infections, and cervical insufficiency in 33.7% of pregnant. Almost 90% of women were diagnosed with several probable causes of abortion. Thus, the stress of the reproductive resources contributed to their exhaustion, which explains the pathological course of each subsequent pregnancy.

Pregnant women had examined for their clinical, immunological, hormonal, biochemical, and bacteriological status. The functional capacity of the fetoplacental complex had assessed by serum progesterone, 17β-estradiol and placental lactogen (PL), estrilol excretion, and the ratio of sex hormones in the vaginal environment. Daily excretion of estrilol level was determined after 20 weeks of gestation by the method of Ittrich [17]. The pregnancy outcome was predicted with indices of maturation (IM), pyknosis (IP), and eosinophilia (IE) by cytology examination, using the method of H. Shor, modified by M. Arsenyeva [18]. Peroxidic hemostasis and adaptive capacity had assessed by prooxidant, antioxidant, and cortisol levels. Immunological studies were carried out by the immune-enzyme method using the photometer "Multiscan Plus" (Finland), analyzer "Medtronic" (Sweden), and cytofluorimeter "D×Flekh" (USA); the hormonal studies with the analyzer "MSR-1000" (USA); biochemical studies using spectrophotometer "Specol-11" (Germany), and bacteriology by nephelometer "BD Phoenix Spec" (USA).

The found incorporation of ¹³⁷Cs in the placentas of the women of the studied groups was on β-spectrometry. The volumetric activity of the radionuclide ¹³⁷Cs was measured using the "Scaler RC-101" analyzer (Japan). The nature of placental damage was studied according to the protocol by morphology examination of the placenta (form No. 013-1/0) [6]. Sections of the placenta 5±1 μm had treated with paraffin, hematoxylin, and eosin or picrofuksin. Structural changes in placentas were detected using Olympus BX51 and Axioskop 40 microscopes. In the placentas were studied the expressions CEA/CD66e Ab-2 (Thermo Scientific; № RB-368-A0) and Vimentin (clone SP20, Thermo Scientific; № RM-9120-SO) using streptavidin peroxidase indirect detection method and imaging system of "UltraVision Quanto HRP DAB" (Thermo Scientific; № TL-015-QHD). The evaluation of Immunohistochemical reaction (IHC) (in 100 cells in 10 fields of the view at magnification ×400) was the scoring system. The evaluation prevalence of IHC: 0 points in case of no color, 1 point - less than 10% positively stained cells; 2 points - in case 10-50% stained cells; 3 points - more than 50% stained cells. The evaluation expressiveness of IHC: 0 points in case of no color, 1 point - weak color; 2 points - a moderate stained; 3 points - an expressive color.

The study was approved by the Medical Ethics Commission of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Protocol No. 3 of 07.06.2017).

The results were statistically processed on a PC using the Microsoft Excel-2016 package, using Fisher's angular transformation test. The comparative value differences considered probable if p < 0.05 (probability index greater than 95%).

The research was carried out as a fragment of the research work of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" "To develop the latest and improve existing technologies for the diagnosis, prevention and treatment of premature abortion in women with miscarriage, taking into account the placenta passport" (2018-2020). Code BH.20.00.02.18, state registration number 0118U000039, КПКБ 6561040.

Results

Metabolism of steroid hormones plays a crucial role in the pathogenesis of reproductive losses [19, 20]. Tables 1 and 2 are the levels of sex hormones during pregnancy in women of the first group. Progesterone deficiency indicates the functional failure of the corpus luteum at the beginning of pregnancy and the placenta after 16 weeks. High estradiol in serum is a marker for miscarriage. Synthesis of 17β -estradiol in the II trimester going at the placenta. The level of the hormone reflects the quality of the uteroplacental circulation. A reduced level of 17β -estradiol in the blood of pregnant women of the first group is a marker of placental dysfunction.

Determination of the ratio of sex hormones in the vaginal environment allows for predicting the course of pregnancy in advance (table 3). Progestogenic smears are characteristic of physiological pregnancy, and estrogenic or atrophic smears for premature termination of pregnancy. The high number of surface cells and increased index of cariopyknosis (IC) and index of eosinophilia (IE) in the vaginal environment of pregnant women of the main group indicates progesterone deficiency starting from the I trimester. Estrogen smears prevailed in women of the main group. The parabasal cells in smears of the first group indicate distress in the fetus. Colpocytological smears in every third woman had signs of inflammation.

Table 1

The concentration of progesterone in the serum of pregnant in the dynamics of pregnancy, $M \pm m$, nmol / l

Groups	n	The concentration of progesterone in the blood		
		before 12 weeks	13–24 weeks	25–36 weeks
Main group	30	57,5 ± 5,03 *	93,4 ± 4,9 *	157,5 ± 11,7 *
Control group	30	84,6 ± 8,9	139,1 ± 5,7	283,8 ± 9,3

Note:* the probability of difference with control, $p < 0,01$.

Table 2

The concentration of estradiol in the serum of pregnant in the dynamics of pregnancy, $M \pm m$, nmol / l

Groups	n	The concentration of estradiol in the blood		
		before 12 weeks	13–24 weeks	25–36 weeks
Main group	30	39,2 ± 2,04 *	28,7 ± 2,1 *	35,6 ± 3,9 *
Control group	30	22,2 ± 1,9	36,9 ± 3,8	56,9 ± 9,4

Note:* the probability of difference with control, $p < 0,01$.

Table 3

Indicators of colpocytological research in surveyed in the dynamics of pregnancy, $M \pm m$, %

Gestation period	Groups & subgroups	n	Maturation index (cells)			IC	IE	
			parabasal	intermediate	superficial			
before 12 weeks	Control group	20	0	81,4 ± 7,6	18,6 ± 2,9	15,0 ± 4,1	10,7 ± 3,1	
	Main group & subgroups	1-A	30	0,018 ± 0,017	59,0 ± 4,9 *	40,98 ± 4,9 *	36,5 ± 5,1 *	38,7 ± 5,0 *
		1-B	20	0,018 ± 0,017	58,5 ± 6,0 *	41,4 ± 6,0 *	37,7 ± 6,2 *	37,4 ± 5,9 *
13–24 weeks	Control group	20	0	88,8 ± 4,7	11,2 ± 2,2	8,9 ± 2,0	6,1 ± 1,3	
	Main group & subgroups	1-A	30	0,16 ± 0,04 *	67,2 ± 2,2 *	32,6 ± 2,2 *	28,3 ± 2,2 *	30,5 ± 2,2 *
		1-B	20	0,06 ± 0,03 *	66,5 ± 3,0 *	33,4 ± 3,0 *	29,4 ± 2,8 *	30,9 ± 3,0 *
25–36 weeks	Control group	20	0	90,9 ± 5,0	9,0 ± 0,36	7,9 ± 0,23	5,6 ± 0,3	
	Main group & subgroups	1-A	30	0,2 ± 0,07 *	77,7 ± 3,1 *	21,98 ± 3,1 *	21,7 ± 1,8 *	18,5 ± 3,1 *
		1-B	20	0,37 ± 0,06 *	69,3 ± 2,9 *	30,4 ± 2,9 *	26,4 ± 2,8 *	29,3 ± 3,1 *
25–28 weeks	1-C	20	0,98 ± 0,06 *	61,4 ± 3,1 *	37,6 ± 3,1 *	39,7 ± 1,8 *	41,8 ± 3,1 *	

Note:* the probability of difference with control, $p < 0,05$.

The excretion of estriol is a criterion for assessing the fetus. The endocrine glands of the fetus secrete dehydroepiandrosterone, converted into estriol by syncytium. During normal pregnancy increases the daily excretion of estriol. Excretion of the hormone

decreases long before clinical manifestations of fetal distress. Compared with controls, pregnant women of subgroups 1b and 1c had a low concentration of estriol in urine, which is associated with fetal distress (table 4).

Table 4

The concentration of estriol in the urine of pregnant in the dynamics of gestation, M ± m, μmol / d

Groups & subgroups		n	The concentration of estriol in the urine			
			20-28 weeks	29-32 weeks	33-36 weeks	37-40 weeks
Main group & subgroups	1a	30	28,1 ± 2,1	35,9 ± 3,8	46,1 ± 7,6	67,0 ± 7,9
	1b	20	24,6 ± 2,6	23,95 ± 2,2 * **	40,0 ± 4,8 *	-
	1c	15	22,8 ± 2,7	-	-	-
Control group		30	27,0 ± 2,9	39,2 ± 5,2	56,4 ± 6,7	79,6 ± 8,7

Note: * the probability of difference with control, $p < 0,05$.

** the probability of a difference with 1a subgroup, $p < 0,05$.

Determining the content of placental lactogen (PL) in the blood allows for early diagnosis of placental insufficiency. PL deficiency characterizes a pathological condition in which the transport function of the placenta is disturbed, namely the provision of the fetus with the necessary nutrients and oxygen. In the presence of PI, the

concentration of PL decreases by 50%, and in the case of fetal distress - almost three times. Such a deviation from the norm threatens the development delay or death of the fetus. Information on the concentration of PL in the serum in pregnant in the dynamics of gestation is in table 5.

Table 5

The concentration of PL in the serum of pregnant in the dynamics of pregnancy, M ± m, nmol / l

Groups & subgroups		n	The concentration of PL in the blood		
			20-24 weeks	25-28-36 weeks	37-40 weeks
Main group & subgroups	1a	30	67,0 ± 7,9 *	144,9 ± 15,8	255,0 ± 18,2
	1b	20	35,9 ± 8,8 * **	73,8 ± 2,2 * **	-
	1c	15	30,6 ± 7,4 * **	60,9 ± 7,8 * ** #	-
Control group		30	109,7 ± 11,9	204,5 ± 45,2	279,0 ± 28,6

Note: * the probability of difference with control, $p < 0,05$.

** the probability of a difference with 1a subgroup, $p < 0,05$.

the probability of a difference with 1b subgroup, $p < 0,05$.

Information on the concentration of stress-associated hormone cortisol in the biological environments of pregnant women in the first trimester is present in table 6.

High cortisol in the blood and urine of pregnant women of the first group indicates glucocorticoid activity of the adrenal and the tension of adaptation mechanisms.

Table 6

Cortisol level in biological environments of subjects in the 1st trimester of pregnancy, M ± m

Groups	n	The level of cortisol	
		in blood, nmol / l	in daily urine, nmol / d
Main group	60	345,8 ± 6,1 *	283,7 ± 2,7 *
Control group	30	284,4 ± 4,3	136,4 ± 9,04

Note: * the probability of difference with control, $p < 0,05$.

Pregnancy is a new state of immune homeostasis [21, 22]. Immunological suppression is a key to the physiological course of gestation. The T-lymphocytes, B-lymphocytes, and natural killer (NK) cells provide recognition of foreign antigens and timely reaction. Immunocompetent cells differ in phenotype (presence of CD markers) and functions. The common T-cells marker is CD3-complex. According to the CD4 or CD8 CD4+ T-lymphocytes phenotype, T-helpers and T-suppressors are distinguished. CD4+ T-lymphocytes are immune memory cells that perform regulatory

functions due to the production of cytokines. CD8+ make up 30% of lymphocytes circulating in the blood, which control cellular immunity. B-lymphocytes, which make up 20% of circulating blood lymphocytes, are responsible for humoral immunity. Natural killers control the early phase of infection by secreting pro-inflammatory cytokines. Membrane molecule CD56 is an exclusive marker of NK cytotoxicity. Most often, NKs presented by CD3-CD56+. The immune indicators in pregnant during gestation shows in table 7.

In the blood of pregnant of the main group, the

relative number of lymphocytes did not differ from the control indicator. However, the absolute number of lymphocytes in the blood exceeded the control indicator during I and II trimesters, $p < 0,05$. The relative amount of CD3+ in the blood of pregnant women of the first group did not differ from the control group. However, the absolute number of CD3+ in the blood of pregnant women increased during gestation. In the blood of pregnant of the main group in the I trimester was found the reduction of CD4+. However, the content CD4+ in the II trimester did not differ from the control indicator. The relative number of CD8+ in the blood of women from the

main group differed from the control indicators only in the II trimester. However, the absolute number of CD8+ exceeded the control indicators, starting in I trimester, $p < 0,05$.

The number of CD16+ NK in the blood of patients of the main group in the dynamics of pregnancy is higher than the similar indicators of the control group, $p < 0,05$. CD16+ is responsible for NK cytotoxicity [9]. Physiological pregnancy is typical of a reduction of CD16+ in the blood. A high number of CD16+ and CD3-CD16/56+ in the blood of pregnant of the main group indicates an unfavorable immunobiological symbiosis between the mother and fetus.

Table 7

The immune indicators in examined pregnant at the dynamics of gestation, M \pm m, abs. n., %

Indicators	I trimester		II trimester	
	Main group n=18	Control group n=13	Main group n=18	Control group n=12
Leukocytes	7,4 \pm 0,3 *	6,0 \pm 0,1	9,0 \pm 0,4 *	5,9 \pm 0,2
Lymphocytes	24,0 \pm 3,8	19,0 \pm 2,4	22,5 \pm 4,9	21,0 \pm 4,1
$\times 10^9 / l$	1,8 \pm 0,1 *	1,1 \pm 0,1	2,0 \pm 0,1 *	1,2 \pm 0,1
CD 3+, %	70,0 \pm 1,0	70,1 \pm 2,1	70,1 \pm 2,9	71,9 \pm 2,3
$\times 10^9 / l$	1,2 \pm 0,02 *	0,8 \pm 0,02	1,4 \pm 0,06 *	0,9 \pm 0,01
CD 4+, %	37,1 \pm 0,6 *	44,4 \pm 2,2	45,2 \pm 7,6	50,0 \pm 2,1
$\times 10^9 / l$	0,6 \pm 0,01	0,5 \pm 0,02	0,9 \pm 0,2	0,6 \pm 0,02
CD 8+, %	26,7 \pm 0,7	25,4 \pm 1,2	27,6 \pm 0,9 *	24,4 \pm 0,9
$\times 10^9 / l$	0,5 \pm 0,01 *	0,3 \pm 0,01	0,6 \pm 0,02 *	0,3 \pm 0,01
CD4:CD8	1,4 \pm 0,1	1,7 \pm 0,2	1,8 \pm 0,9	2,0 \pm 0,3
CD 16+, %	12,5 \pm 1,8 *	7,1 \pm 1,5	10,8 \pm 0,6 *	6,8 \pm 0,2
$\times 10^9 / l$	0,2 \pm 0,01 *	0,1 \pm 0,01	0,2 \pm 0,01*	0,1 \pm 0,01
CD3-CD16/56+, %	19,4 \pm 4,3 *	12,8 \pm 2,4	12,2 \pm 3,7	10,3 \pm 3,4
$\times 10^9 / l$	0,25 \pm 0,08 *	0,15 \pm 0,06	0,18 \pm 0,05	0,14 \pm 0,08
CD 19+, %	8,2 \pm 0,6	7,3 \pm 0,8	7,4 \pm 0,6	7,4 \pm 0,5
$\times 10^9 / l$	0,1 \pm 0,01	0,1 \pm 0,01	0,1 \pm 0,01	0,1 \pm 0,01
CIC with medium molecular weight, ODU	16,5 \pm 2,3	14,2 \pm 3,6	13,5 \pm 4,3	16,7 \pm 5,6
CIC with low molecular weight, ODU	59,4 \pm 6,5	48,6 \pm 5,6	49,6 \pm 7,7	54,6 \pm 6,1
CD 19+, %	8,2 \pm 0,6	7,3 \pm 0,8	7,4 \pm 0,6	7,4 \pm 0,5
$\times 10^9 / L$	0,1 \pm 0,01	0,1 \pm 0,01	0,1 \pm 0,01	0,1 \pm 0,01
CIC with medium molecular weight, ODU	16,5 \pm 2,3	14,2 \pm 3,6	13,5 \pm 4,3	16,7 \pm 5,6
CIC with low molecular weight, ODU	59,4 \pm 6,5	48,6 \pm 5,6	49,6 \pm 7,7	54,6 \pm 6,1

Note: *the probability of difference with control, $p < 0,05$.

Inflammatory diseases of the genital are a predictor of reproductive losses [23, 24]. Diagnostics confirmed the prevalence of sexually transmitted infections (STIs) among the examined. Thus, almost 20.0% of patients in the main group were diagnosed with STIs during pregnancy. Pregnant women in the control group suffered from STIs three times less often. In 33.4% of pregnant women in the control group, Staphylococcus epidermidis with Candida was detected by bacterial examination. Almost 63.4% of the pregnant women in the main group have found Staphylococcus epidermidis and Intestinal infection. Lack of lactobacilli in pregnant women led to a shift in the pH of the vaginal environment to the alkaline side. Lack of lactobacilli in the vaginal environment

increases the risk of infection of amniotic membranes and premature termination of pregnancy.

Most often, in women of the main group, pregnancy was complicated by placental dysfunction (PD). At the heart of PD is an imbalance of oxidation processes and blood supply against the background of a violation of the placental structure and immune homeostasis. Hence, there is interest in studying the morphological component of PD formed under the influence of internal irradiation.

The radioisotope measurement established the accumulation of ^{137}Cs in the placentas of the control group did not exceed 1.0 Bq / kg. At the same time, structural changes in the placenta at 39–40 weeks of pregnancy were natural. The average weight of the

placentas ranged from 550.0 ± 35.5 g.

Damage to the structure of proteins threatens the vital functions of cells. Vimentin is an intermediate filament of mesenchymal origin, the main protein that controls shape, flexibility, integrity, cell interaction under mechanical stress, and the transport of low-density lipoproteins. In response to cellular stress, vimentin promotes the formation of aggresomes that perform a cytoprotective function. The placentas of the control group have high expressiveness vimentin.

Cancer-embryonic antigen (CEA) is formed in the digestive system of the fetus and is responsible for cell division. After the birth of a child, the synthesis of antigen stops. It is known from the scientific literature that CEA expression is usually not detected in the placenta. As a result of the study found, the control group of placentas did not have CEA.

In placentas of the 1a subgroup, about 1.1–4.4 Bq / kg ^{137}Cs accumulated by radioisotope measurement. Placentas with oval shape. The weight of the placentas ranged from 450.0–610.0 g. The surface placenta on the side of the fetus is smooth. The amniotic membrane is grayish-blue and thin. The umbilical cord is not longer than 55 cm and not wider than 1.5–1.7 cm². The umbilical cord slightly thickened due to edema. Blood supply to the maternal surface of the placenta occurs evenly. But, in 30% of cases, the areas of ischemic infarction are determined on the maternal surface of the placentas. The decidual membrane (DM) shows edema, inflammation, hemorrhages, and "afunctional zones" in 50% of cases. The intervillous space (IVS) contains single areas of hemorrhage and increased amounts of fibrin. The villous chorion (VC) is proportionally branched; the density of the villi is appropriate. At the same time, the villi seem to be "walled up" with fibrin, which significantly reduces the area of the syncytial lining of the villi and partially reduces the perfusion of maternal vessels. This condition threatens villous chorion infarction and, ultimately, premature termination of pregnancy.

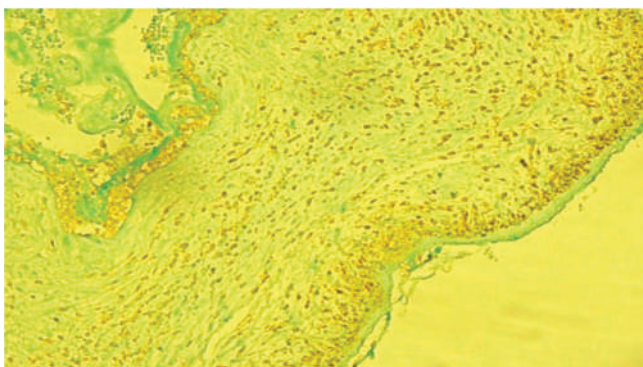


Fig. 1. The placenta. 1b subgroup.
Activity 4.5–10.4 Bq / kg ^{137}Cs . Expression of CEA in ChM. Zoom $\times 100$.

The placentas of the 1a subgroup have high expressiveness vimentin. As a result of the study found, the 1a subgroup of placentas did not have CEA.

Subgroup 1b included placentas of women who gave birth to live children at 28–36 weeks + 6 days of gestation. Placentas had significant structural changes due to the accumulation of 4.5–10.4 Bq / kg ^{137}Cs . The placentas are usually oval with an

average weight of 480.0 g; the umbilical cord with varicose veins. The ischemia, decidual membrane detachment, hemorrhages, plethora, calcifications, and "afunctional zones" was found on the maternal surface of the placentas. "Afunctional zones" are convergent intermediate (IV) and terminal (TV) villi with stroma fibrosis. Amniotic membranes in 80% of samples are thin, with hemorrhage and inflammatory infiltration. These disorders are named injuries "maternal stromal" of the placenta [10-13].

In the stroma of villus of the 1b subgroup was found moderate (2 points) expression of vimentin. In the decidual (DM) and chorionic membranes (ChM) of the 1b subgroup was found high expression of CEA (Fig.1). In the syncytia of the villus and endothelium of fetal vessels were found single of CEA.

Subgroup 1c included placentas of women who gave birth to stillbirths at 22–27 weeks + 6 days of gestation. The placentas 1c subgroup accumulated 10.5–38.0 Bq / kg ^{137}Cs . In placentas of the 1c subgroup were found acute inflammation and total detachment of the decidual membrane, depletion of compensatory reactions in the intermediate and terminal villi against the background of the global decline in vascular perfusion. Therefore, internal exposure to ^{137}Cs incorporated in the placenta with an activity of more than 10.4 Bq / kg is fatal to the fetus.

A moderate (2 points) expression of vimentin has been in the stroma of villi and endothelium fetus vessels of the 1c subgroup. The high activity of CEA has been in decidual and chorionic membranes, syncytia of villi, and endothelium fetus vessels of the 1c subgroup (Fig. 2).

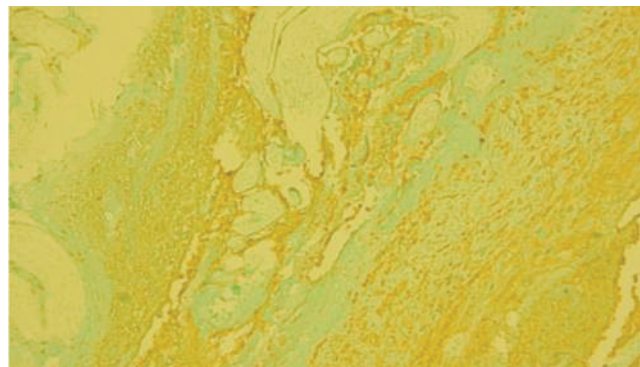


Fig. 2. The placenta. 1c subgroup.
Activity 10.5–38.0 Bq / kg ^{137}Cs . Expression of CEA in FM. Zoom $\times 50$.

The functionality of cell membranes is directly related to lipid peroxidation (LPO). Peroxide hemostasis, namely the balance of concentrations of prooxidant and antioxidant components, is an essential condition for life [25, 26]. High levels in the blood of pregnant of the main group in the 1st trimester of diene conjugates (DC), lipid hydroperoxides, malondialdehyde (MDA), and anionic-radical oxygen indicate an imbalance system of antioxidant protection (AP) (Table 8, 9). Depletion of AP leads to the formation of placental insufficiency (PI) and premature termination of pregnancy.

Discussion

The harmonious functioning of the "mother-placenta-fetus" system ensures the physiological

course of gestation. At the same time, an important role belongs to sex steroid hormones [19, 20, 27]. The course of pregnancy in the first trimester depends on the functional ability of the corpus luteum to synthesize progesterone. Endogenous progesterone provides the mechanisms of complete trophoblast invasion: secretory transformation and decidualization of the endometrium, suppression of prostaglandin synthesis and expression of oxytocin receptors, inhibition of calcium transport to myometrial smooth cells, synthesis of progesterone-inducing blocking factor. The high level of estradiol and

reduced progesterone in the blood of pregnant of the main group in the I trimester are markers of miscarriage. A reduced level of 17β -estradiol and progesterone in the blood of pregnant women of the main group in the II and III trimesters are markers of placental dysfunction.

The materialization of immunological changes depends on the dominant etiological factor of reproductive losses and maintaining the balance of immune relationships of the "mother-placenta-fetus" system.

Infection against the background of immunosuppression and placental dysfunction leads to fetal distress, premature

Table 8

Indicators of lipid peroxidation in the blood of surveyed women in the dynamics of pregnancy, M \pm m

Groups	n	Trimester of pregnancy	Diene conjugates, $\mu\text{m. od} / \text{ml}$	Lipid hydroperoxides, $\mu\text{mol} / \text{ml}$	Malonic dialdehyde, $\mu\text{mol} / \text{ml}$	O, OH, H_2O_2
Main group	30	I	62,8 \pm 4,1*	2,13 \pm 0,06*	149,6 \pm 3,8	63,8 \pm 3,6*
		II	34,8 \pm 3,2	2,12 \pm 0,07	144,4 \pm 2,6*	54,3 \pm 4,3*
		III	46,8 \pm 2,1*	3,34 \pm 1,1*	152,2 \pm 3,1	58,6 \pm 2,5*
Control group	30	I	27,9 \pm 1,2	1,67 \pm 0,04	128,4 \pm 3,7	35,3 \pm 2,8
		II	29,5 \pm 1,2	1,77 \pm 0,06	136,4 \pm 2,9	36,4 \pm 1,7
		III	31,1 \pm 2,9	1,99 \pm 0,14	142,6 \pm 3,6	38,7 \pm 1,9

Note: *the probability of difference with control, $p < 0,01$.

Table 9

Indicators of antioxidant protection in the blood of surveyed women in the dynamics of pregnancy, M \pm m

Groups	n	Trimester of pregnancy	Catalase, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 / \text{ml}$	Superoxide dismutase (SOD), $\text{um. od. act.} / \text{ml} / \text{min}$	Antioxidant activity (AOA), $\text{um. od. act.} / \text{ml} / \text{min}$	Glutathione peroxidase, $\mu\text{mol} / \text{ml}$	Reduced glutathione, $\mu\text{mol} / \text{ml}$
Main group	30	I	25,7 \pm 1,5*	47,8 \pm 2,7	1,37 \pm 0,03*	2,16 \pm 0,04*	2,78 \pm 0,02*
		II	38,6 \pm 2,4	52,3 \pm 2,8	1,34 \pm 0,05*	3,02 \pm 0,06*	3,34 \pm 0,06*
		III	32,5 \pm 2,1*	49,8 \pm 2,3*	1,28 \pm 0,03*	2,26 \pm 0,04*	3,02 \pm 0,04*
Control group	30	I	38,5 \pm 2,2	54,8 \pm 3,6	1,77 \pm 0,03	2,59 \pm 0,02	3,58 \pm 0,03
		II	40,6 \pm 1,8	61,2 \pm 1,4	1,67 \pm 0,02	2,53 \pm 0,04	3,62 \pm 0,02
		III	44,8 \pm 1,9	62,4 \pm 2,6	1,62 \pm 0,03	2,58 \pm 0,02	3,74 \pm 0,03

Note: * the probability of difference with control, $p < 0,01$.

rupture of amnion, and reproductive losses.

The placentas of the main group had a disturbed structure. Naturally, structural changes in the placenta affect its functional capabilities. The morphological substrate of chronic placental dysfunction in the samples of the main group consists of narrowing and tortuosity of spiral arteries, stasis, aggregation or adhesion of formed blood elements, an increase in the amount of fibrin in the intervillous space, calcifications, edema, and fibrosis of the stroma of villus. As a result of a decrease in the volume and area of intermediate and terminal villus, the presence of "afunctional zones" and endothelial dysfunction intraplacental oxygenation and blood circulation in the umbilical cord arteries are disturbed, and fetal distress occurs. A low level of placental lactogen (PL) in the blood and a decrease in estriol excretion in pregnant women of the main group confirms the presence of placental

dysfunction and distress in the fetus.

Radiation stress caused by internal irradiation hurts the course of gestation. The incorporation of ^{137}Cs into the placenta disrupts its architecture. Extreme effects differ depending on the volumetric activity of the incorporated agent. In the control placentas, an accumulation of up to 1.0 Bq / kg of ^{137}Cs was detected, which did not affect the course of pregnancy.

The activity of incorporated ^{137}Cs in the placenta of women of subgroup 1a was 1.1 - 4.4 Bq / kg. 30% of placentas had circulatory disorders. Almost 50% of placentas had dystrophic changes. At the same time, in the placenta were preserved compensatory capabilities. In this regard, with the timely appointment of pathogenetic therapy, it is possible to prolong the pregnancy to 37-40 weeks.

The activity of incorporated ^{137}Cs in the placenta of women of subgroup 1b was 4.5 - 10.4 Bq / kg. The damaged

the maternal surfaces of placentas subgroup 1b by internal irradiation. The changes belong to the category of maternal stroma damage. As a result, the dystrophic changes caused by primary vascular disorders are inhibited intraplacental oxygenation and oxygen transport from the intervillous space to the vessels of the umbilical cord. At the same time, the fetus develops distress. Insufficient intraplacental oxygenation, synthesis of low-molecular-weight mediators of inflammation, and activation of phagocytosis are triggers of structural changes in the cervix, rupture of the fetal membranes, and premature labor. In women of the 1b subgroup, the pregnancy ended prematurely, at 28-36 weeks + 6 days, but their children were born alive, thanks to the preservation of compensatory reactions in the placenta. Usually, the expression of CEA does not detect in the placenta. However, the placentas of the 1b subgroups observed a high expression of CEA.

Chronic radiation stress caused by the accumulation in the placenta of more than 10.4 Bq / kg of ¹³⁷Cs (1c subgroup) led to the development of systemic endothelial dysfunction, activation of the pro-inflammatory response, and the formation of pro coagulation potential. Subgroup 1c damaged both maternal and fetal structures of the placentas. Depletion of compensatory reactions in samples of the 1c subgroup was due to acute inflammation of the decidual membrane, immaturity of intermediate and terminal villi, and a global decrease in fetal vascular perfusion against the background of the total detachment of the placenta. Decompensation of the adaptive mechanisms of the "mother-placenta-fetus" system is the cause of antenatal fetal death. At the same time, the placentas of the 1b subgroups observed a high expression of CEA.

The morpho-functional state of cell membranes is directly related to LPO processes [26]. The authors proved that ionizing radiation affects metabolism, enzymatic processes, and the permeability of cell membranes [14-16]. Defects of POL and AP found in women of the main group lead to the accumulation of overactive CO₂ products, which threatens the vital activity of cells, and activates

the arachidonic cascade, synthesis of prostaglandins, and premature labor. As a result of overexpression of toxic aggregates, the risk of tissue destruction is due to the formation of large amounts of insoluble, partially denatured, or mutant proteins. The main structural protein of cells, vimentin, rushes to the rescue. Vimentin promotes the formation of aggresomes that perform a cytoprotective function. However, vimentin in the placentas of the 1c subgroups is insufficient activity. As a result of structural changes, in placenta disrupted metabolism, transport of nutrients, and gas exchange. In this case, the culmination is antenatal fetal death.

Thus, chronic radiation stress plays a critical role in the multifactorial nature of placental dysfunction and antenatal losses, involving hormonal, immunological, bacterial, and hypercoagulable disorders [21].

Conclusions

Internal irradiation by incorporated ¹³⁷Cs disrupts the architecture of the placenta, which complicates the course of gestation. Extreme effects depend on the volumetric activity of the incorporated ¹³⁷Cs and compensatory placental properties. The placentas accumulation of 4.5 to 10.4 Bq / kg of ¹³⁷Cs triggers premature labor. Accumulation in the placenta of more than 10.4 Bq / kg ¹³⁷Cs is a probable factor in antenatal fetal death and premature termination of pregnancy. An imbalance of steroid hormones and peroxide hemostasis system are predictors of placental dysfunction and termination of pregnancy. Expression vimentin is a marker of placental destruction by internal exposure to radionuclides. Expression CEA is a marker of premature birth and antenatal death of fetus.

Prospects for further research are aimed at preventing reproductive losses and pathological conditions caused by internal exposure.

Financing is state funds. The registrations № 0118U000039.

Conflicts of interest: there is no conflict of interest.

Reference

1. Radzinskiy VE, Orazmuradov AA, Savenkova IV, Damirova KF, Khaddad Kh. Prezhdevremennyye rody - nereshennaya problema XXI veka [Preterm labour: an open problem in xxi century]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2020;27:27-37. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37 (in Russian)
2. Aganezov SS, Aganezova NV. Vozmozhnosti snizheniya riska prezhdevremennykh rodov s pozitsii dokazatel'noy meditsiny [Opportunities to reduce the risk of premature birth from the perspective of evidence-based medicine]. Akusherstvo i ginekologiya. 2015;4:2-8. (in Russian)
3. Zhuk SI, Us IV, Bykova OH, Pekhn'o NV. Porivnial'na kharakterystyka riznykh metodiv laboratornoi diahnozyky peredchasnykh polohiv [Comparative characteristics of various methods of laboratory diagnosis of preterm labor]. Zdorovia zhinky. 2015;5(101):38-40. doi: 10.15574/HW.2015.101.38 (in Ukrainian)
4. Zastavnyi I, Yaschenko A, Tkach I, Shpon'ka I, Lutsyk O. Rol' ekspresii Ki67 ta iNOS u rann'omu nevyynoshuvanni vahitnosti [The role of Ki67 and iNOS expression in early pregnancy loss]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2018;1(142):280-5. doi: 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-280-285 (in Ukrainian)
5. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 2014;345:760-5. doi: 10.1126/science.1251816
6. Antipkin YuG, Zadorozhnaya TD, Parnitskaya OI, redaktory. Patologiya platsenty (sovremennyye aspekty) [Pathology of the placenta (modern aspects)]. Kiev: «Atopol»; 2016. 127 s. (in Russian)
7. Vorobiova II, Skrypchenko NIa, Tkachenko VB, Tolkach SM, Razdaibiedin SM. Osoblyvosti rozvytku zapal'nykh reaktsii u platsenti pry polohakh na riznykh terminakh hestatsii [Peculiarities of the inflammatory reactions development in placenta at delivery in different gestational terms]. Reproduktyvna endokrynolohiia. 2020;3(53):44-8. doi: 10.18370/2309-4117.2020.53.44-48 (in Ukrainian)
8. Zhyvets'ka-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NIa, Tkachenko VB. Osoblyvosti tsytokinovoho profilii v strukturakh khorionu ta platsenty pry peredchasnomu pereryvanni vahitnosti [Features of the cytokine profile in the structures of chorion and placenta in premature termination of pregnancy]. Patolohiia. 2020;17(2):191-201. doi: 10.14739/2310-1237.2020.2.212790 (in Ukrainian)
9. Zhyvets'ka-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NIa, Tolkach SM, Razdaibiedin SM, Bondarenko YuM. Platsentarni markery nevyynoshuvannia vahitnosti [Placental markers of miscarriage]. Patolohiia. 2021;18(3):328-39. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232302 (in Ukrainian)
10. Redline RW. Classification of placental lesions. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4):S21-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056
11. Veropotvelian NP, Veropotvelian PN, Tsekhmystrenko YS, Bondarenko AA, Usenko TV. Morfolohycheskaia klasyfikatsiia povrezhdenyi platsent [Morphological classification of lesions of the placenta]. Zdorovia zhinky. 2016;8:63-71. doi: 10.15574/hw.2016.114.63 (in Russian)

12. Shchegolev AI. Sovremennaya morfologicheskaya klassifikatsiya povrezhdeniy platsenty [Modern morphological classification of lesions of the placenta]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;4:16-23. doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23 (in Russian)
13. Khong TY, Mooney EE, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ, editors. *Pathology of the Placenta: A Practical Guide*. Switzerland: Springer Nature; 2019. 395 p. doi: 10.1007/978-3-319-97214-5
14. Bazyka DA, Kulinich HV, Pylypenko MI, redaktory. *Radiatsiina medytsyna [Radiation medicine]*. Kyiv: «Medytsyna»; 2013. 232 s. (in Ukrainian).
15. Omel'ianets' MI, Khomenko IM. Otsinka stanu normatyvno-pravovoho rehulivannia pytan' protyradiatsiinoho zakhystu naselennia u zv'iazku z Chornobyl's'koiu katastrofoiu [Assessment of the state of regulatory and legal regulation of issues of anti-radiation protection of the population in connection with the Chernobyl disaster]. *Medicni perspektivi*. 2011;16(1):104-8. (in Ukrainian)
16. Sanzharova NI, Fesenko SV, redaktory. *Radioekologicheskie posledstviya avarii na Chernobyl's'koy AES: biologicheskie efekty, migratsiya, reabilitatsiya zagryaznennykh territoriy [Radioecological consequences of the accident at the chernobyl nuclear power plant: biological effects, migration, rehabilitation of contaminated territories]*. Moskva: «RAN»; 2018. 278 s. (in Russian)
17. Itrich G. Eine methode zur chemischen bestimmung von oestrogenen hormonen in blut, milch und colostrums. *Ztschr. Physiol. Chem.* 1960;320(1):103-10. doi: 10.1515/bchm2.1960.320.1.103
18. Arsen'eva MA. *Kol'potsitologicheskie issledovaniya v diagnostike i terapii endokrinnnykh ginekologicheskikh zabolevaniy [Colpocytological studies in the diagnosis and therapy of endocrine gynecological diseases]*. Moskva: Meditsina; 1977. 365 s. (in Russian)
19. Tetrushchik NK. Privychnyy vykidysh [Habitual miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2017;4(18):70-87. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00010 (in Russian)
20. Polushkina ES, Shmakov RG. Rol' didrogesterona v privychnom nevnashivani beremennosti [The role of dydrogesterone in recurrent miscarriage]. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;3:74-7. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-74-77 (in Russian)
21. Zhyvets'ka-Denysova AA, Vorobiova II, Tkachenko VB, Podol's'kyi VV, Tykha VH. *Platsenta yak dzerkalo vahitnosti (Ohliad literatury) [Placenta – mirror of pregnancy (literature review)]*. *Zdorovia zhinky*. 2019;3:101-6. doi: 10.15574/HW.2019.139.101 (in Ukrainian)
22. Skrypchenko NIa, Vorobiova II, Mazur TM, Tkachenko VB. *Otsiniuvannia tsytokinovoho statusu zhinok z nevnoshuvanniam vahitnosti [Evaluation of the cytokin status of women with miscarriage]*. *Zdorovia zhinky*. 2019;4:59-63. doi: 10.15574/HW.2019.140.59 (in Ukrainian)
23. Kuznetsova NB, Bushtyeva IO, Dybova VS, Barinova VV, Polev DE, Aseev MV, i dr. *Mikrobiom vlagalishcha u beremennykh s prezhdevremennym razryvom plodnykh obolochek v sroke ot 22 do 28 nedel' beremennosti [Vaginal microbiome in pregnant women with preterm rupture of membranes between 22 and 28 weeks of gestation]*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;1:93-101. doi: 10.18565/aig.2021.1.94-102 (in Russian)
24. Khodzhaeva ZS, Guseynova GE, Murav'eva VV, Donnikov AE, Mishina ND, Pripitnevich TV. *Kharakteristika mikrobioty vlagalishcha u beremennykh s dosrochnym prezhdevremennym razryvom plodnykh obolochek [Characterization of the vaginal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes]*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;12:66-74. doi: 10.18565/aig.2019.12.66-74 (in Russian)
25. Severin ES, redaktor. *Biokhimiya [Biochemistry]*. Moskva: GEOTAR-MED; 2004. 784 s. (in Russian)
26. Pirogova VI, Shurpyak SA, Oshurkevich AA. *Terapiya reproduktivnykh narusheniy s pozitsiy preodoleniya oksidativnogo stressa [Therapy of reproductive disorders from the point of oxidative stress overcoming]*. *Zdorovia zhinky*. 2018;10:26-30. doi: 10.15574/HW.2018.136.26 (in Russian)
27. Korol' TM. *Morfogenetichni osoblyvosti fetoplatsentarnoi nedostatnosti (FPN) pry deiakykh zakhvoriuvanniakh u vahitnykh zhinok [Morphogenetic features of fetoplacental insufficiency (FPI) in some diseases in pregnant women]*. *Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu imeni M. I. Pyrohova*. 2013;1:241-4. (in Ukrainian)

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» ПІД ВПЛИВОМ МАЛИХ ДОЗ РАДІАЦІЇ

*А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, С. М. Толкач, Н. В. Рудакова,
Ю. М. Бондаренко, С. К. Стрижак*

**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ, Україна)**

Резюме

Вступ. Забруднення екосистеми ^{137}Cs – джерело радіації в людини. Найбільш уразливі до іонізуючого випромінювання - недиференційовані клітини, які здатні до швидкого поділу. Звідси, саме від фето-плацентарної та імунної систем слід очікувати потужну реакцію на дію іонізуючого випромінювання. Функціональність плаценти визначає сценарії вагітності.

Мета дослідження. Встановити особливості формування фето-плацентарної системи в умовах впливу малих доз радіації.

Матеріали і методи дослідження. Вагітні були розділені на групи, згідно з дизайном дослідження: до основної (1) увійшли 60 жінок з репродуктивними втратами в анамнезі та ознаками передчасного переривання поточної вагітності, до контрольної (2) - 30 осіб з фізіологічною вагітністю та неускладненим анамнезом. Накопичення в плаценті ^{137}Cs встановили шляхом β -спектрометрії. Характер ушкоджень визначали за допомогою патоморфологічного дослідження плацент. В плацентах методом імуногістохімії вивчали експресію віментину і PEА. Вплив радіації на функціональну систему «мати-плацента-плід» оцінювали за результатами імунологічних, гормональних, біохімічних та бактеріологічних досліджень.

Дослідження затверджені Комісією з медичної етики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 3 від 07.06.2017).

Результати обраляли статистично на ПК за допомогою пакета Microsoft Excel-2016, використовуючи критерій кутової трансформації Фішера. Відмінності порівняльних значень вважаються ймовірними, якщо $p < 0,05$ (індекс вірогідності більше 95%).

Дослідження виконані у межах науково-дослідної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» «Розробити новітні та вдосконалити існуючі технології діагностики, профілактики та лікування передчасного переривання вагітності у жінок з невиношуванням з урахуванням паспорту плаценти» (2018-2020 рр.). Шифр ВН.20.00.02.18, № держреєстрації 0118U000039, КПКВ 6561040.

Результати дослідження. Довели, що хронічний радіаційний стрес відіграє визначну роль у багатофакторній природі плацентарної дисфункції та антенатальних втрат. Встановили, що активність ^{137}Cs до 1,0 Бк/кг не впливає на перебіг гестації. Компенсаторна здатність плаценти зберігається при інкорпоруванні 1,1 - 4,4 Бк/кг ^{137}Cs . Можливо зберегти вагітність до терміну пологів. В результаті внутрішнього опромінення 4,5-10,4 Бк/кг ^{137}Cs ушкодження зазнає строма материнської поверхні плацент. При цьому вагітність переривається передчасно - у 28-36 тижнів + 6 днів. Але діти народжуються живими завдяки збереженню компенсаторних реакцій у плаценті. Накопичення понад 10,4 Бк/кг ^{137}Cs - ймовірний чинник антенатальної загибелі плоду та

ранніх передчасних пологів, оскільки uszkodжень зазнають як материнська, так і плодова структура плаценти.

Висновки. Внутрішнє опромінення ^{137}Cs порушує архітектоніку плаценти, що ускладнює перебіг вагітності. Екстремальні ефекти залежать від об'ємної активності включеного ^{137}Cs та компенсаторної спроможності плаценти. Дисбаланс стероїдних гормонів та системи перекисного гемостазу - провісники плацентарної дисфункції та невиношування вагітності. Експресія віментину - маркер плацентарної деструкції при внутрішньому впливі радіонуклідів. Експресія PEA в плаценті - маркер передчасних пологів та антенатальної загибелі плоду.

Ключові слова: вагітність; плацента; репродуктивні втрати; ^{137}Cs ; віментин; раково-ембріональний антиген (PEA).

Contact Information:

Alla A. Zhivetska-Denysova - MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

*e-mail: alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8418-5740>

Iryna I. Vorobiova - MD, DSc, Head of the Department of Scientific Problems of Miscarriage SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

e-mail: doctor.irina.v@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-5845>

Nataliya Ya. Skrypchenko - MD, DSc, Head of the Department of introduction and research of modern medical technologies effectiveness in obstetrics and perinatology, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

e-mail: skripchenko.nataliya@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2849-8499>

Sergij M. Tolkach - MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

e-mail: sergij.tolkach@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0753-8869>

Nadiya V. Rudakova - MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7605-8792>

e-mail: nadiyarudakova2020@gmail.com

Yurij M. Bondarenko - Junior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-3969>

Svitlana K. Stryzhak - Researcher, Laboratory of Endocrinology and Biochemistry, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

e-mail: llanalana1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8331-4050>

Контактна інформація:

Живецька-Денисова Алла Антонівна - канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8418-5740>

Воробіова Ірина Іванівна - д-р мед. наук, керівник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: doctor.irina.v@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-5845>

Скрипченко Наталія Яківна - д-р мед. наук, керівник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: skripchenko.nataliya@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2849-8499>

Толкач Сергій Миколайович - кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: sergij.tolkach@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0753-8869>

Рудакова Надія Валеріївна - кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7605-8792>

e-mail: nadiyarudakova2020@gmail.com

Бондаренко Юрій Михайлович - молодший науковий співробітник, лабораторія патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-3969>

Стрижак Світлана Костянтинівна - науковий співробітник, лабораторія ендокринології та біохімії, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: llanalana1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8331-4050>



Надійшло до редакції 14.08.2022 р.
Підписано до друку 21.11.2022 р.

UDC: 618.174-055.25:616.44]-036.1-07-092.19
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.5

THE ROLE OF PROINFLAMMATORY
CYTOKINES INTERLEUKIN 1-B AND TUMOR
NECROSIS FACTOR-A IN DIAGNOSTICS
OF PUBERTAL MENORRHAGES AGAINST
THYROID PATHOLOGY

*Y.V. Tsysar, O.A. Andriiets,
A.V. Andriiets, A.V. Semenyak*

Bukovinian State Medical University
(Ukraine, Chernivtsi)

Summary

Introduction. During puberty, the reproductive system is vulnerable to the influence of any adverse factors that lead to a disorder of its functional state and to menstrual disorders in particular. Among the numerous factors that provoke menstrual dysfunction is the pathology of the thyroid gland.

Cytokines are known to be involved in all aspects of innate and acquired immunity, including the activation of growth and differentiation of immunocompetent cells, inflammation and restoration of the function of the affected organ. Cytokines are characterized by the action of preventing the interaction of cells of the immune, hematopoietic, endocrine and nervous systems. Cytokines of the first generation are conditionally distinguished, which are produced by cells of nonspecific anti-infective protection. The main pro-inflammatory cytokines are IL-1 β , IL-2, IL-6, interferons, TNF- α and others. The main factor of inflammatory reactions is multifunctional IL-1 β . Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is a pro-inflammatory cytokine, one of the central regulators of factors and mechanisms of innate resistance. It has many biogenic effects, most of which are similar to the action of IL-1 β .

Considering the above exactly IL-1 β and TNF- α to study their concentration in the blood of adolescent girls with pubertal menorrhagia has been the basis of immunological studies.

The aim of the study. Assessment of cytokine status in girls of pubertal age against the background of concomitant thyroid pathology.

Material and methods. We examined 70 adolescent girls with pubertal menorrhagia who were treated in the gynecological department of the Chernivtsi Regional Perinatal Center. The girls were divided into two groups: I (main) included 30 adolescent girls diagnosed with pubertal menorrhagia on the background of concomitant thyroid pathology, II group (comparison) - 40 adolescent girls diagnosed with pubertal menorrhagia. Control group III - 25 practically healthy adolescent girls. Pro-inflammatory cytokines, namely interleukin 1-beta (IL-1 β) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were studied once, after inclusion of patients in the study, by enzyme-linked immunosorbent assay based on a solid-phase 'sandwich' variant using mono- and polyclonal antibodies to IL-1 β and TNF- α . The tubes with the serum samples were closed with lids and stored in the freezer until analysis at -20 °C.

Statistical processing of the material was carried out using the computer program STATISTICA and Microsoft Excel Windows, StatSoft® Inc.

The design of the study and all methods used in this study were reviewed and approved by the Bioethics Committee of the Higher Educational Institution "Bukovinian State Medical University" (protocol No. 1, dated 24.01.2011). Research work "Prevention, diagnostics and treatment of perinatal and reproductive system disorders of women and adolescent girls" (№ 201110H state registration number 0111U006499. Term of realization: 02.2011-12.2015.)

Results of the study. The obtained results of the study of the cytokine cascade showed that upon admission to inpatient treatment and examination in the blood of adolescent girls with pubertal menorrhagia without concomitant pathology, the concentration of IL- β increases significantly (by 60.61%) and a tendency to increase (4.09 times) the concentration of TNF- α in the peripheral blood of the examined patients is formed. However, the results of clinical and laboratory examinations obtained during admission for inpatient examination and treatment of adolescent girls with pubertal menorrhagia associated with thyroid pathology showed that patients have a steady tendency to decrease the concentration of IL-1 β by 6.96% and TNF- α - by 1.48 times. It was found that the pathology of the thyroid gland contributes to the inhibition of immunocompetent cells production of IL-1 β by 1.66 times, TNF- α by 6.04 times.

Conclusion. Pathology of the thyroid gland leads to a decrease in immunoregulatory function due to a decrease in the concentration of some important proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α).

Key words: girls of pubertal age, pro-inflammatory cytokines, thyroid gland, pubertal menorrhagia.

Introduction

Preserving the health of girls of puberty is an important medical and national task. Pubertal menorrhagia is one of the urgent problems of modern pediatric gynecology. Today, science has achieved certain results in the correction of these disorders, but the frequency of reproductive disorders in women who had endocrine-dependent gynecological diseases in puberty remains high [1,2].

Their future reproductive health depends on the functional state of the reproductive system of girls in childhood and adolescence. During the period of

formation, the reproductive system is vulnerable to the influence of any adverse factors that lead to a disturbance in its functional state and to menstrual disorders in particular. The numerous factors that provoke menstrual disorders include pathology of the endocrine system, namely the thyroid gland [3,4]. In recent years, there has been an increase in menstrual disorders among girls of puberty and insufficient effectiveness of their treatment in adolescence, including pubertal uterine bleeding [5]. It is known that most endocrine-related gynecological diseases are formed during puberty. The result of pathology of

the endocrine system during puberty is a pathological puberty in girls, the frequency of which has been steadily increasing in recent years [5, 6]. This is due to a complex of medical, social problems that arise in modern adolescents and affect the formation of the reproductive system in puberty. The increase in the number of young patients with pubertal menorrhagia on the background of endocrine pathology can be explained by several reasons:

- unstable ecological situation on the territory of Ukraine, in particular in Chernivtsi region;
- the suppressive impact of environmental factors on the endocrine status of girls in puberty;
- inadequate nutrition of adolescent girls of certain social categories and, as a consequence, deficiency of vitamins and microelements that come with food, due to the low financial situation of their parents [10,11].

The problem of changes in the reproductive system of an adolescent girl suffering from various thyroid diseases is especially important in Ukraine and in particular in the Chernivtsi region, which is an iodine-deficient region [12]. The growth of abnormalities in the formation of the menstrual cycle in girls, delayed sexual development in the structure of gynecological pathology among this category of patients, insufficient effectiveness of conventional treatments stipulate the need for further research to determine the influence of various factors on the course of puberty and the possibility of taking into account in order to improve the treatment of menstrual pathology in pubertal girls with thyroid pathology [12,13]. Dysfunctional uterine bleeding occupies a significant place in the structure of menstrual dysfunction in puberty. Uterine bleeding in puberty reflects the physiological immaturity and imperfection of the mechanisms of regulation of the reproductive system during its maturation.

Cytokines (interleukins, lymphokines, etc.) synthesized by lymphoid and non-lymphoid cells, have a direct effect on the functional activity of immunocompetent cells. They can't independently induce a specific immune response. They regulate it. Thus, interleukin-1 (IL-1), among other important functions, activates the proliferation of antigen-sensitized T- and B-lymphocytes; IL-2 accelerates the proliferation and functional activity of T- and B-lymphocytes [23]. Cytokines are characterized by hormone-like action, which is to prevent the interaction of cells of the immune, hematopoietic, endocrine and nervous system. Cytokines of the first generation (preimmune cytokines) are conditionally distinguished, which are produced by cells of nonspecific against infection protection (innate immunity). These include IL-1 β , IL-6 and TNF- α , which induce the biosynthesis of IL-2, which acts as a central regulatory cytokine, as well as IL-3, IL-4, IL-5 and gamma interferon (second generation cytokines) [26]. In turn, secreting cytokines of the second generation have a corrective effect on the biosynthesis of cytokines of the first generation (early cytokines). This principle of interaction contributes to the constant involvement of an ever-increasing number of immunocompetent cells in the immune response. Cytokines by their function are divided into pro-inflammatory and anti-inflammatory. The

main pro-inflammatory cytokines are IL-1 β , IL-2, IL-6, interferons, TNF- α and others [26,27]. The main factor of inflammatory reactions is multifunctional IL-1 β . It induces the production of IL-2, causes the production of acute phase proteins by hepatocytes, acts on the CNS (drowsiness, anorexia), and induces the production of IL-3, IL-6, IL-8 and colony-stimulating factors. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is a pro-inflammatory cytokine, is one of the central regulators of factors and mechanisms of innate resistance. It has many biogenic effects, most of which are similar to the action of IL-1 β . Prolonged circulation of TNF- α in the blood system leads to depletion of muscle and adipose tissue (cachexia) and suppression of hematopoiesis. The molecular stimulator of TNF- α production by macrophages and activated killer cells are polysaccharides of gram-negative bacteria (enterobacteriaceae, etc.) [28,29].

The aim of this work was to assess the cytokine status in adolescent girls with concomitant thyroid pathology.

Material and methods of the study

We examined 70 adolescent girls with pubertal menorrhagia who were treated in the gynecological department of the Chernivtsi Regional Perinatal Center. The girls were divided into two groups: I (main) included 30 adolescent girls diagnosed with pubertal menorrhagia on the background of concomitant thyroid pathology, II group (comparison) comprised 40 adolescent girls diagnosed with pubertal menorrhagia. Control group III was 25 practically healthy adolescent girls.

The inclusion criteria for the study were:

- age (from the beginning of menarche to 18 years);
- menstrual irregularities at the time of examination;
- absence of somatic pathology;
- concomitant thyroid pathology.

The exclusion criteria from the study were:

- age over 18 years;
- absence of menarche;
- secondary amenorrhea;
- presence of an infectious factor;
- concomitant extragenital pathology (except for thyroid pathology).
- diagnosis of hyperprolactinemia;
- girls with Stein-Leventhal syndrome.

Considerable attention was paid to the period of puberty, the period of establishment of the girl's menstrual function, the nature of vaginal discharge not associated with menstruation were analyzed in detail.

The main indicators of physical development of the girl were determined considering age (height, weight, chest circumference, pelvic size), then a general examination of all organs and systems was carried out. During the examination of girls, attention was paid to height and body weight, constitution, development of adipose tissue and features of its distribution. The assessment of the body structure, especially in case of significant deviations from the basic sizes, allowed to retrospectively assess and determine the course of puberty. Examination of external genitalia was performed in the presence of parents, relatives or caretakers (parents/caretakers). The type of hair growth, symmetry, labia minora,

structure of labia majora and labia minora, nature of discharge, presence of pathological discharge, were determined. We examined the perineum and anus, vaginal entrance, color of mucous membranes, condition of the external opening of the urethra and the excretory ducts of the Bartholinian glands, the shape of the hymen (or its glands), the nature of discharge.

The concentration of interleukin 1-beta (IL 1- β) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The method of determination based on solid-phase 'sandwich'-variant with the use of mono- and polyclonal antibodies to IL 1- β and TNF- α . Blood of the subjects was taken in the morning, on an empty stomach, from the ulnar vein, in a volume of 5 ml. The tubes with serum samples were closed with lids and stored in a freezer at -20 °C until analysis. The samples were incubated at 37 °C for 120 min in an air-bath shaker at 700 rpm. The optical density was

measured using a spectrophotometer in two-wave mode: the main filter - 450 nm, the reference filter - in the range of 620-655 nm (for 10 minutes).

Statistical processing of the material was carried out using the computer program STATISTICA and Microsoft Excel Windows, StatSoft® Inc.

The design of the study and all methods used in this study were reviewed and approved by the Bioethics Committee of the Higher Educational Institution "Bukovinian State Medical University" (protocol No. 1, dated 24.01.2011). The study meets all the requirements of the Declaration of Helsinki.

The work is a fragment of the research work of the department UDC 618.1-053.34 + 618.1-0536 /.8] -07-084-08 "Prevention, diagnosis and treatment of disorders of the perinatal period and reproductive system of women and adolescent girls" (№ 201110H, state registration number 0111U006499. Term of implementation 02.2011-12.2015).

Table 1

Distribution of adolescent girls in the survey groups by age (M \pm m)

Survey groups	n	Average age, years	p
M \pm m	p	14,93 \pm 0,37	<0,05
Group I (main)	n=30	14,93 \pm 0,37	<0,05
Group II (comparison)	n=40	14,40 \pm 0,28	<0,001
Group III (control)	n=27	15,85 \pm 0,28	

Note: p - probability, comparison with the control group.

Results of the study and their discussion

Girls with thyroid pathology were consulted by a pediatric endocrinologist, with mandatory ultrasonographic examination of the thyroid gland. All girls had menstrual disorders in the form of pubertal menorrhagia or hyperpolymenorrhea.

The average age of girls in both groups was almost the same as shown in Table 1, compared to the control. There was no significant difference between the three groups in the average age category (12 to 17 years) (p<0.05). The average age of onset of menarche in group I (n=30) was 11.83 \pm 0.20 years, in group II (n=40) 13.05 \pm 0.29 years (p<0.05), in control group (n=27) 11.44 \pm 0.42 years.

Considering the above, the immunological studies were based on the indicators of IL-1 β and TNF- α to study their concentration in the blood of adolescent girls with pubertal menorrhagia.

The results of studying the concentration of IL-1 β and TNF- α in the peripheral blood of adolescent girls with pubertal menorrhagia (PM) are shown in Table 2.

The results of the study of the cytokine cascade obtained and presented in Table 1 showed that upon admission to inpatient treatment and examination the blood concentration of IL- β was significantly higher (by 60.61%) and a tendency to increase (4.09 times) the concentration of TNF- α in peripheral blood was formed in adolescent girls with pubertal menorrhagia.

Chernivtsi region and the city of Chernivtsi belong to the iodine-deficient region and is an area of endemic Bukovinian goiter. Therefore, a significant number of residents suffer from thyroid pathology. The deterioration of reproductive health among adolescent girls is closely linked to the deterioration

of the environmental situation. Deficiency of vital elements, such as iodine, creates unfavorable conditions for the development of the reproductive system, negatively affects the formation of menstrual function and the ovarian-menstrual cycle in particular. Iodine deficiency has a negative impact on the reproductive system of not only adult women, but also adolescent girls.

Therefore, we studied the concentration of certain pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) in the peripheral blood of 30 adolescent girls with pubertal menorrhagia associated with thyroid pathology. The results of studying the concentration of IL-1 β and TNF- α in the peripheral blood of adolescent girls with pubertal menorrhagia associated with thyroid pathology are shown in Table 3.

The results of clinical and laboratory examinations obtained and presented in Table 2 upon admission to inpatient examination and treatment of adolescent girls with pubertal menorrhagia associated with thyroid pathology showed that patients have a steady tendency to reduce the concentration of IL-1 β by 6.96% and TNF- α - by 1.48 times.

To establish the influence of thyroid gland pathology on the course of pubertal menorrhagia in adolescent girls, a comparative study of cytokine concentrations in the peripheral blood of adolescent girls with pubertal menorrhagia and pubertal menorrhagia combined with thyroid pathology was conducted. The results of these comparisons are shown in Table 4.

Analysis and synthesis of the results obtained and presented in Table 3 showed that the pathology of the thyroid gland contributes to the inhibition of

immunocompetent cells production of IL-1 β by 1.66 times, TNF- α - by 6.04 times.

Thus, the pathology of the thyroid gland leads to

a decrease in immunoregulatory function due to a decrease in the concentration of some important pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α).

Table 2

Concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) in peripheral blood of adolescent girls with pubertal menorrhagia (M \pm m)

Cytokines	Patients with pubertal menorrhagia (n=40)	Practically healthy peers (n=27)	P
Interleukin 1- β (pcg/ml)	0,530 \pm 0,08	0,330 \pm 0,07	>0,05
Tumor necrosis factor-alpha (pcg/ml)	4,050 \pm 2,80	0,990 \pm 0,24	>0,05

Note: p - probability, comparison with the control group

Table 3

Concentration of IL-1 β and TNF- α in peripheral blood of adolescent girls with pubertal menorrhagia associated with thyroid pathology (M \pm m)

Cytokines	Patients with pubertal menorrhagia associated with thyroid pathology (n=30)	Practically healthy adolescent girls, (n=27)	P
Interleukin 1- β (pcg/ml)	0,320 \pm 0,12	0,330 \pm 0,07	>0,05
Tumor necrosis factor-alpha (pcg/ml)	0,670 \pm 0,23	0,990 \pm 0,24	>0,05

Note: p - probability, comparison with the control group.

The results of retrospective studies show that the incidence of menstrual dysfunction with concomitant thyroid pathology among 221 adolescent girls was observed in 49 (22.17%) patients who were on inpatient treatment. Among them, diffuse non-toxic goiter of Ia degree in patients with pubertal menorrhagia occurred eight times more often than

thyroiditis. Also, we found that diffuse non-toxic goiter of Ia degree was observed in 32 (65.31%) inpatients, diffuse non-toxic goiter of Ib degree was observed in nine patients (18.37%), and diffuse non-toxic goiter of II degree was observed in four (8.16%) inpatients who were treated for pubertal menorrhagia at the Chernivtsi Regional Perinatal Center.

Table 4

Comparative characteristics of pro-inflammatory cytokines in the peripheral blood of adolescent girls with pubertal menorrhagia and pubertal menorrhagia associated with thyroid pathology, (M \pm m)

Cytokines	Patients with pubertal menorrhagia associated with thyroid pathology (n=30)	Patients with pubertal menorrhagia (n=40)	P
Interleukin 1- β (pcg/ml)	0,320 \pm 0,09	0,530 \pm 0,08	>0,05
Tumor necrosis factor-alpha (pcg/ml)	0,670 \pm 0,15	4,05 \pm 2,80	>0,05

Note: p - probability, comparison with the control group.

During the study of the mechanism of development of pubertal uterine bleeding, various pathogenetic theories of development have been put forward. In addition to the classical 'hormonal' concept of menstrual bleeding, there is an 'inflammatory' hypothesis, which is based on certain changes in the endometrium in the phase of late secretion: tissue edema, leukocyte migration and the presence of decidual cells that have signs of tissue fibroblasts. There is also a concept according to which uterine bleeding is an active process that is under the control of matrix metalloproteinases and depends on their activity. The decrease of progesterone concentration

in the late secretory phase is the key point that changes the balance in the ratio of metalloproteinase inhibitors and matrix metalloproteinases (MMPs) towards the latter. These proteolytic enzymes (MMP-1, MMP-3, MMP-9) destroy the extracellular matrix and contribute to the rejection of the upper two-thirds of the endometrium. Indirectly, pro-inflammatory cytokines (interleukins types 1 and 8, tumor necrosis factor - alpha) are involved in this process, affecting the processes of angiogenesis, endometrial remodeling and leukocyte involvement, which also produce MMPs [10,11]. The occurrence of pubertal menorrhagia is determined not only by the

level of sex steroid hormones, but also by the local production of other biologically active molecules: prostaglandins, cytokines, growth factors.

As we can see, the theories of pubertal menorrhagia development are diverse, which requires further study of the immunological features of individual pro-inflammatory cytokines in girls with menstrual irregularities in thyroid pathology before and after treatment.

The data obtained indicate that the pathology of the thyroid gland promotes immunosuppression and suppresses the activity of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, namely, leads to a decrease in immunoregulatory function by reducing some of the most important proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α).

Reference

1. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(4):595-605. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.001
2. Tuchkina IO, Vygivska LA, Novikova AA. Abnormal uterine bleeding in adolescents: current state of the problem. *Wiad Lek.* 2020;73(8):1752-5. doi: 10.36740/WLek2020081305
3. Tuchkina IA, Hnatenko OV, Tuchkina MIu. Diahnostyka ta likuvannia pidlitkiv ta molodykh zhinok z anomal'nymy matkovymy krvotechamy ta retentsiinymy kistamy yaiechnykyv za naiavnosti ekstrahenital'noi patolohii [Diagnostics and treatment of adolescents and young women with abnormal uterine bleeding and ovarian retention cysts on the background of extragenital pathology]. *Zbirnyk naukovykh prats' Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy.* 2018;2(42):191-7. doi: 10.35278/2664-0767.2(42).2018.173592 (in Ukrainian)
4. Bachyn's'ka IV. Stanovlennia menstrual'noi funktsii ta hormonal'nyi homeostaz divchat-pidlitkiv, khvorykh na autoimunnyi tyreoidyt [Establishment of menstrual function and hormonal homeostasis in adolescent girls with autoimmune thyroiditis]. *Reproduktyvna endokrynolohiia.* 2016;5(31):60-4. doi: 10.18370/2309-4117.2016.31.60-64 (in Ukrainian)
5. Gong H, Shen B, Flevaris P, Chow C, Lam SC, Voyno-Yasenetskaya TA, et al. G protein subunit Galpha13 binds to integrin alphaIIb beta3 and mediates integrin "outside-in" signaling. *Science.* 2010;327(5963):340-3. doi: 10.1126/science.1174779
6. Abdul-Qahar ZH, Omran ZS, Ali Al-Alak MM. Assessment of thyroid function in infertile Iraqi females. *J Health Med Nurs.* 2016;25:60-3.
7. Jefferys A, Vanderpump M, Yasmin E. Thyroid dysfunction and reproductive health. *Obstetr Gynecol.* 2015;17(1):39-45. doi: 10.1111/tog.12161
8. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31(5):702-55. doi: 10.1210/er.2009-0041
9. Kunicki TJ, Williams SA, Nugent DJ, Yeager M. Mean platelet volume and integrin alleles correlate with levels of integrins α (IIb) β (3) and α (2) β (1) in acute coronary syndrome patients and normal subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(1):147-52. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.239392
10. Tatarchuk TF, Kosey NV, Red'ko NA, Dzhupin VA. Diagnostyka i lechenie anomal'nykh matochnykh krvotecheniy [Diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding]. *Reproduktyvna endokrynolohiia.* 2014;19:22-32.
11. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):347-69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004
12. Saran S, Gupta BS, Philip R, Singh KS, Bende SA, Agroiya P, et al. Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(1):108-13. doi: 10.4103/2230-8210.172245
13. Wheeler KC, Goldstein SR. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(1):11-7. doi: 10.1097/GRF.0000000000000257
14. Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Br Med Bull.* 2017;123(1):103-14. doi: 10.1093/bmb/ldx027
15. Benetti-Pinto CL, Rosa-E-Silva ACJ, Yela DA, Soares Júnior JM. Abnormal Uterine Bleeding. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(7):358-68. doi: 10.1055/s-0037-1603807
16. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, Gondry J, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):133-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.016
17. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666
18. Buchholz R, Nocke L, Nocke W. The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadotropins, estrogens, and pregnenediol in women in the postmenopause and during the menstrual cycle. *Int J Fertil.* 1964;9:231-51.
19. Heikinheimo O, Fraser I. The current status of hormonal therapies for heavy menstrual bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:111-20. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.01.001
20. Tajjamal A, Zaman F. Severity of bleeding is a predictor of quality of life in women with heavy menstrual bleeding under hydrogesterone treatment in a prospective, multicentre, observational study. *Gazz Med Ital Arch.* 2015;174(9):391-8.
21. Katsikis I, Karkanaki A, Misichronis G, Delkos D, Kandaraki EA, Panidis D. Phenotypic expression, body mass index and insulin resistance in relation to LH levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156(2):181-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.01.023
22. Kaya C, Pabuccu R, Berker B, Satiroglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1200-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.070
23. Barkov's'kyi DiE. Zminy T-khelfer asotsiiovanykh tsytokiniv pry zahrozi nevyynoshuvannia vahitnosti [Changes in T-helper associated cytokines and the risk of miscarriage]. *Zaporozhskyyi medytsynskyyi zhurnal.* 2019;21(3):373-6. doi: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191 (in Ukrainian)

Conclusion

Thyroid pathology in girls with pubertal menorrhagia contributes to the inhibition of IL-1 β production by immunocompetent cells by 1.66 times, TNF- α by 6.04 times and causes immunosuppression and suppresses the activity of the hypothalamic-pituitary-ovarian system.

Prospects for further research

In the future, it is planned to continue to clarify the place and role of cytokines in the development of menstrual disorders in modern gynecology and human reproduction.

Conflict of interest: none

Funding sources: self-financing.

24. Rull K, Nagirna L, Laan M. Genetics of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions. *Front Genet* [Internet]. 2012[cited 2022 Nov 29];3:34. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2012.00034/full> doi: 10.3389/fgene.2012.00034
25. Saini V, Arora S, Yadav A, Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss. *Clin Chim Acta*. 2011;412(9-10):702-8. doi: 10.1016/j.cca.2011.01.002
26. Lombardelli L, Logiodice F, Aguerre-Girr M, Kullolli O, Haller H, Casart Y, et al. Interleukin-17-producing decidual CD4+T cells are not deleterious for human pregnancy when they also produce interleukin-4. *Clin Mol Allergy* [Internet]. 2016[cited 2022 Nov 29];14:1. Available from: <https://clinicalmolecularallergy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12948-016-0039-y> doi: 10.1186/s12948-016-0039-y
27. Rasti Z, Nasiri M, Kohan L. The IL-6-634C/G polymorphism: a candidate genetic marker for the prediction of idiopathic recurrent pregnancy loss. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(2):103-8.
28. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol*. 2008;173(3):600-9. doi: 10.2353/ajpath.2008.071008
29. Mobeen H, Afzal N, Kashif M. Polycystic Ovary Syndrome May Be an Autoimmune Disorder. *Scientifica (Cairo)* [Internet]. 2016[cited 2022 Nov 29];2016:4071735. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2016/4071735/> doi: 10.1155/2016/4071735

РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНА 1-В ТА ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-А В ДІАГНОСТИЦІ ПУБЕРТАТНИХ МЕНОРАГІЙ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Ю.В. Цисар, О.А. Андрієць, А.В. Андрієць, А.В. Семеняк

**Буковинський державний медичний університет
(м.Чернівці, Україна)**

Резюме

Вступ. У пубертатний період репродуктивна система є уразливою до впливу будь-яких несприятливих чинників, що призводять до порушення її функціонального стану та до розладів менструальної функції зокрема. До численних чинників, що провокують порушення становлення менструальної функції, варто віднести патологію щитоподібної залози.

Цитокіни, як відомо, беруть участь у всіх аспектах вродженого і набутого імунітету, включаючи активацію росту і диференціацію імункомпетентних клітин, запалення і відновлення функції враженого органу. Цитокінам властива дія, що полягає у запобіганні взаємодії клітин імунної, кровотворної, ендокринної та нервової системи. Умовно виділяють цитокіни першого покоління, які продукуються клітинами неспецифічного проти інфекційного захисту. Основними прозапальними цитокінами є ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, інтерферони, ФНП- α та інші. Основним фактором запальних реакцій є багатофункціональний ІЛ-1 β . Фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) прозапальний цитокін, є одним із центральних регуляторів факторів і механізмів вродженої резистентності. Він проявляє багато біогенних ефектів, значна частина з яких аналогічна дії ІЛ-1 β .

Враховуючи перераховане вище в основу імунологічних досліджень взято саме ІЛ-1 β та ФНП- α для вивчення їх концентрації у крові дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії.

Мета дослідження. Оцінка цитокінового статусу у дівчат пубертатного віку на тлі супутньої патології щитоподібної залози.

Матеріал та методи. Обстежено 70 дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії, які лікувались у гінекологічному відділенні Чернівецького обласного перинатального центру. Дівчата були розподілені на дві групи: І (основна) – 30 дівчат-підлітків з діагнозом пубертатні менорагії на тлі супутньої патології щитоподібної залози, ІІ група (порівняння) – 40 дівчат-підлітків з діагнозом пубертатні менорагії. Контрольна група – 25 практично здорових дівчат-підлітків. Прозапальні цитокіни, а саме інтерлейкіна 1-бета (ІЛ-1 β) та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) вивчали один раз, після включення пацієнтів у дослідження, шляхом методом імуноферментного аналізу, що оснований на твердофазному «сендвіч»-варіанті з застосуванням моно- і поліклональних антитіл до ІЛ 1- β та ФНП- α . Пробірки з сироватками закривали кришками зберігали в морозильній камері до проведення аналізу при температурі -20 °С.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою комп'ютерної програми «STATISTICA» та «Microsoft Excel» Windows, компанії StatSoft® Inc.

Дизайн дослідження та всі методики, які були нами використані в даному дослідженні, розглянуті та схвалені комісією з біоетики закладу вищої освіти «Буковинський державний медичний університет» (протокол №1, від 24.01.2011). НДР «Профілактика, діагностика та лікування порушень перинатального періоду і репродуктивної системи жінок та дівчат підліткового віку» (державний реєстраційний номер 0111U006499. Термін виконання 02.2011-12.2015 рр.

Результати дослідження. Одержані результати вивчення цитокінового каскаду показали, що при поступленні на стаціонарне лікування та обстеження у крові дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії без супутньої патології суттєво (на 60,61%) зростає концентрація ІЛ- β і формується тенденція до зростання (у 4,09 раза) концентрації ФНП- α у периферичній крові обстежених пацієнток. Проте, одержані результати клінічно-лабораторних обстежень при поступленні на стаціонарне обстеження та лікування дівчат-підлітків, хворих на пубертатні менорагії, асоційовану з патологією щитоподібної залози показали, що у пацієнток формується стійка тенденція до зниження концентрації ІЛ-1 β на 6,96 % та ФНП- α – в 1,48 раза. Встановлено, патологія щитоподібної залози сприяє інгібуванню продукції імункомпетентними клітинами ІЛ-1 β в 1,66 раза, ФНП- α – у 6,04 раза.

Висновок. Патологія щитоподібної залози призводить до зниження імунорегуляторної функції через зниження концентрації окремих важливіших прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ФНП- α).

Ключові слова: дівчата пубертатного віку, прозапальні цитокіни, щитоподібна залоза, пубертатна менорагія.

Contact Information:

Yuliia Tsysar - PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: tsysar.yuliia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-6695>

Researcher ID: <https://publons.com/researcher/5249742/>

Scopus Author ID: 57221688098

Oksana Andriiets - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, acting rector of Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: oandriiets@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-8546>

Researcher ID: AAP-9746-2021

Scopus Author ID: 5722179759

Anatolii Andriiets - PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: oandriiets@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0717-1529>

Alina Semenyak - PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3748-0023>

Контактна інформація:

Цисар Юлія Василівна – к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: tsysar.yuliia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-6695>

Researcher ID: <https://publons.com/researcher/5249742/>

Scopus Author ID: 57221688098

Андрієць Оксана Анатоліївна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, в.о. ректора Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: oandriiets@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-8546>

Researcher ID: AAP-9746-2021

Scopus Author ID: 5722179759

Андрієць Анатолій Володимирович - к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: oandriiets@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0717-1529>

Семеняк Аліна Вікторівна - к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3748-0023>



Надійшло до редакції 13.08.2022 р.
Підписано до друку 21.11.2022 р.

УДК 617.542+616.381]-006.314.03-053.2-089
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.6*О.М.Горбатюк*¹, *А.Й.Наконечний*²,
*Є.О.Руденко*³, *В.П.Притула*³,
*Я.М.Сусак*³НЕВІДКЛАДНІ ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ
У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ
З ЛІМФАТИЧНИМИ МАЛЬФОРМАЦІЯМИ
ГРУДНОЇ ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИНаціональний університет охорони здоров'я
України імені П.Л.Шупика¹ (м.Київ, Україна),
Львівський Національний медичний університет
імені Данила Галицького² (м.Львів, Україна),
Національний медичний університет імені
О.О.Богомольця³ (м.Київ, Україна)**Резюме**

Вступ. Лімфатичні мальформації (ЛМ) грудної та черевної порожнини нерідко протікають тривалий час безсимптомно і можуть бути випадковою знахідкою при обстеженні пацієнта з іншого приводу. Однак іноді дебютном захворювання може виступити критичний для дитини стан, що вимагає невідкладної хірургічної допомоги.

Метою дослідження є встановлення небезпечних для життя ускладнень ЛМ грудної та черевної порожнини, які вимагають невідкладного хірургічного втручання.

Матеріали і методи. У дослідження включено 17 пацієнтів з ЛМ грудної порожнини та 38 пацієнтів з ЛМ черевної порожнини. Ці пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні в НДСЛ ОХМАТДИТ у період з 2021 по 2022 рік.

Результати. За локалізацією ураження вісцеральних порожнин у пацієнтів становило 22,9%. Неускладнені форми ЛМ черевної порожнини лікували з використанням мініінвазивних технологій, зокрема, лапароскопічне видалення у 22 (78,6%), склеротерапія у 6 (15,8%) та системна терапія інгібіторами mTOR рецепторів (n=1; 2,6%). Конверсія та лапаротомія в плановому порядку виконана у 9 (23,7%) пацієнтів. Лапаротомія в ургентному порядку проведена в одному випадку у новонародженої дитини з ЛМ кишки і брижі та тотальним мезентеріальним тромбозом. Для лікування ЛМ грудної порожнини у 7 (36,8%) було використано повторне склерозування та у 6 (31,6%) склерозування поєднували з хірургічним видаленням. Ургентне хірургічне втручання проведено у 4 (21,1%) пацієнтів, зокрема, плевральне дренирування з приводу хілотораксу (n=1) та торакомія, резекція ЛМ (n=3) у пацієнтів з раптовим збільшенням об'єму ЛМ внаслідок крововиливу в порожнину кісти та її запалення. Вік пацієнтів з ускладненими формами ЛМ складав від 1 до 14 місяців.

Висновки. Найвищий ризик небезпечних для життя ускладнень у пацієнтів з вісцеральними кістозними ЛМ спостерігали у перші два роки життя.

Показаннями до невідкладного хірургічного втручання були тромбоз мезентеріальних судин у дитини з абдомінальною ЛМ та синдром внутрішньогрудного напруження у дітей з медіастінальними ЛМ

Ключові слова: лімфатичні мальформації; діти; мініінвазивні втручання; склеротерапія; лімфорея; грудна та черевна порожнина

Вступ

Лімфатичні мальформації (ЛМ) представляють широкий спектр захворювань, перебіг яких коливається від безсимптомного до станів, які загрожують життю пацієнта. Найчастіше (до 75%) ЛМ розташовані в ділянці голови та шиї [1], ускладненнями цієї локалізації ЛМ є компресія дихальних шляхів з необхідністю трахеостомії та значні косметичні деформації [2]. За даними японських авторів, до 14% ЛМ шиї можуть поширюватися в ділянку середостіння, найчастіше верхнього та переднього, підвищуючи ризик компресії дихальних шляхів [2]. ЛМ грудної та черевної порожнини складають від 5% [3, 4], 7% [5] до 16% [6], нерідко протікають тривалий час безсимптомно і можуть бути випадковою знахідкою при обстеженні пацієнта з іншого приводу. Однак іноді дебютом захворювання може виступити небезпечний для дитини стан, що вимагає невідкладної допомоги. Вибір тактики лікування кістозних ЛМ, яка на сьогоднішній день є різноманітною, включаючи спостереження, хірургічне висічення, склеротерапію, системну медикаментозну таргетну терапію [7], залежить від багатьох чинників, включаючи супутні симптоми та ускладнення,

анатомічні деформації, особливо в ділянці обличчя та шиї, а також, досвіду хірурга. Хірургічне втручання може бути радикальним методом лікування, але повне видалення часто неможливе через анатомічне розташування цих уражень та їх схильність до інфільтрації навколишніх тканин [8]. Крім того, ЛМ можуть значно зміщувати або повністю огортати нерви та кровоносні судини; вони також можуть перетинати фасціальні межі та спотворювати нормальну анатомію [5]. ЛМ є доброякісними ураженнями з повільним прогресуванням, однак повне одужання можливе лише в окремих випадках ізольованих, добре відмежованих уражень. Тому лікування зазвичай є тривалим і повинно бути добре спланованим. Однак потенційно можливими є ускладнення, що вимагають невідкладного втручання [2, 9].

Метою дослідження є встановлення небезпечних для життя ускладнень ЛМ грудної та черевної порожнини, які вимагають невідкладного хірургічного втручання.

Матеріали і методи

Проведено ретроспективний аналіз історій

хвороб пацієнтів з кістозними лімфатичними мальформаціями грудної та черевної порожнини та виділені клінічні випадки, при яких оперативне втручання проведено за життєвими показаннями в ургентному порядку. Серед 240 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у період 2012 – 2021 років з діагнозом «лімфатична мальформація», локалізація кістозних ЛМ в ділянці середостіння виявлено у 17 пацієнтів, черевної порожнини у 38 пацієнтів. Аналізуючи історії хвороби пацієнтів, брали до уваги їх вік і стать пацієнтів, клінічні прояви захворювання, об'єм проведених обстежень, спосіб візуалізації, наявність ускладнень, спосіб лікування.

Етична комісія НМУ імені О.О. Богомольця схвалила дане дослідження. Усі дослідження проводилися відповідно до впроваджених рекомендацій. Протокол засідання етичної комісії №141 від 27.01.21, з урахуванням GCP-ICH та Гельсінкської декларації. Була отримана письмова інформована згода батьків/опікунів усіх учасників дослідження, затверджена на відповідному засіданні.

Статистичний аналіз проводився з використанням пакету статистичного аналізу IBM SPSS for Windows version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY) та EZR (R-statistics). Статистична значимість відмінності від 0 була встановлена на рівні $p < 0,05$.

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної теми кафедри дитячої хірургії «Розробка та впровадження сучасних методів діагностики і лікування вроджених вад та набутих захворювань травного тракту у дітей» державний реєстраційний номер 0118U100562 від 21.12.2018 р.

Результати та їх обговорення

ЛМ черевної порожнини діагностовано у 38 (15,8%) пацієнтів, з переважанням чоловічої статі: 22 (57,9%) хлопчики та 16 (42,1%) дівчаток. У 15 (39,5%) пацієнтів діагноз встановлено у віці до 1 року, пренатально за даними УЗД – у 6 (15,8%) випадках, у віці 1-5 років – у 16 (42,1%) випадках, старше 5 років - у 10 (26,3%) випадках. Скринінговим методом діагностики було УЗД органів черевної порожнини, для уточнення діагнозу усім дітям за умови виявлення кістозних утворень вісцеральних порожнин виконувалось МРТ. За даними ретроспективного аналізу, лікування проводилось у терміни 6 – 18 місяців після встановлення діагнозу в плановому порядку у 35 (92,1%) пацієнтів, протягом першої доби з приводу симптомів гострої кишкової непрохідності оперативне лікування проведено у 2 (5,3%) пацієнтів та в одному випадку (2,6%) - через 4 години після початку захворювання. При лікуванні ЛМ черевної порожнини перевагу надавали міні-інвазивним втручанням, зокрема, лапароскопічне видалення кістозних ЛМ проведено у 22 (57,9%) пацієнтів, склерозування кіст заочеревинного простору та частково черевної порожнини виконано у 6 (15,8%) пацієнтів, системна терапія інгібіторами mTOR рецепторів застосована в одному (2,6%) випадку. Конверсія та планова лапаротомія виконана у 9 (23,7%) пацієнтів. Необхідність в ургентному оперативному втручанні виникла в одному клінічному випадку - у новонародженої дитини, з діагностованою попередньо кістозною

ЛМ черевної порожнини за даними МРТ. Стан дитини погіршився раптово, на фоні симптомів гострого живота виникла мармуровість шкірних покривів, гіпотензія. Після короткої передопераційної підготовки проведена середина лапаротомія, виявлено тотальний тромбоз мезентеріальних судин, некробіоз тонкої кишки та кістозна ЛМ тонкої кишки із захопленням брижі. Оперативне втручання закінчено лапаростомією. Під час планової релапаротомії через 48 годин виявлено тотальний некроз тонкої кишки на фоні мезентеріального тромбозу. Проведена субтотальна резекція тонкої кишки разом з ЛМ стінки кишки і брижі. Дитина потребувала повного парентерального харчування протягом тривалого часу у зв'язку з розвитком синдрому короткої кишки. Загалом резекція кишки була виконана в 11 (28,9%) пацієнтів з кістозними ЛМ черевної порожнини, однак таке ускладнення як синдром короткої кишки у післяопераційній періоді спостерігали лише в одного пацієнта.

Медіастінальна локалізація ЛМ виявлена у 19 (7,9%) пацієнтів, серед яких переважали ЛМ шиї з поширенням у верхнє та переднє середостіння ($n=14$, 73,7%), ізольоване ураження середостіння було у 3 (15,8%) пацієнтів, та у двох випадках (10,5%) було поєднане ураження грудної та черевної порожнини. За даними ретроспективного аналізу, склерозування з позитивним клінічним результатом виконано у 7 (36,8%) пацієнтів, комбіноване лікування, що полягало в хірургічному видаленні частини ЛМ та склерозуванні, проведено у 6 (31,6%) пацієнтів, системна терапія інгібіторами mTOR рецепторів - у 2 (10,5%) пацієнтів. Синдром внутрішньогрудного напруження з необхідністю невідкладного оперативного втручання було діагностовано у 4 (21,1%) пацієнтів. Віткання лімфи, хілоторакс діагностовано у дитини віком 8 місяців, раптове збільшення об'єму ЛМ після крововиливу в порожнину кісти виникло у трьох пацієнтів віком 4, 6 та 14 місяців. В усіх випадках клінічними проявами ускладнень була гостра дихальна недостатність з необхідністю апаратної вентиляції у двох пацієнтів. У випадку ЛМ, ускладненої хілотораксом, проведено дренивання плевральної порожнини протягом 14 днів з наступним склерозуванням кістозних ЛМ. Пацієнт одужав, тривалість спостереження складає 5 років, рецидиву захворювання не було. В інших трьох випадках була проведена торакотомія, видалення кістозної ЛМ середостіння з одночасним введенням склерозанта в порожнину резидуальної кісти в одному випадку. Ускладнень у післяопераційному періоді не було, тривалість спостереження складає від 18 до 48 місяців. У двох випадках проводились повторні склерозування ЛМ в ділянці шиї та верхнього середостіння, респіраторних порушень у пацієнтів не спостерігалось.

Лімфатичні мальформації – вроджені вади розвитку лімфатичної системи, які клінічно мають два вікові піки прояву – це період до двох років життя та періпубертатний період [10]. Поверхневі ЛМ можуть бути виявлені при первинному огляді малюка, попередній діагноз встановлено за допомогою ультразвукового дослідження. Більші складнощі у діагностиці представляють вісцеральні форми мальформацій [6, 11] та, відпо-

відно, вони мають вищий ризик ускладнень. ЛМ грудної порожнини можуть викликати компресію дихальних шляхів, а порушення дренажу лімфи може призвести до хільозного випоту у плевральну або черевну порожнину [12], крововилив в порожнину кісти чи інфекція можуть бути причиною раптового збільшення розміру мальформації та підвищення внутрішньогрудного чи внутрішньочеревного тиску [2, 10].

Для підтвердження діагнозу судинних мальформацій з повільним кровотоком «золотим стандартом» є МРТ [13], інколи для верифікації діагнозу виникає необхідність у проведенні гістологічного дослідження. Однак через малий розмір лімфатичних судин візуалізація лімфатичних шляхів є відносно важкою, і ефективні методи візуалізації все ще оптимізуються та розробляються [13]. Склерозування, хірургічне видалення є методом вибору лікування ЛМ [6, 8]. Таргетна терапія використовується у складних випадках, коли попередні методи лікування є неефективними та потенційно небезпечними в плані виникнення ускладнень [6]. Лікування ЛМ зазвичай є плановим, після всебічного обстеження пацієнтів, з визначенням анатомічної локалізації та структури ЛМ (макро-, мікростозна чи змішана форма), а також дослідженням системи гемостазу. Коагулограму з визначенням рівня фібриногену та D-димерів необхідно проводити усім дітям, враховуючи потенційну загрозу локальної коагулопатії з ризиком тромбозу та афібриногенемічної кровотечі у післяопераційному періоді [14]. Невідкладні операційні втручання за життєвими показаннями є вкрай рідкісними. Однак ризик розвитку гострого дистрес-синдрому, синдрому внутрішньогрудного напруження внаслідок крововиливу в порожнину кісти чи хілотораксу та тромбоемболічні ускладнення є потенційно небезпечним ускладненням, які необхідно враховувати плануючи тактику лікування таких пацієнтів [15]. Гострий компартмент синдром, як результат ЛМ великих розмірів, описано в літературі як показання до невідкладного оперативного втручання у новонародженої дитини [10], ЛМ черевної порожнини можуть ускладнитися обтураційною кишковою непрохідністю, заворотом сегмента кишки, закрепам, порушенням відходження сечі [8]. Однак таке ускладнення ЛМ черевної порожнини, як гострий мезентеріальний тромбоз у новонародженого з ЛМ черевної порожнини, ми не зустрічали у доступних публікаціях. Хоча коагуляційні порушення, як ускладнення судинних аномалій, добре відомі [16]. Повільний рух крові, наявний у судинних мальформаціях із повільним кровотоком, може призвести до локалізованої внутрішньосудинної коагулопатії, яка визначається за підвище-

ними рівнями D-димеру, низьким рівнем фібриногену та/або тромбоцитопенією [14].

Для лікування неускладнених ЛМ перевагу надають мініінвазивним методам лікування [17], зокрема, лапароскопічному видаленню ЛМ черевної порожнини [18, 19], яке використано у нашому дослідженні у 57,9 % пацієнтів, чи склерозуванню під ультразвуковим чи ендоскопічним контролем, що проведено у 36,8 % пацієнтів з медіастінальною локалізацією ЛМ та 15,8% з ЛМ черевної порожнини і заочеревинного простору нашого спостереження. Мультидисциплінарний підхід з використанням мініінвазивних методів [20], а також, сучасних таргетних технологій після всебічного обстеження пацієнта, є запорукою успішного лікування вісцеральних ЛМ [21]. В роботі шведських та бельгійських авторів [9] подана змістовна інформація щодо патофізіології спорадичних вад розвитку лімфатичної системи, спричиненої соматичною мутацією, що пояснює ефективність системної таргетної терапії [22], у тому числі, з використанням інгібіторів mTOR рецепторів [23, 24].

У випадку критичних ускладнень, що загрожують життю пацієнта, є необхідність у більш агресивних втручаннях, зокрема, лапаротомії та торакотомії. Не залежно від склерозанта, який використовується, післяопераційний період супроводжується набряком мальформації та збільшенням її об'єму [25]. Враховуючи цю прогнозовану побічну дію лікування, у випадку появи симптомів внутрішньогрудного напруження використання склерозантів є потенційно небезпечним. У таких випадках перевагу надаю відкритим оперативним втручанням [25].

Висновки

Синдром внутрішньогрудного напруження внаслідок крововиливу в порожнину кісти ЛМ або витікання лімфи (хілоторакс) є критичним ускладненням кістозних ЛМ середостіння, що вимагає невідкладного хірургічного втручання.

Інфільтрація брижі кишечника потенційно може бути причиною тотального тромбозу мезентеріальних судин та гострої кишкової непрохідності.

Найбільший ризик ускладнень спостерігається протягом першого року життя.

Враховуючи потенційний ризик критичних, небезпечних для життя ускладнень, наявність кістозних ЛМ середостіння та черевної порожнини є показанням до активної лікувальної тактики з мінімальним терміном спостереження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Фінансування: самостійне.

Література

1. Benzar IM, Levytskyi AF, Diehtiarova DS, Fedoniuk LY, Stravskyy YS, Merkulova DA, et al. Vascular anomalies in newborns: clinical presentation, complications, and peculiarities of therapy. *Wiad Lek.* 2020;73:9(2):1934-9. doi: 10.36740/WLek202009207
2. Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, et al. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today.* 2018;48(7):716-25. doi: 10.1007/s00595-018-1640-0
3. Elbaaly H, Piché N, Rypens F, Kleiber N, Lapiere C, Dubois J. Intra-abdominal lymphatic malformation management in light of the updated International Society for the Study of Vascular Anomalies classification. *Pediatr Radiol.* 2021;51(5):760-72. doi: 10.1007/s00247-020-04930-8
4. Hyvönen H, Salminen P, Kyrklund K. Long-term outcomes of lymphatic malformations in children: An 11-year experience from a tertiary referral center. *J Pediatr Surg.* 2022;57(12):1005-10. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.07.024
5. Kronfli AP, McLaughlin CJ, Moroco AE, Grant CN. Lymphatic malformations: a 20-year single institution experience. *Pediatr Surg Int.* 2021;37(6):783-90. doi: 10.1007/s00383-021-04859-5

6. Бензар ІМ, Левицький АФ, Дегтярьова ДС, Годік ОС, Дубровін ОГ. Лікування лімфатичних мальформацій у дітей: 10-річний досвід. Хірургія дитячого віку. 2022;2(75):5-14. 10.15574/PS.2022.75.5
7. Mehl SC, Kinley A, Todd HF, Mir DI, Iacobas I, Pezeshkmehr A, et al. Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. *J Surg Res.* 2022;280:296-303. doi: 10.1016/j.jss.2022.07.025
8. Kulungowski AM, Patel M. Lymphatic malformations. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 30];29(5):150971. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055858620300913?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150971
9. Mäkinen T, Boon LM, Vikkula M, Alitalo K. Lymphatic Malformations: Genetics, Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Circ Res.* 2021;129(1):136-54. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318142
10. Gasparella P, Singer G, Castellani C, Sorantin E, Haxhija EQ, Till H. Giant lymphatic malformation causing abdominal compartment syndrome in a neonate: a rare surgical emergency. *J Surg Case Rep* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 30];2020(8):rjaa252. Available from: <https://academic.oup.com/jscr/article/2020/8/rjaa252/5897270?login=false> doi: 10.1093/jscr/rjaa252
11. Cooke-Barber J, Dasgupta R. Management of visceral vascular anomalies. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 30];29(5):150977. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055858620300974?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150977
12. Gurevich A, Hur S, Singhal S, DiBardino D, Haas AR, Hansen-Flaschen JH, et al. Nontraumatic Chylothorax and Chylopericardium: Diagnosis and Treatment Using an Algorithmic Approach Based on Novel Lymphatic Imaging. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(5):756-62. doi: 10.1513/AnnalsATS.202103-262OC
13. Sun JD, Shum T, Behzadi F, Hammer MM. Imaging Findings of Thoracic Lymphatic Abnormalities. *Radiographics.* 2022;42(5):1265-82. doi: 10.1148/rg.220040
14. Mack JM, Verkamp B, Richter GT, Nicholas R, Stewart K, Crary SE. Effect of sirolimus on coagulopathy of slow-flow vascular malformations. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2019[cited 2022 Nov 30];66(10):e27896. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.27896> doi: 10.1002/pbc.27896
15. Scuglia M, Conforti A, Valfrè L, Totonelli G, Iacuso C, Iacobelli BD, et al. Operative Management of Neonatal Lymphatic Malformations: Lesson Learned From 57 Consecutive Cases. *Front Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 30];9:709223. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.709223/full> doi: 10.3389/fped.2021.709223
16. Benzar IM, Rebenkov SO, Levytskyi AF, Fedoniuk LY, Fomina LV, Sas LM, et al. Newborns with kasabach-merritt phenomenon-associated kaposiform hemangioendothelioma: a report of 6 cases. *Wiad Lek.* 2020;73(8):1785-9. doi: 10.36740/WLek202008136
17. Dubois J, Thomas-Chaussé F, Soulez G. Common (Cystic) Lymphatic Malformations: Current Knowledge and Management. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2019[cited 2022 Nov 30];22(4):100631. Available from: [https://www.techvir.com/article/S1089-2516\(19\)30061-7/fulltext](https://www.techvir.com/article/S1089-2516(19)30061-7/fulltext) doi: 10.1016/j.tvir.2019.100631
18. Francavilla ML, White CL, Oliveri B, Lee EY, Restrepo R. Intraabdominal Lymphatic Malformations: Pearls and Pitfalls of Diagnosis and Differential Diagnoses in Pediatric Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(3):637-49. doi: 10.2214/AJR.16.17008
19. Liu Q, Fu J, Yu Q, Gong W, Li P, Guo X. Laparoscopic surgery of intra-abdominal lymphatic malformation in children. *Exp Ther Med* [Internet]. 2022[cited 2022 Nov 30];24(3):581. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9353511/> doi: 10.3892/etm.2022.11519
20. Pessanha I, Bravo M, Piedade C, Lopes MF. Complex lymphatic malformations in pediatrics: a review of treatment options. *Minerva Pediatr (Torino).* 2022;74(1):70-80. doi: 10.23736/S2724-5276.20.06037-5
21. Zamora AK, Barry WE, Nowicki D, Ourshalimian S, Navid F, Miller JM, et al. A multidisciplinary approach to management of abdominal lymphatic malformations. *J Pediatr Surg.* 2021;56(8):1425-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.10.007
22. Janardhan HP, Saheera S, Jung R, Trivedi CM. Vascular and Lymphatic Malformations: Perspectives From Human and Vertebrate Studies. *Circ Res.* 2021;129(1):131-5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319587
23. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(4):330-9. doi: 10.1089/lrb.2017.0062
24. Maruani A, Tavernier E, Boccara O, Mazereeuw-Hautier J, Leduq S, Bessis D, et al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: The Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(11):1289-98. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3459
25. Ghaffarpour N, Burgos CM, Wester T. Surgical excision is the treatment of choice for cervical lymphatic malformations with mediastinal expansion. *J Pediatr Surg.* 2018;53(9):1820-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.048

SURGICAL EMERGENCY IN INFANTS AND TODDLERS WITH ABDOMINAL AND MEDIASTINAL LYMPHATIC MALFORMATIONS

O. Gorbatyuk¹, A. Nakonechnyi², Y. Rudenko³, V. Prytula³, Y. Susak³

**Shupyk National Healthcare University of Ukraine¹ (Kyiv, Ukraine);
Danylo Halytsky Lviv National Medical University² (Lviv, Ukraine);
Bogomolets National Medical University³ (Kyiv, Ukraine)**

Summary

Background. Lymphatic malformations of thoracic and abdominal cavities can remain asymptomatic for a long time and can be revealed accidentally within examination for other medical reason. At the same time, the disease debut can manifest as critical condition requiring emergency surgical care.

The aim of the study is to detect the life-threatening complications of thoracic and abdominal cavities LMs that require urgent surgical procedures.

Materials and methods. 17 patients with LMs of thoracic cavity and 38 patients with LMs of abdominal cavity are included into the study. All patients underwent in-hospital treatment in Ohmatdyt specialized children's hospital in a period since 2012 to 2021.

Results. Visceral cavities were affected by LMs in 22.9% cases. Minimally invasive technologies were used in uncomplicated LMs, laparoscopic resection, which was performed in 22 (78.6%) patients, sclerotherapy (n=6; 15.8%) and mTOR inhibitors systemic therapy in one clinical case (2.6%). Planned laparotomy or conversion to open surgery was performed in 9 (23.7%) patients. One child underwent emergency laparotomy – a newborn with LM affecting bowel and mesentery, which developed total mesentery thrombosis. Treatment options applied in thoracic cavity LMs treatment were repetitive sclerotherapy procedures in 7 (36.8%), and a combination of surgical resection and sclerotherapy in 6 (31.6%) cases. 4 (21.1%) patients required emergency surgeries, including pleural drain for chylothorax (n=1), and thoracotomy with LM resection (n=3) in patients with rapid LM volume increase resulted from intracystic hemorrhage following inflammation. Complicated LMs occurred in patients aged from 1 to 14 months.

Conclusions. The highest risk of life-threatening complications in patients with visceral cystic LMs was observed during two first years of life. Indications for emergency surgery were mesenteric thrombosis in a child with abdominal LM and intrathoracic tension syndrome in children with mediastinal LMs.

Key words: Lymphatic Malformations; Children; Minimally Invasive Interventions; Sclerotherapy; Lymphatic Lick; Thoracic and Abdominal Cavity.

Контактна інформація:

Горбатюк Ольга Михайлівна – д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика (м.Київ, Україна)
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8797>

Наконечний А.Й. – д.м.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м.Львів, Україна)
e-mail: andrurol@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1402-6642>

Руденко Є.О. – д.м.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (м.Київ, Україна)
e-mail: erudenro500@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-7532-1517

Прытула В.П. - д.м.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (м.Київ, Україна)
e-mail: prytulavp@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-9023-5898

Сусак Я.М. - д.м.н., професор завідувач кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (м.Київ, Україна)
e-mail: yarsus@ukr.net
https://orcid.org/0000-0002-5102-485X

Contact Information:

Olga Gorbatyuk - Doctor of Science, Professor, Head of Pediatric Surgery Department in Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8797>

Andrii Nakonechnyi – MD, Professor, Professor of Pediatric Surgery Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)
e-mail: andrurol@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1402-6642>

Yevgen Rudenko – MD, Professor, Professor of Pediatric Surgery Department, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
e-mail: erudenro500@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-7532-1517

Vasyl Prytula - MD, Professor, Professor of Pediatric Surgery Department, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
e-mail: prytulavp@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-9023-5898

Yaroslav Susak – MD, Professor, Head of Department of Surgery with Course of Urgent and Vascular Surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
e-mail: yarsus@ukr.net
https://orcid.org/0000-0002-5102-485X

Надійшло до редакції 10.09.2022 р.
Підписано до друку 20.11.2022 р.



UDC 616.12-007.2:616-002.1]-053.32-07-036.4
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.7

THE DIAGNOSTIC VALUE OF URINE
GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN
AS A BIOMARKER FOR ACUTE KIDNEY
INJURY IN PRETERM INFANTS WITH
HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT
PATENT DUCTUS ARTERIOSUS

*O. Yu. Obolonska*¹, *T.P. Borysova*¹,
*Vakulenko L.I.*¹, *O.I. Obolonsky*²

Dnipro State Medical University¹,
CI "Regional Medical Center of Family Health DRC"²
(Dnipro, Ukraine)

Summary Timely diagnosis of acute kidney injury (AKI) is problematic due to difficulties in using the "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline" modified for neonates, requiring the search for non-invasive markers and their diagnostic capacity assessment. Preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) are highly vulnerable to developing AKI. Renal biomarker neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in urine enables diagnosis of AKI, although literature data on the possibility of its use are somewhat contradictory.

The aim of this study was to identify diagnostic capacity of the renal biomarker NGAL in urine for the early diagnosis of AKI in preterm infants with HSPDA.

Materials and methods A total of 29 preterm infants (gestational age 29-36 weeks) with HSPDA were examined at the Department of Anesthesiology and Neonatal Intensive Care on the first, third and tenth day. The patients were assigned to groups depending on the development of AKI: the AKI group with any degree of severity - 14 children, and the group without AKI - 15 children. To determine the influence of HSPDA size on the level of urine NGAL, the children were further divided based on ductal size: HSPDA diameter ≥ 2 mm - 11 children, and HSPDA diameter ≤ 2 mm - 18 children. The urine NGAL level was quantitatively measured using sandwich enzyme-linked immunosorbent assay according to the manufacturer's licensed instructions (ELISA Kit, 96, USA).

The study has a positive conclusion of the biomedical ethics commission of the Dnipro State Medical University (protocol of the commission meeting No. 2 dated October 19, 2022)/

A set of statistical research methods was used to solve the tasks and check the initial assumptions, namely: for independent samples - the Mann-Whitney test, for dynamic assessment - the Wilcoxon signed rank test. The test for the normality of the distribution of quantitative samples was carried out using the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical processing of the results was carried out using the software product STATISTICA 6.1® (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA).

The work was carried out within the scope of complex research works of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University "Development of criteria for early diagnosis and prediction of comorbid kidney damage in children with somatic and infectious diseases" (state registration number 0119U100836) execution 09.2019-12.2023.

Results. In the group of children with AKI, the significant increase in the urine NGAL level was observed from the first to the tenth day. For example, the urine NGAL level was 2.2 times ($p < 0.002$) and 2.4 times ($p < 0.001$) increased on the third and tenth day, respectively, as compared to that on the first day, while in the group without AKI, urine NGAL level was 1.3 times ($p < 0.04$) increased on the third day compared to that on the first day. On the tenth day, in the group without AKI, the urine NGAL level was increased by 1.6 times ($p < 0.007$) compared to that on the first day and by 1.2 times ($p < 0.04$) as compared to that on the third day.

The data obtained were confirmed by the clear correlation between the urine NGAL level and the development of AKI. For instance, the urine NGAL level at the first day was significantly correlated with AKI on the third and on the fifth day: $\rho = 0.72$, $p < 0.001$ and $\rho = 0.75$, $p < 0.001$, respectively. On the third day, the urine NGAL level was also significantly correlated with AKI on the third and on the fifth day: $\rho = 0.65$, $p < 0.001$ and $\rho = 0.73$, $p < 0.001$, respectively. It was particularly important that the urine NGAL level on the first day was significantly correlated with the maximum stage of AKI: $\rho = 0.76$, $p < 0.001$.

In preterm infants with HSPDA size > 2 mm, the urine NGAL level on the first day of life was 1.7 times higher than that in children with HSPDA ≤ 2 mm ($p < 0.002$). It was also observed on the third day as in preterm infants with HSPDA size > 2 mm, the urine NGAL level was 2.3 times higher than that in children with HSPDA ≤ 2 mm ($p < 0.001$). On the tenth day, there was a 2.3-fold higher urine NGAL level in the group with ductal diameter > 2 mm as compared to the group with ductal diameter ≤ 2 mm ($p < 0.003$). The correlation between the urine NGAL level and the size of HSPDA has been found to be quite revealing. Notably, on the first day, urine NGAL level was significantly correlated with the HSPDA size: $\rho = 0.66$, $p < 0.001$, and on the 10th day, it was significantly correlated with the ductal size on the first day: $\rho = 0.70$, $p < 0.001$. In addition, the urine NGAL level on the first day was significantly correlated with the HSPDA size on the third day: $\rho = 0.49$, $p < 0.015$. The significant correlation between the urine NGAL level on the third day with the ductal size on the third day has also been revealed: $\rho = 0.47$, $p < 0.019$. Finally, on the 10th day, the urine NGAL level was significantly correlated with the HSPDA size on the third day: $\rho = 0.46$, $p < 0.022$.

Conclusions. The elevated urine NGAL level has been found to be a reliable marker of the AKI development in preterm infants with HSPDA: it was 1.7 times ($p < 0.001$), 2.8 times ($p < 0.001$) and 2.6 times ($p < 0.001$) increased on day one, three and ten, respectively, in children with AKI in comparison with those examined without AKI. In preterm infants with HSPDA diameter of > 2 mm on the first day, the urine level of NGAL was significantly increased on the first, third and tenth day.

Key words: Preterm Infants; Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus; NGAL Urine; Acute Kidney Injury.

Introduction

Acute kidney injury (AKI) occurs in 29 - 70% of preterm infants at intensive care units and leads to a 50% increase in mortality rate [1,7,9,10,12]. Preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) are highly vulnerable due to left-to-right shunt across the ductus arteriosus, leading to hypoperfusion in end organs including the kidneys [2,3,16]. Timely diagnosis of AKI is problematic due to difficulties in using the "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline" modified for neonates, since its criteria are based solely on an elevated serum creatinine level and a decreased urine output. In fact, physiological postnatal oliguria may occur in newborns on the first day of life. In addition, an increase in serum creatinine level within the first 48 hours of life can be expected, and the diagnosis of AKI could not therefore be made until the third day of life in infants [9,19]. Taking into consideration that serum creatinine is relatively lacking sensitivity to AKI and does not reflect real-time changes in glomerular filtration rate, since its functional decrease can reach 50% before a valuable increase in serum creatinine level, new biomarkers for AKI are being currently studied [3,5]. Various markers are being presently proposed to diagnose AKI, but no one can serve as reliable. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is one of these renal biomarkers, which increases 2-4 hours after the development of AKI and enables its diagnosis in the early stages [4,13,22]. Meanwhile, data on the possibility of its use are somewhat contradictory, for example, A. Sellmer et al. [8,17,20,21] have found that urine NGAL was not useful diagnostic marker for AKI detection in extremely preterm neonates. The need for the use of nephrotoxic drugs in preterm infants causes an increase in urinary NGAL, which confirms damage to the kidneys [11]. All of the above requires further study of the informative value of this marker [6, 23].

The aim of this study was to identify diagnostic capacity of the renal biomarker NGAL in urine for the early diagnosis of AKI in preterm infants with HSPDA.

Materials and methods

A prospective, cohort study was conducted on the basis of the Department of Anesthesiology and Neonatal Intensive Care of the CI "Dnipro Regional Children's Clinical Hospital" and was approved by the Medical Ethics Board of the hospital. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Inclusion criteria were preterm infants with the gestational age of 29-36 weeks and HSPDA, informed written consent signed by parents for their child to participate in the study. Exclusion criteria were congenital malformations, grade III-IV intracerebral or intraventricular hemorrhages, neonatal sepsis, severe perinatal asphyxia, skin diseases, intrauterine growth retardation.

A total of 29 preterm infants with HSPDA were examined on the first, third and tenth day. The patients were assigned to groups depending on the development of AKI: the AKI group with any degree of severity - 14 children, and the group without AKI

- 15 children. In order to determine the influence of HSPDA size on the level of urine NGAL, the children were further divided based on ductal size: HSPDA diameter ≥ 2 mm - 11 children, and HSPDA diameter ≤ 2 mm - 18 children. The urine NGAL level was quantitatively measured using sandwich enzyme-linked immunosorbent assay according to the manufacturer's licensed instructions (ELISA Kit, 96, USA).

Clinical examination and treatment of preterm infants were performed following accepted standard methods [14,15]. Medical therapy for HSPDA closure included ibuprofen in 24 preterm infants and restrictive fluid therapy in 5 preterm neonates [16].

Criteria for HSPDA were a large ductus arteriosus (>1.5 mm in neonates weighing <1500 g or >1.4 mm/kg in neonates weighing >1500 g), a ductal left-to-right shunt and an increasing pulsatile trans-ductal shunt pattern, a left atrium-to-aortic root ratio >1.4 , increased diastolic flow in the main pulmonary artery >0.2 m/s, retrograde diastolic flow in the post-ductal descending aorta, regional blood flow disorders [2].

AKI diagnosis and severity stratification was carried out according to the KDIGO stages by the criteria of its neonatal modification [19]. Serum concentrations of creatinine were measured on the first, third, fifth, seventh, tenth day, and urine output was assessed every 6-12 hours for this purpose.

A set of statistical research methods was used to address the tasks identified and check baseline assumptions, namely, for independent samples - the Mann-Whitney test, for assessing the dynamics - the Wilcoxon signed-rank test. All numerical data sets were tested for normality of distribution with the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical analysis of the results was done using the STATISTICA 6.1®.

The study has a positive conclusion of the biomedical ethics commission of the Dnipro State Medical University (protocol of the commission meeting No. 2 dated October 19, 2022), which decided that the scientific research of Obolonska O.Yu. considered to be in accordance with generally accepted standards of morality, requirements for observing the rights, interests, and personal dignity of research participants, bioethical standards for working with pediatric patients. There is no risk for research subjects during the work. The legal representatives of the children involved in the research are informed about all aspects related to the purpose, tasks, methods and expected benefit of the research. Laboratory and instrumental research methods are generally accepted, the drugs to be used are approved for use. Experiments on humans were not conducted.

A set of statistical research methods was used to solve the tasks and check the initial assumptions, namely: for independent samples - the Mann-Whitney test, for dynamic assessment - the Wilcoxon signed rank test. The test for the normality of the distribution of quantitative samples was carried out using the Kolmogorov-Smirnov test. Statistical processing of the results was carried out using the software product STATISTICA 6.1® (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA).

The work was carried out within the scope of complex research works of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University "Development

of criteria for early diagnosis and prediction of comorbid kidney damage in children with somatic and infectious diseases" (state registration number 0119U100836) execution 09.2019-12.2023.

Results and discussion

The mean gestational age was 32.69 ± 1.22 weeks. The mean body weight at birth was 1878.2 ± 54.55 g (Table 1).

Table 1

Clinical characteristics of the examined patients

Characteristics	Preterm infants with HSPDA, n=29
Gestational age, M \pm s (Me; Q1-Q3), weeks (33; 32-34)	32,69 \pm 1,22 weeks 1878,2 \pm 54,55 (1920; 1620-2437,5)
Weight, M \pm s (Me; Q1-Q3), g (1920; 1620-2437,5)	1878,2 \pm 54,55 9 (31 %)
Male, n (P)	20 (69 %)
Female, n (P)	9 (31 %)
Apgar score at 1 min, M \pm s (Me; Q1-Q3), points	6,2 \pm 1,27 (7; 5-7)
Apgar score at 5 min, M \pm s (Me; Q1-Q3), points	6,7 \pm 1,05 (7; 6-8)
Respiratory distress syndrome	19 (65,5 %)
Asphyxia	5 (17,25 %)
Intrauterine infection	5 (17,25 %)
Patent ductus arteriosus size \leq 2 mm on the 1st day	18 (62%)
Patent ductus arteriosus size $>$ 2 mm on the 1st day	11 (38%)

The dynamics of the urine NGAL level depending on the development of AKI is presented in Table 2. The urine NGAL level at day one in preterm infants with HSPDA, who developed AKI on the third or fifth day of life, was 1.7 times higher than that in the group without AKI ($p < 0.001$). On the third day, the urine NGAL level in children with AKI was already 2.8 times ($p < 0.001$) higher than this indicator in the group without AKI. On the tenth day, this ratio was maintained: the urine NGAL level in AKI children was 2.6 times ($p < 0.001$) higher than that in the group of children without AKI.

In the group of children with AKI, a significant increase in the urine NGAL level was observed from the first to the tenth day. For example, the urine NGAL level was 2.2 times ($p < 0.002$) and 2.4 times ($p < 0.001$) increased on the third and tenth day, respectively, as compared to that on the first day, while in the group without AKI, urine NGAL level was 1.3 times ($p < 0.04$) increased on the third day compared to that on the first day. On the tenth day, in the group without AKI, the urine NGAL level was increased by 1.6 times ($p < 0.007$) compared to that on the first day and by 1.2 times ($p < 0.03$) as compared to that on the third day.

Table 2

Dynamics of the urine NGAL level in preterm infants with HSPDA depending on the presence of AKI, M \pm m (Me; Q1-Q3), ng/ml

Urine NGAL level	Total, n=29	Without AKI, n=15	With AKI, n=14	p<
On day 1	82,3 \pm 37,22 (67; 55,5-100)	61,2 \pm 23,36 (56; 53-61)	104,9 \pm 36,48 (98,5; 78-122,5)	0,001
On day 3	153,7 \pm 111,96 (91; 61,5-216)	82,8 \pm 74,55 (66; 53-77)	229,7 \pm 94,82 (208,5; 176-297,3)	0,001
On day 10	169,7 \pm 129,39 (111; 68-222)	95,7 \pm 97,00 (69; 61-84)	249,0 \pm 113,27 (210; 185,5-302)	0,001
P I-III <	0,001	0,04	0,002	
P I-X <	0,001	0,007	0,001	
P III-X <	no	no	no	

Note. When comparing independent samples, the Mann-Whitney test was used; when comparing paired data, the Wilcoxon signed-rank test was used; ('no' - no significant difference was observed).

The data obtained were confirmed by a clear correlation between the urine NGAL level and the development of AKI. For instance, the urine NGAL level at the first day was significantly correlated with AKI on the third and on the fifth day: $\rho = 0.72$, $p < 0.001$ and $\rho = 0.75$, $p < 0.001$, respectively. On the third day, the urine NGAL level was significantly correlated with AKI on the third and on the fifth day: $\rho = 0.65$, $p < 0.001$ and $\rho = 0.73$, $p < 0.001$, respectively. It was particularly important that the urine NGAL

level on the first day was significantly correlated with the maximum stage of AKI: $\rho = 0.76$, $p < 0.001$.

An increase in the urine NGAL level on the first day in children with AKI may be interpreted as a result of damage to the proximal renal tubules with a decrease in NGAL reabsorption and an increase in its urine level.

The dysfunction of the proximal renal tubules with reduced NGAL reabsorption processes was evidenced by the progressive and significant increase

in the urine NGAL level in infants with AKI identified on the third and tenth day. High levels of urine NGAL without a downward tendency on the tenth day in children with AKI could be explained by an increase in the synthesis of NGAL, which plays a central role in ensuring the survival of injured cells of the proximal

tubules for their further proliferation [22].

Previous studies have found a relationship between the patent ductus arteriosus size and the development of AKI [3]. Therefore, it was important to examine the dynamics of the urine NGAL level in preterm neonates depending on the HSPDA size (Table 3).

Table 3

Dynamics of the urine NGAL level in preterm children depending on the HSPDA size on the first day, $M \pm m$ (Me; Q_1 - Q_3), ng/ml

Urine NGAL level	HSPDA size on the first day		p<
	≤ 2 mm, n=18	> 2 mm, n=11	
On day 1	> 2 mm, n=11	109,7 \pm 40,20 (101; 78-154)	0,002
On day 3	101,8 \pm 82,64 (66,5; 55,3-110)	238,7 \pm 103,36 (211; 179-334)	0,001
On day 10	114,4 \pm 96,80 (80; 65,5-130,3)	260,2 \pm 128,19 (233; 178-344)	0,03
p I-III <	0,02	0,004	
p I-X <	0,002	0,004	
p III-X <	no	no	

Note. When comparing independent samples, the Mann-Whitney test was used; when comparing paired data, the Wilcoxon signed-rank test was used ('no' - no significant difference was observed).

In both groups, regardless of the HSPDA size, the urine NGAL levels were increased from the first to the tenth day. In the group with HSPDA > 2 mm, the urine level of NGAL on the third day was 2.2 times ($p < 0.004$) higher than that on the first day. On the tenth day, this index was 2.4 times higher compared to the first day ($p < 0.004$). Meanwhile, in the group with HSPDA ≤ 2 mm, the urine NGAL level on the third day was 1.5 times ($p < 0.02$) higher than that on the first day, and on the tenth day, the urine NGAL level was 1.7 times higher ($p < 0.002$) as compared to the first day.

A correlation between the urine NGAL level and the size of HSPDA has been found to be quite revealing. Notably, on the first day, urine NGAL level was significantly correlated with the HSPDA size: $\rho = 0.66$, $p < 0.001$, and on the 10th day, it was significantly correlated with the ductal size on the first day: $\rho = 0.70$, $p < 0.001$. In addition, the urine NGAL level on the first day was significantly correlated with the HSPDA size on the third day: $\rho = 0.49$, $p < 0.015$. A significant correlation between the urine NGAL level on the third day with the ductal size on the third day has also been revealed: $\rho = 0.47$, $p < 0.019$. Finally, on the 10th day, the urine NGAL level was significantly correlated with the HSPDA size on the third day: $\rho = 0.46$, $p < 0.022$.

Thus, the data obtained by us have confirmed the fact that renal hypoperfusion associated with the HSPDA size during the first day resulted in the elevated urine NGAL level for ten days. In the early days, that was a manifestation of the proximal renal

tubule injury, and on the tenth day, that was a sign of increased renal NGAL production for the proliferation of the injured proximal tubule epithelial cells.

Our data confirm the data of Zwiers A.J [24], that urine NGAL can be a marker of acute kidney injury in children and predict adverse prognostic consequences [18].

Conclusions.

1. The elevated urine NGAL level has been found to be a reliable marker of the AKI development in preterm infants with HSPDA: it was 1.7 times ($p < 0.001$), 2.8 times ($p < 0.001$) and 2.6 times ($p < 0.001$) increased on day one, three and ten, respectively, in children with AKI in comparison with those examined without AKI.

2. In preterm infants with HSPDA diameter of > 2 mm on the first day, the urine level of NGAL was significantly increased on the first, third and tenth day.

Prospects for further research. To examine further the issues of early diagnosis of AKI in children born prematurely with HSPDA and associated comorbidities.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sources of funding. The authors did not receive support from any organization for the submitted work. None of the authors obtained support from kit manufacturers.

Література

1. Askenazi DJ, Halloran BA, Heagerty PJ, Schmicker RH, Brophy P, Juul SE, et al. Gestational age, sex, and time affect urine biomarker concentrations in extremely low gestational age neonates. *Pediatr Res.* 2022;92(1):151-67. doi: 10.1038/s41390-021-01814-x
2. Бойченко АД, Гончарь МО, Кондратова ІЮ, Сенаторова АВ. Критерії діагностики гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених. *Neonatology. hir. perinat. med.* 2015;1(5):24-7. doi: 10.24061/2413-4260.V.1.15.2015.4
3. Борисова ТП, Оболонська ОО, Сурков ДМ. Гостре пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значу-

- щодо артеріальною протокою. *Neonatal. hir. perinat. med.* 2020;4(38):26-34. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.2
4. Chen CN, Chou CH, Jeng SF, Tsai IJ, Chen PC, Chen CY, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels in Neonates. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(3):207-12. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.09.003
 5. Li A, Yi B, Liu Y, Wang J, Dai Q, Huang Y, et al. Urinary NGAL and RBP Are Biomarkers of Normoalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Immunol Res [Internet].* 2019[cited 2022 Nov 12];2019:5063089. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/5063089/> doi: 10.1155/2019/5063089
 6. Capelli I, Vitali F, Zappulo F, Martini S, Donadei C, Cappuccilli M, et al. Biomarkers of Kidney Injury in Very-low-birth-weight Preterm Infants: Influence of Maternal and Neonatal Factors. *In Vivo.* 2020;34(3):1333-9. doi: 10.21873/invivo.11910
 7. Годованець ЮД, Бабінцева АГ, Нікорич СІ. Гостре пошкодження нирок новонароджених: невирішені питання діагностики та стратифікації ступеня тяжкості патології. *Neonatal. hir. perinat. med.* 2014;3(13):89-94. doi: 10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.16
 8. Gunasekara TDK, De Silva PMC, Ekanayake EMD, Thakshila WAK, Pinipa RAI, Sandamini PMM, et al. Urinary biomarkers indicate pediatric renal injury among rural farming communities in Sri Lanka. *Sci Rep [Internet].* 2022[cited 2022 Nov 12];12(1):8040. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-10874-w.pdf> doi: 10.1038/s41598-022-10874-w
 9. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(3):184-94. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X
 10. Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(6):1129-39. doi: 10.1007/s00467-019-4194-5
 11. Martini S, Vitali F, Capelli I, Donadei C, Raschi E, Aiello V, et al. Impact of nephrotoxic drugs on urinary biomarkers of renal function in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2022;91(7):1715-22. doi: 10.1038/s41390-021-01905-9
 12. Макулова АИ. Острое почечное повреждение у новорожденных: современный взгляд на проблему. *Педиатрия.* 2018;97(1):147-52. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-147-152
 13. Mikulić V, Rogić D, Mikulić I, Ljubić K, Čuk A, Tomić V, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in healthy newborns during the first three postnatal days. *Biochem Med (Zagreb) [Internet].* 2020[cited 2022 Nov 15];30(3):030706. Available from: <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/30/3/10.11613/BM.2020.030706> doi: 10.11613/BM.2020.030706
 14. Про затвердження та впровадження медикотехнологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні. Наказ МОЗ України від 28.03.2014р. № 225 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014 [цитовано 2022 Лис 18]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text>
 15. Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. Наказ МОЗ України від 29.08.2006р. № 584 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2006 [цитовано 2022 Лис 18]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0584282-06#Text>
 16. Obolonskyi A, Snisar V, Surkov D, Obolonska O, Kapustina O, Dereza K. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Med. perspective.* 2019;24(2):33-40. doi:10.26641/2307-0404.2019.2.170125
 17. Parravicini E, Locatelli C, Lorenz JM, Nemerofsky SL, Bateman DA. Is urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin able to predict acute kidney injury episodes in very low birth weight infants in clinical settings? *Pediatr Res.* 2016;80(5):663-7. doi: 10.1038/pr.2016.138
 18. Saeidi B, Koralkar R, Griffin RL, Halloran B, Ambalavanan N, Askenazi DJ. Impact of gestational age, sex, and postnatal age on urine biomarkers in premature neonates. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(11):2037-44. doi: 10.1007/s00467-015-3129-z
 19. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics [Internet].* 2015[cited 2022 Nov 16];136(2):e463-73. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/136/2/e463/33766/Neonatal-Acute-Kidney-Injury?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2014-3819
 20. Sellmer A, Bech BH, Bjerre JV, Schmidt MR, Hjortdal VE, Esberg G, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in the evaluation of Patent Ductus Arteriosus and AKI in Very Preterm Neonates: a cohort study. *BMC Pediatr [Internet].* 2017[cited 2022 Nov 16];17(1):7. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-016-0761-0.pdf> doi: 10.1186/s12887-016-0761-0
 21. Suchojad A, Tarko A, Smertka M, Majcherczyk M, Brzozowska A, Wroblewska J, et al. Factors limiting usefulness of serum and urinary NGAL as a marker of acute kidney injury in preterm newborns. *Ren Fail.* 2015;37(3):439-45. doi: 10.3109/0886022X.2014.996109
 22. Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS, Haines KA, Olson J, Onel KB, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(3):403-12. doi: 10.1007/s00467-007-0685-x
 23. Wang Z, Jin L, Shen T, Zhan S. The Value of Urine NAG, NGAL Combined with Serum Cys-C in Early Diagnosis of Neonatal Hyperbilirubinemia-related Acute Kidney Injury. *Signa Vitae.* 2020;16(2):109-13. doi: 10.22514/sv.2020.16.0055
 24. Zwiers AJ, de Wildt SN, van Rosmalen J, de Rijke YB, Buijs EA, Tibboel D, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin identifies critically ill young children with acute kidney injury following intensive care admission: a prospective cohort study. *Crit Care [Internet].* 2015[cited 2022 Nov 16];19(1):181. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13054-015-0910-0.pdf> doi: 10.1186/s13054-015-0910-0

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ БІОМАРКЕРУ ЛІПОКАЛІН, АСОЦІЙОВАНИЙ З ЖЕЛАТИНАЗОЮ НЕЙТРОФІЛІВ, У СЕЧІ ПРИ ГОСТРОМУ ПОШКОДЖЕННІ НИРОК У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З ГЕМОДИНАМІЧНО ЗНАЧУЩОЮ ВІДКРИТОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ПРОТОКОЮ

О. Ю. Оболонська¹, Т. П. Борисова¹, Л. І. Вакулєнко¹, О. І. Оболонський²

Дніпровський державний медичний університет¹,
КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР²
(м. Дніпро, Україна)

Резюме

Вступ. Проблема своєчасної діагностики гострого пошкодження нирок (ГПН) за неонатальної модифікації KDIGO потребує пошуку та визначення діагностичної можливості неінвазивних маркерів. Особливо уразливою групою щодо ГПН є недоношені діти з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою (ГЗВАП). Ренальний біомаркер ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), у сечі дає можливість діагностувати ГПН, але можливості його використання є суперечливими за даними літератури.

Мета дослідження — визначити діагностичні можливості ренального біомаркеру NGAL в сечі для ранньої діагностики

гострого пошкодження нирок у недоношених дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 29 недоношених дітей з ГЗВАП (гестаційний вік 29-36 тижнів), що знаходились на лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, на першу, третю та десятю добу. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від наявності ГПН. Розподіл хворих проведено залежно від розвитку ГПН: група з ГПН різного ступеню тяжкості — 14 дітей, група без ГПН — 15 дітей. Для визначення впливу розміру ГЗВАП на рівень NGAL в сечі проведено розподіл дітей з розміром ГЗВАП більше 2 мм - 11 дітей та 2 мм і менше - 18 дітей. Досліджено рівень NGAL у сечі кількісним методом, заснованим на імуноферментному аналізі за методом «сендвіч» за ліцензованими методиками виробника (ELISAKit, 96, USA).

Дослідження має позитивний висновок комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол засідання комісії № 2 від 19 жовтня 2022 року).

Використовувався комплекс статистичних методів дослідження, зокрема: для незалежних вибірок – критерій Манна-Уїтні, для оцінки динаміки – критерій знакових рангів Вілкоксона. Перевірку на нормальність розподілу кількісних вибірок проведено з використанням критерію Колмогорова—Смірнова. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1® (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA).

Робота виконана в межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету «Розробка критеріїв ранньої діагностики та прогнозування коморбідного ураження нирок у дітей з соматичними та інфекційними захворюваннями» (державний реєстраційний № 0119U100836), термін виконання 09.2019 р.-12.2023 р..

Результати дослідження. У групі дітей з ГПН спостерігається значне зростання рівня NGAL сечі з першої до десятої доби. Так, на третю добу показник NGAL сечі підвищився у 2,2 рази порівняно з першою добою ($p < 0,002$), а на десятю добу - у 2,4 рази ($p < 0,001$) відносно першої доби. Тоді як в групі без ГПН показник NGAL сечі на третю добу збільшився у 1,3 рази ($p < 0,04$) порівняно з першою добою. На десятю добу в групі без ГПН NGAL сечі підвищився в 1,6 рази ($p < 0,007$) у порівнянні з першою добою та 1,2 рази - з третьою добою.

Отримані дані підтверджуються чіткою кореляційною залежністю між рівнем NGAL сечі та розвитком ГПН. Так, рівень NGAL сечі на першу добу значуще корелює з ГПН на третю добу: $\rho = 0,72$, $p < 0,001$, та на 5-ту добу: $\rho = 0,75$, $p < 0,001$. На третю добу NGAL сечі значуще корелює з ГПН на третю добу: $\rho = 0,65$, $p < 0,001$ та на 5-ту добу: $\rho = 0,73$, $p < 0,001$. Особливо важливо, що рівень NGAL сечі на першу добу значуще корелює з максимальною стадією ГПН: $\rho = 0,76$, $p < 0,001$.

У недоношених дітей з розміром ГЗВАП > 2 мм на першу добу життя рівень NGAL сечі був в 1,7 рази більший ніж рівень NGAL у дітей з ГЗВАП ≤ 2 мм ($p < 0,002$). Це спостерігається і на третю добу: у недоношених дітей з розміром ГЗВАП > 2 мм рівень NGAL сечі був в 2,3 рази більший ніж рівень NGAL у дітей з ГЗВАП ≤ 2 мм ($p < 0,001$). На 10 добу спостерігався в 2,3 рази вищий рівень NGAL сечі в групі з діаметром протоки > 2 мм ніж в групі з протокою ≤ 2 мм ($p < 0,003$). Виявилася показовою кореляційна залежність показників NGAL сечі та розміру ГЗВАП. Так, NGAL сечі на першу добу значуще корелює з розміром ГЗВАП на першу добу: $\rho = 0,66$, $p < 0,001$, а на 10-ту добу значуще корелює з розміром протоки на першу добу: $\rho = 0,70$, $p < 0,001$. Також, NGAL сечі на першу добу значуще корелює з ГЗВАП на третю добу: $\rho = 0,49$, $p < 0,015$. Доведена значуща кореляція NGAL сечі на третю добу з розміром ВАП на третю добу: $\rho = 0,47$, $p < 0,019$. На 10-ту добу NGAL сечі значуще корелює з розміром ВАП на третю добу: $\rho = 0,46$, $p < 0,022$.

Висновки. Підвищений рівень NGAL сечі є достовірним маркером розвитку ГПН у недоношених дітей з ГЗВАП: він підвищувався в 1,7 рази ($p < 0,001$) на першу добу, в 2,8 рази ($p < 0,001$) на третю та в 2,6 рази ($p < 0,001$) на десятю добу у дітей з ГПН в порівнянні з обстежуваними без ГПН. У недоношених дітей з діаметром ГЗВАП > 2 мм на першу добу рівень NGAL сечі демонструє значне підвищення на першу, третю та десятю добу.

Ключові слова: недоношені діти; гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока; NGAL сечі; гостре пошкодження нирок.

Contact Information:

Olha Obolonska - MD, PhD, assistant of Professor of the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: o_obolonskaja@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>

Tamara Borysova - MD, Professor, Head of the department of Pediatrics 2, SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine» (Dnipro, Ukraine)

e-mail: toma.inform@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

Liudmyla Vakulenko - PhD, MD, Professor of the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: vakulenkol@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Oleksii Obolonskyi - DM, PhD, anesthesiologist of the neonatal intensive care unit with the field neonatology team of the Dnepropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital (Dnipro, Ukraine)

e-mail: a_obolonskij@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3190-0402>

Контактна інформація:

Оболонська Ольга Юрївна — доктор філософії, асистент кафедри педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (м.Дніпро, Україна)

e-mail: o_obolonskaja@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>

Борисова Тамара Петрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (м.Дніпро, Україна)

e-mail: toma.inform@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

Вакулєнко Людмила Іванівна - доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (м.Дніпро, Україна)

e-mail: vakulenkol@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Оболонський Олексій Іванович - к.мед.н., лікар анестезіолог дитячий відділення інтенсивної терапії новонароджених з візною неонатологічною бригадою КНП

«Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.

e-mail: a_obolonskij@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3190-0402>



Надійшло до редакції 25.09.2022 р.
Підписано до друку 21.11.2022 р.

УДК: 616.61-008.6-074:616.831-005.4-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.8

SERUM CYSTATIN C AS A PREDICTOR
OF THE DEVELOPMENT OF ACUTE KIDNEY
INJURY IN NEWBORNS WITH HYPOXIC-
ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY SUBMITTED
TO THERAPEUTIC COOLING

L. Stryzhak, I. Anikin

Zaporizhzhia State Medical University
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Summary

Assessment of renal function in newborns is extremely important and at the same time challenging due to the unique body structure, increased vulnerability and rapid growth of the latter. However, for the early detection of acute kidney injury (AKI), rational dosing of drugs and safe drug therapy, the identification of early markers of renal dysfunction is essential.

The objective is to evaluate the prognostic value of serum biomarkers for the early diagnosis of AKI in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy against the background of therapeutic hypothermia and preventive use of methylxanthines.

Materials and Methods. A single-center, prospective, randomized trial involving 44 neonates with AKI requiring therapeutic hypothermia and prophylactically receiving caffeine citrate or theophylline to prevent AKI progression was conducted in from 2019 to 2022 on the basis of the NICU of Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital.

Laboratory analysis of blood serum samples was performed on day 1, day 3 and 5 from birth, creatinine (Cr) and cystatin C (CysC) levels and their associations with the development of AKI were determined according to the neonatal criteria of the 2012 KDIGO guideline.

Statistical analysis was performed using Statistica 13.0 program, TIBCO Software Inc. (license number JPZ804I382130ARCN10-J) and Microsoft Excel 2013 (license number 00331-10000-00001-AA404). The probability of the difference in absolute values of mean values was determined using non-parametric methods of statistical analysis: the Mann-Whitney U-Test for unrelated groups and the Wilcoxon signed-rank *t* test for related groups. Statistical significance was defined as $p < 0.0500$.

The study was performed in accordance with the moral and ethical standards established by the IGH / GCP guidelines, the World Medical Association Helsinki Declaration, adopted in 1964 and amended in 1975, 1983, 1989, 1996 and 2000, The European Convention of Human Rights and Biomedicine and the legislation of Ukraine. The protocol was approved by the Medical Ethics Commission at Zaporizhzhia State Medical University. The study was performed as part of the research project "Optimization of diagnostics and intensive care of polyetiologic lesions of the brain, gastrointestinal tract, and kidneys in newborns and older children" (State registration number O118U007142) of the Pediatric Surgery and Anesthesiology Department of the State Institution "Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine."

Results and their discussion. In general, AKI according to KDIGO developed in 5.00 (11.36 %) neonates out of 44.00 (100.00 %), stage 0 was found in 39.00 (88.64 %). 4.00 (9.09%) newborns had stage I, and 1 (2.27%) developed stage II; the data obtained were similar: $p = 0.7872$; $U = 230.00$. None of the patients progressed to stage III.

In the newborns with preserved renal function during the study there was a decrease in Cr and a predictable, by this marker, increase in GFR. A statistically significant increase in Cr level and decrease in GFR was found in the newborns with renal dysfunction on days 3 and 5 of the study. Cr level progressed from baseline 1.07 (0.87; 1.10) mg/dl to 1.13 (0.86; 1.25) mg/dl on day 3 and to 1.40 (1.15; 1.82) mg/dl on day 5, while GFR decreased from 19.76 (19.07; 22.90) ml/min/1.73m² to 17.97 (13.84; 24.42) ml/min/1.73m² on day 3 and was 12.38 (11.12; 17.54) ml/min/1.73m² on day 5, with $p < 0.0500$.

CysC progressively decreased in the neonates without AKI from 2.50 (2.20; 2.60) ng/ml to 2.25 (2.08; 2.49) ng/ml, $p = 0.0095$; while in the neonates with AKI the level of this marker did not change and was 2.56 (2.41; 2.70) ng/ml on day 1 and 2.42 (1.89; 2.45) ng/ml on day 5, $p = 0.2963$. As this marker changed, eGFR (CysC) increased progressively in the cohort of patients without kidney damage but did not change in the other group.

The diuresis rates in the newborns of both groups did not differ, being ≥ 1.5 ml/kg/h, which is probably due to methylxanthine therapies, $p \geq 0.0500$.

Conclusions. CysC assessment did not provide additional information on the development of acute kidney injury in neonates (nAKI) in the first 5 days of life, which would have allowed a quick decision to change the intensive care program. Further studies involving newborns who did not receive prophylactic therapy are needed.

Key words: Asphyxia; Hypoxic-ischemic Encephalopathy; Acute Kidney Injury; Creatinine; Cystatine C; Methylxanthines; Newborn; Glomerular Filtration Rate.

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a frequent and threatening complication among critically ill patients and often requires renal replacement therapy (RRT) [1]. The progression of this complication has a negative outcome and increases the risk of mortality among ICU patients to 60-80% [2 - 3].

Among the neonatal cohort, AKI is one of the most frequent complications in critical conditions with a mortality rate of about 50%, increased risk of chronic

disease among survivors and future disability [4].

Factors associated with a higher risk of developing AKI in newborns are perinatal asphyxia, prematurity, neonatal sepsis, congenital anomalies of the urinary or cardiac system, exposure to nephrotoxic drugs and oxygen therapy [5-6].

The incidence of AKI in newborns after asphyxia is more than 40%, while the rate of severe asphyxia even reaches 61-70% [7].

AKI is a sudden, within less than 48 hours,

increase in serum Cr level by ≥ 1.5 times compared to baseline or an increase in its level by 0.3 mg/dL or more within 48 hours, and/or a decrease in urine output to ≤ 0.5 ml/kg/h in 6 hours [8].

Early AKI is a potentially reversible syndrome; however, in newborns it usually does not have specific clinical symptoms, and in cases where there is no relevant examination, is diagnosed late [9].

To diagnose changes in serum Cr level, glomerular filtration rate and/or diuresis rate, several scales for grading the severity of AKI in children and newborns have been proposed: pRIFLE, nRIFLE, AKIN, KDIGO, etc., However, the determination of Cr, as well as the calculation of glomerular filtration rate (GFR), or the determination of decreased diuresis have their drawbacks in the neonatal cohort. The value of neonatal Cr is influenced by maternal Cr, which is evenly distributed across the placenta to the fetus and reflects the renal function of the mother. This marker is quite late for identifying renal dysfunction, as it increases 48-72 hours after the onset of injury, while $> 50\%$ of nephrons lose their function by this time. Moreover, the Cr level depends on the morpho-functional immaturity, the state of the muscular system and the water balance of the body. Elevated Cr in preterm neonates is indicative of the immaturity of the tubular apparatus, rather than renal damage [10-13].

Glomerular filtration rate (GFR) is widely recognized as the best overall index of kidney function. However, GFR is difficult to assess and is usually estimated from serum levels of endogenous filtration markers such as Cr. The calculation is based on proven formulas taking into account age, sex, race and serum Cr as a marker of filtration. Also, the period of GFR increase in full-term babies is about a week, when serum Cr gradually decreases, which demonstrates their own kidney function. In premature babies, due to their morphological and functional immaturity, normalization of serum Cr level takes several weeks [14].

Assessing diuresis rate in newborns during the first day of life is rather difficult because of low renal concentrating capacity and because the first urination in the delivery room may go unnoticed, and oliguria is physiological for the first day of life. Most often, AKI with decreased diuresis rate is detected on day 1-3 of life [15]. Besides, modified neonatal scales offer different thresholds for diuresis rate. For example, the mKDIGO (Modified Kidney Disease Improving Global Outcomes [16]) scale suggests < 0.5 mL/kg/h, while nRIFLE [17] < 1.5 mL/kg/h and the updated nRIFLE [18] < 1 mL/kg, with no consensus on this criterion.

In view of the above, neither Cr level, diuresis rate nor glomerular filtration rate can be considered as pathognomonic markers for the specific renal damage in neonates.

Modern research shows that the assessment of a biomarker such as CysC may be an improved alternative to Cr to be included in the GFR calculation equation. CysC is a protein that is freely filtered through the glomerular membrane, metabolized in the kidneys, but not secreted by proximal renal tubules. It is used as a highly sensitive and accurate marker of glomerular filtration rate, virtually unaffected by non-renal factors and unable to

penetrate the placental barrier, which allows for a more accurate presentation of the renal function of a newborn. However, respiratory distress, asphyxia, concomitant use of aminoglycosides and sepsis can affect its value [19].

Increasing evidence suggests that AKI or milder kidney damage, or impaired renal function manifested by changes in urine output and blood chemistry, portends serious clinical consequences. There is hardly any consensus on the early diagnosis and treatment of neonatal AKI, so the identification of early markers of renal dysfunction and effective risk factors for early intervention is of utmost importance for critically ill infants, given the high risk of mortality.

Materials and methods

All patients required treatment in the neonatal intensive care unit of Zaporizhzhya Regional Clinical Children's Hospital. The medical center provides tertiary care to infants delivered from medical institutions of Zaporizhzhya region or Zaporizhzhya city of the second level of care and is the clinical base of Zaporizhzhya State Medical University. All newborns after asphyxia with clinical signs of moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy, which required a program of general therapeutic hypothermia, according to the guidelines of the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 28.03.2014 №225 (Unified clinical protocol "Initial, resuscitation and post-resuscitation care for newborns in Ukraine") were admitted to a prospective, randomized, controlled trial in the period between November 2019 and January 2022. Newborns who did not meet these criteria ($n = 8$) were excluded from the study. In total, 44 infants with gestational age ≥ 37 weeks were assigned to the final analysis.

The study protocol approval was issued by the Regional Bioethics Committee of Zaporizhzhya State Medical University. This study met the requirements of the 1964 Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from the patients' parents before them being enrolled in the study.

The study was performed as part of the research project "Optimization of diagnostics and intensive care of polyetiologic lesions of the brain, gastrointestinal tract, and kidneys in newborns and older children" (State registration number O118U007142) of the Pediatric Surgery and Anesthesiology Department of the State Institution "Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine."

Statistical analysis was performed using Statistica 13.0 program, TIBCO Software Inc. (license number JPZ804I382130ARCN10-J) and Microsoft Excel 2013 (license number 00331-10000-00001-AA404). The probability of the difference in absolute values of mean values was determined using non-parametric methods of statistical analysis: the Mann-Whitney U-Test for unrelated groups and the Wilcoxon signed-rank t test for related groups. Statistical significance was defined as $p < 0.0500$.

A special diagnostic approach for newborns is to determine the Cr level against the background of decreased diuresis rate. That is why the severity of the disease was assessed according to the criteria of

the modified neonatal scale mKDIGO (2012). The rate of diuresis was measured hourly, results being interpreted every 6 hours during the first 3 days.

Laboratory analysis included measurements of serum Cr, urea nitrogen, electrolytes, albumin and CysC. The level of plasma cystatin C (CysC) was determined by double-antibody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and calibration with a reference standard.

Glomerular filtration rate was calculated separately using the formulas for Cr and CysC. To determine the GFR by serum Cr level, we used the bedside Schwartz equation provided by the international KDIGO guidelines (2012): $GFR (ml/min/1.73m^2) = 41.3 \times (\text{height (m)}/\text{serum Cr (mg/dl)})$ [20].

The GFR was calculated by the level of serum CysC using the equation obtained from the cohort of children with chronic kidney disease (Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) 2012): $GFR (ml/min/1.73m^2) = 70.69 \times (SCysC)^{-0.931}$ [21].

Given the high risk of acute kidney injury associated with asphyxia, theophylline was used to prevent this complication in patients in one group (n = 22), as recommended by the Kidney Disease International Expert Group: Improving Global Outcomes in 2012 with a level of evidence 2B, but without a specific dose and time of administration [22].

Therefore, the infants were treated according to the study protocol with theophylline (Eufilin-Darnitsa®) administered as an intravenous drip at a dose of 3mg/kg at 6-hour intervals during the first 3 days of life. Patients in the other group (n = 22) were alternatively treated with caffeine citrate (Peyona®) at a loading dose of 10mg/kg administered as an intravenous drip at 12-hour intervals on the first

day of life, and at a maintenance dose of 5mg/kg at 12-hour intervals on days 2 and 3. Evaluation of the efficacy and safety of methylxanthines in full-term neonates for the prophylaxis and conservative therapy of AKI was published earlier [23].

Aminoglycosides and amphotericin B preparations were not prescribed.

All patients in our study required vasopressor support to optimize hemodynamic status. To maintain adequate cerebral and renal perfusion, vasoactive drugs such as dopamine, phenylephrine, norepinephrine or epinephrine and hydrocortisone were administered. The results of studies of early impairment of renal perfusion and urgent therapeutic intervention aimed at restoring renal function have been published in previous studies [24].

According to the type of respiratory support, patients of both groups were identical - prolonged forced artificial ventilation with a gradual decrease in parameters, an increase in the interval of spontaneous breathing and complete weaning from assisted ventilation.

Clinical outcomes were assessed before discharge from the ICU, including the duration of mechanical ventilation (MV) and inotropic support, ICU stay, mortality, and complete or partial/absent recovery of renal function. After transferring patients from the ICU, renal function was monitored until discharge from the hospital.

Results

The infants enrolled in the study were representative in terms of age, sex, birth weight, gestational age, type of maternal delivery, with clinical and laboratory signs for perinatal asphyxia, which met the inclusion criteria.

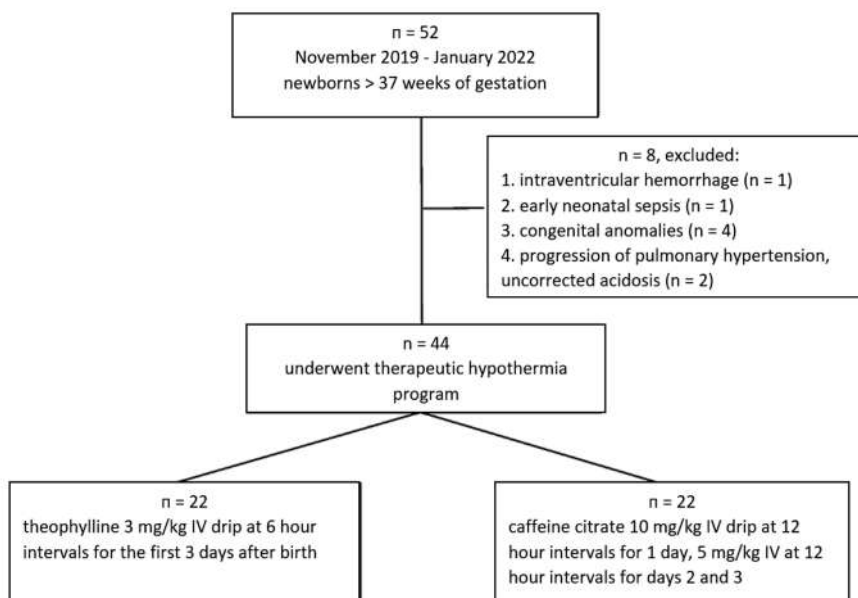


Figure 1. Scheme of the study

The following factors of complications of labor and delivery served as indicators of perinatal asphyxia: fetal distress (n = 26, 59.09%); unsuccessful attempt to stimulate labor with medications (n = 6, 13.64%); impaired labor force (n = 7, 15.91%); fetal malposition or presentation (n = 2, 4.55%); maternal pelvic anomalies;

labour and delivery complicated by bleeding (n = 2, 4.55 %), pathological condition of the umbilical cord (n = 14, 31.82 %); unusually large fetus (n = 4, 9.09 %); use of vacuum extractor (n = 3, 6.82 %) and forceps (n = 1, 2.27 %); unsuccessful attempt to induce labor with the subsequent cesarean section (n = 21, 47.73 %).

Table 1

General characteristics of the study groups

Indicator	Caffeine citrate (n = 22)	Theophylline (n = 22)	U	p-value
Gestational age, weeks	40,00 (38,00; 40,00)	40,00 (39,00; 41,00)	227,00	0,7336
Weight at birth, kg	3,30 (3,03; 3,54)	3,49 (3,29; 3,71)	180,50	0,1522
Height, cm	52,00 (51,00; 54,00)	53,50 (52,00; 56,00)	191,50	0,2405
Male sex, n (%)	16,00 (72,73 %)	12,00 (54,55 %)	198,00	0,3072
Female sex, n (%)	6,00 (27,27 %)	10,00 (45,45 %)		
Age at hospitalization, h	6,50 (4,00; 9,00)	7,50 (6,00; 8,00)	197,00	0,2962
Average age of mothers, years	27,50 (23,00; 31,00)	27,50 (24,00; 32,00)	240,00	0,9719
Pregnancy registration, n (%)	19,00 (86,36 %)	22,00 (100,00 %)	209,00	0,4456
Pregnancy registration, weeks	13,00 (10,00; 19,00) (n=19)	10,00 (9,00; 18,00)	168,50	0,2957
Births outside health care facilities, n (%)	2,00 (9,09 %)	0	220,00	0,5047
Caesarean section, n (%)	10,00 (45,45 %)	12,00 (54,55 %)	220,00	0,6138
Indirect heart massage, n (%)	4,00 (18,18 %)	2,00 (9,09 %)	220,00	0,6138
Primary resuscitation, n (%)	18,00 (81,82 %)	17,00 (77,27 %)	231,00	0,8053
1 min Apgar score, points	4,00 (3,00; 6,00) (N=20)	4,50 (3,00; 6,00)	205,50	0,7244
5 min Apgar score, points	6,00 (4,50; 7,00) (n=20)	7,00 (5,00; 7,00)	182,50	0,3514
Thompson scale score, points	14,00 (13,00; 17,00)	13,00 (12,00; 14,00)	170,00	0,0933
Abnormal aEEG pattern, n (%)	16,00 (72,73 %)	9,00 (40,91 %)	165,00	0,0726
Electroclinical convulsive seizures, n (%)	18,00 (81,82 %)	18,00 (81,82 %)	242,00	1,0000

Overall, AKI as defined by the mKDIGO (2012) criteria developed in 5.00 (11.36%) infants out of 44.00 (100.00%) subjected to therapeutic cooling for moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy with prophylactic use of methylxanthines. Among the patients diagnosed with AKI as classified, stage 0 was found in 39.00 (88.64%) cases. 4.00 (9.09%) infants had stage I, and 1 (2.27%) infant developed stage II; the data obtained were similar for both groups: $p = 0.7872$; $U = 230.00$. None of the patients progressed to stage III as defined by KDIGO (2012), and renal replacement therapy was not performed. It is noteworthy that in the group of infants with AKI, this complication was more often manifested in patients with severe neonatal encephalopathy - 3.00 (60.00%) than with moderate - 2.00 (40.00%).

According to the baseline serum Cr level and GFR based on this marker, there was no statistically significant difference between the study groups on day 1, $p \geq 0.0500$. However, on day 3 there was a characteristic gradual statistically significant increase in serum Cr to 1.13 (0.86; 1.25) mg/dl in the newborns with AKI compared to the infants without this complication, in whom the index was 0.77 (0.64; 1.03) mg/dl, $U = 38.00$; $p = 0.0291$. There was a natural decrease in GFR derived

from Cr to 17.97 (13.84; 24.42) ml/min/1.73m² in the neonates with renal dysfunction compared to the group of patients with preserved renal function - 27.30 (21.71; 34.62), $U = 31.00$; $p = 0.0147$. In this cohort of infants, the serum Cr level gradually decreased during the study and was 0.78 (0.64; 0.93) mg/dl for day 5 vs. 1.40 (1.15; 1.82) mg/dl in the other group, $U = 11.00$; $p = 0.0015$; and Cr eGFR increased to 28.17 (23.78; 34.60) mL/min/1.73m² compared to the newborns with AKI - 12.38 (11.12; 17.54) mL/min/1.73m², $U = 8.00$; $p = 0.0010$.

Plasma CysC in the patients with preserved renal function was identical to the level of this indicator determined in the infants with impaired renal function for day 1 of the study being 2.50 (2.20; 2.60) ng/ml and 2.56 (2.41; 2.70) ng/ml, respectively, $U = 78.00$; $p = 0.4823$. However, in the newborns without AKI on the day 5, the level of CysC progressively decreased compared to day 1 and was 2.25 (2.08; 2.49) ng/ml; the difference is significant, $U = 327.00$; $p = 0.0095$. Instead, in the infants with AKI, the level of this marker did not change during the study and was 2.42 (1.89; 2.45) ng/ml on day 5, $U = 7.00$; $p = 0.2963$. eGFR(cys) equivalent to changes in this marker, progressively increased in the cohort of patients without kidney damage from 30.12 (28.94; 33.93) mL/min/1.73m² on day 1 to 33.23

(30.35; 35.75) mL/min/1.73m² on day 5, $U = 527.50$; $p = 0.0202$; and did not change in the other group: 29.79

(29.46; 30.12) mL/min/1.73m² and 28.33 (28.04; 39.08) mL/min/1.73m², respectively, $U = 7.00$; $p = 0.2963$.

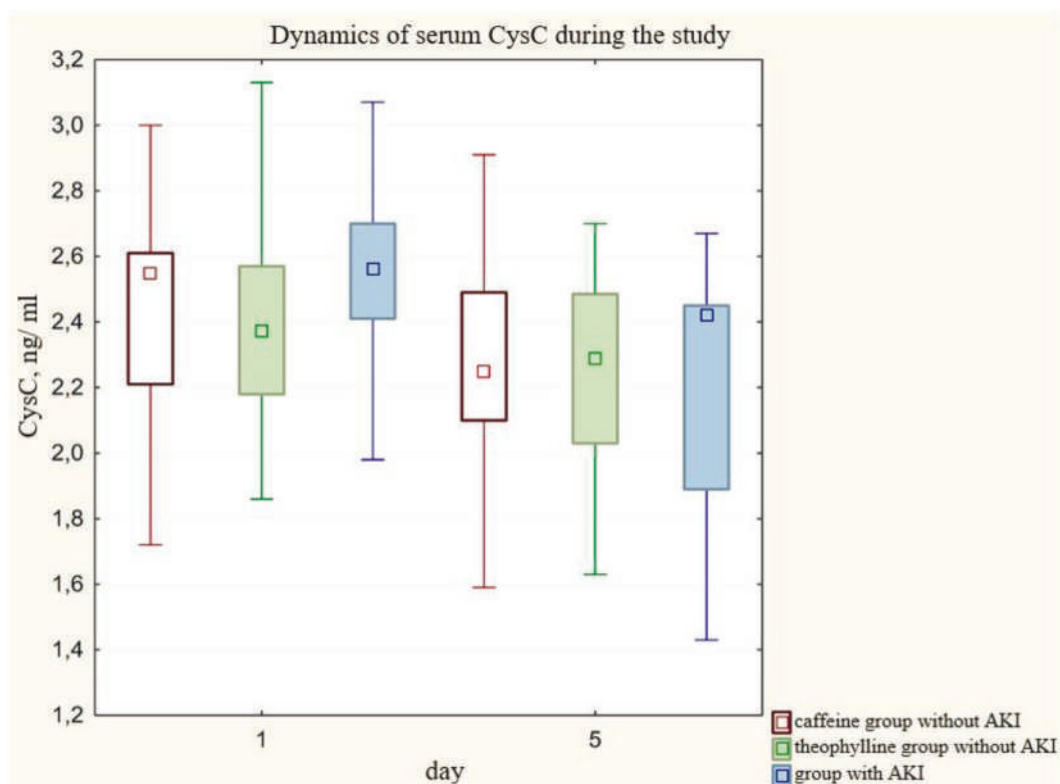


Figure 2. Dynamics of changes in serum creatinine level during the study

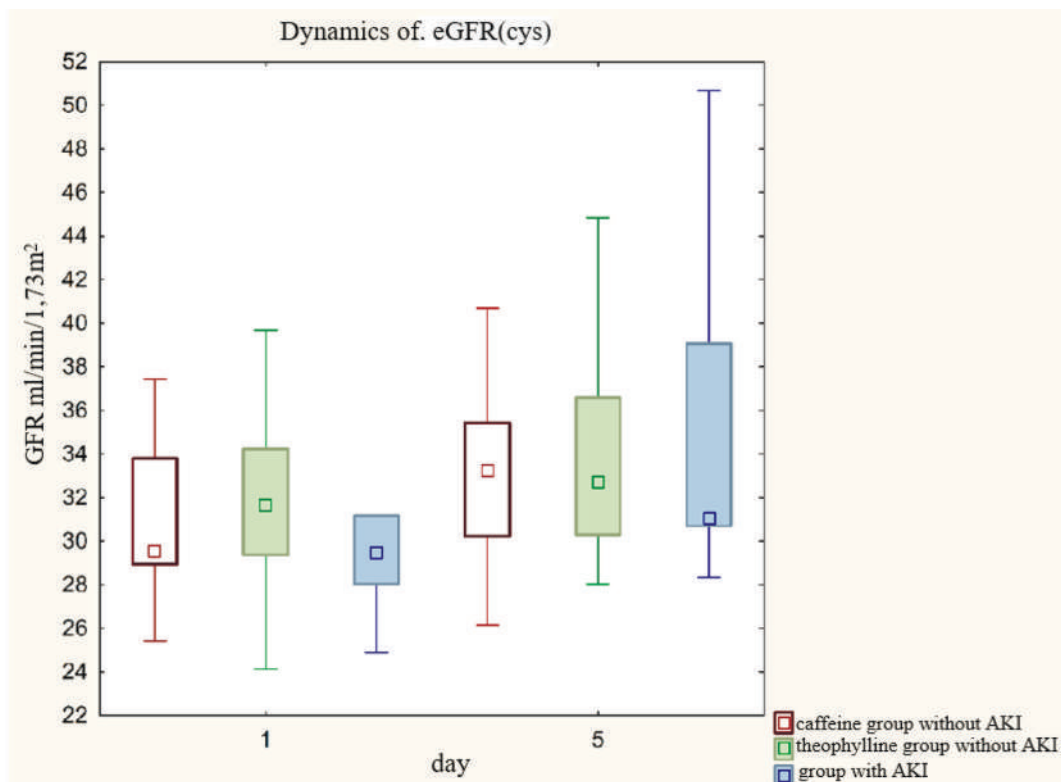


Figure 3. Dynamics of glomerular filtration rate by creatinine

It should be noted that the diuresis rate in the infants of both groups did not change during the study, the mean values obtained in the groups

were ≥ 1.5 mL/kg/h, which is probably due to methylxanthine therapy; the data are similar, $p \geq 0.0500$.

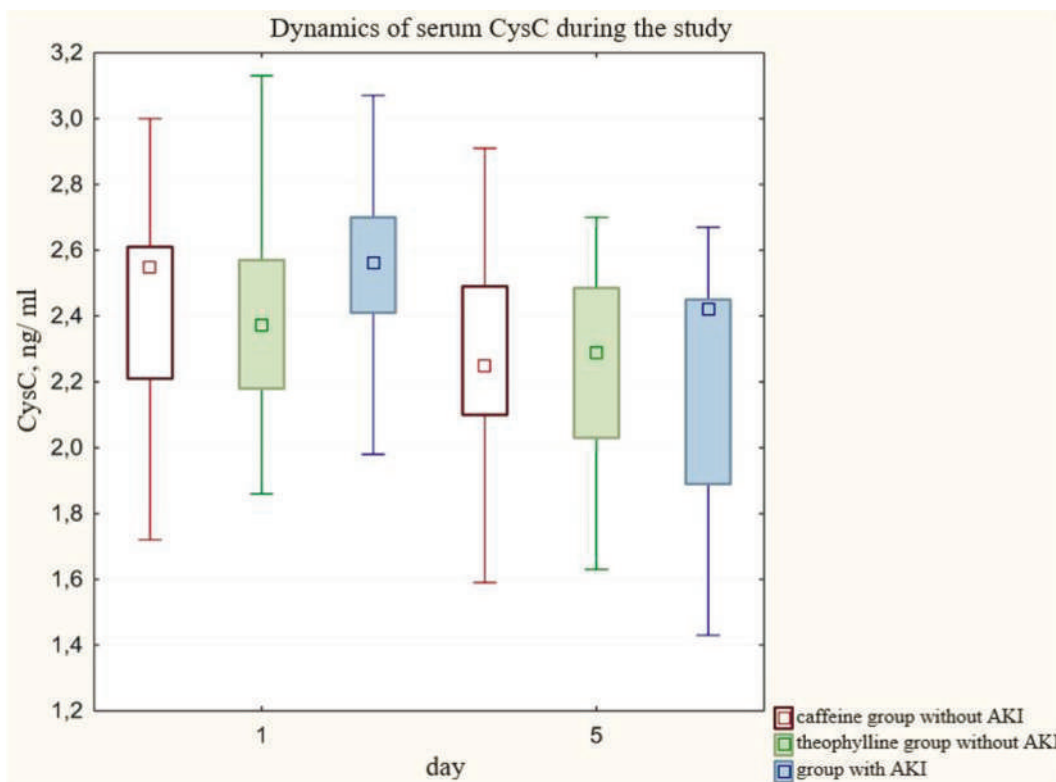


Figure 4. Dynamics of changes in serum cystatin C level during the study

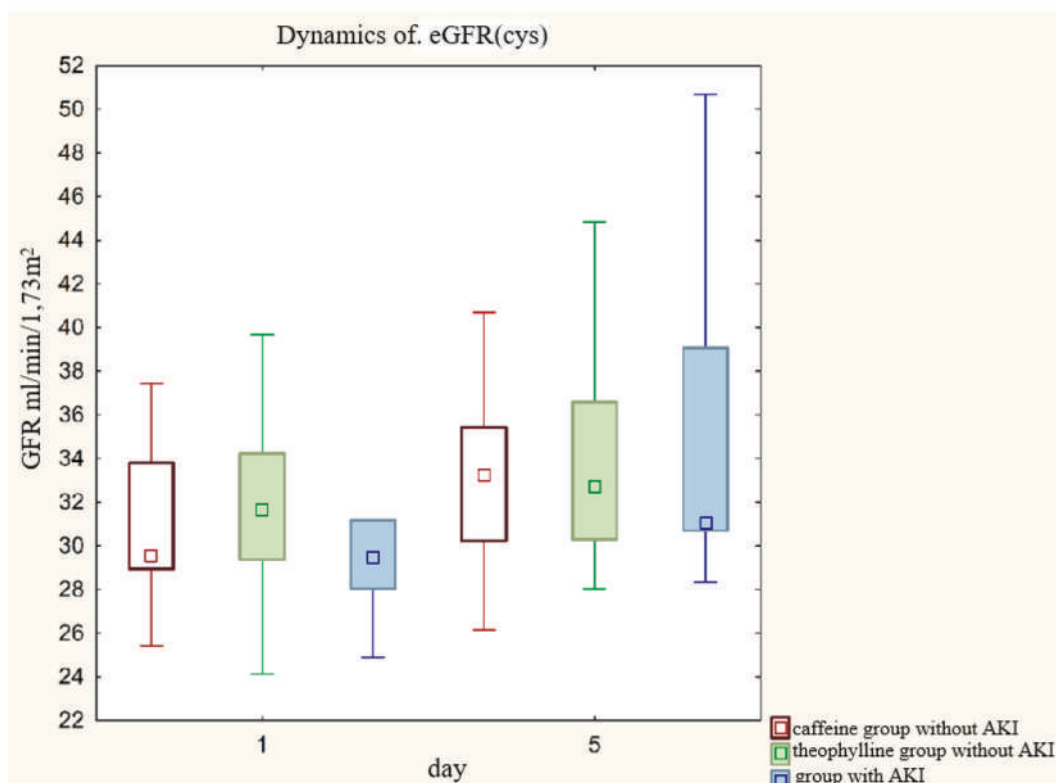


Figure 5. Dynamics of glomerular filtration rate based on cystatin C

In general, the results of treatment in the groups of critically ill newborns with asphyxia during therapy with caffeine citrate or theophylline indicate the effectiveness of these drugs in

preventing and treating AKI in this cohort of patients. Methylxanthine therapy combined with therapeutic cooling helps to reduce Cr and CysC levels, increase GFR and diuresis rate.

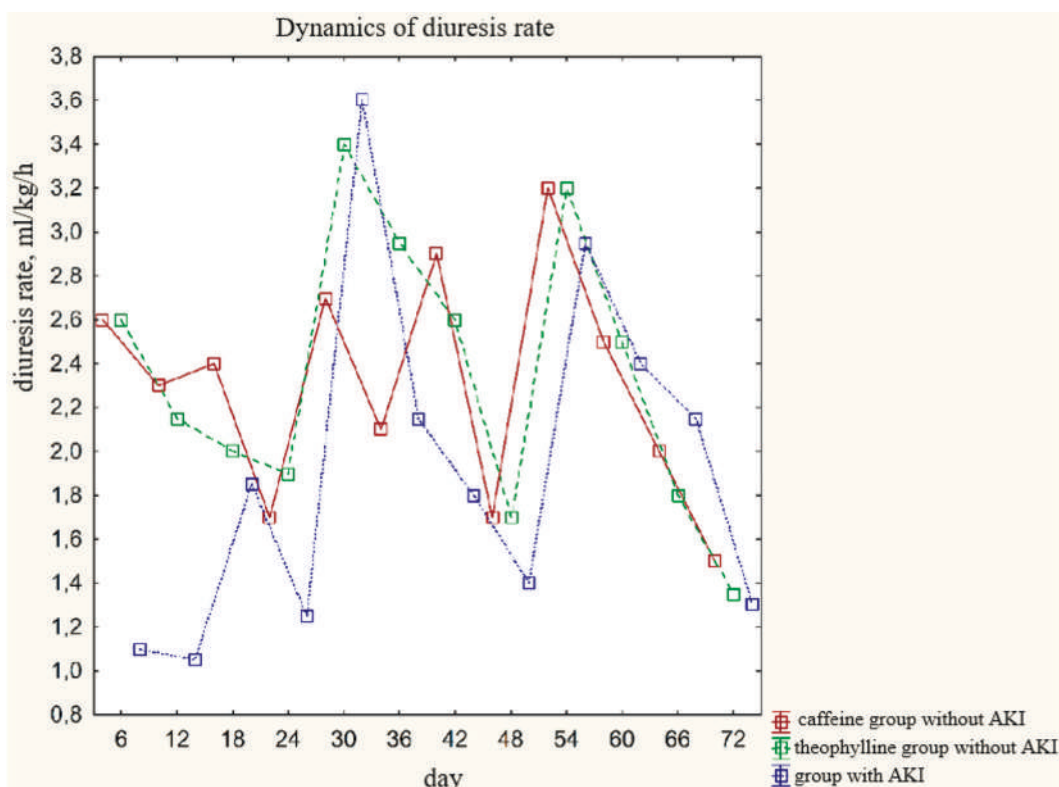


Figure 6. Dynamics of diuresis rate in the study groups

Table 1

Dynamics of indicators before and after the use of caffeine citrate

Indicator, measurement units	Day 1a	Day 5	T	p-value
Cr, mg/dl	1,04 (0,82; 1,25)	0,84 (0,64; 1,10)	60,00	0,0309
CysC, ng/ml	2,56 (2,29; 2,70)	2,26 (2,10; 2,49)	40,50	0,0052
eGFR(crea), ml/min/1.73m ²	22,03 (17,44; 25,35)	25,31 (19,52; 33,52)	56,00	0,0221
eGFR(cys), ml/min/1.73m ²	29,52 (28,04; 32,69)	33,16 (30,23; 35,43)	35,00	0,0030

Table 2

Dynamics of indicators before and after the use of caffeine citrate

Indicator, measurement units	Day 1a	Day 5	T	p-value
Cr, mg/dl	1,04 (0,82; 1,25)	0,84 (0,64; 1,10)	60,00	0,0309
CysC, ng/ml	2,56 (2,29; 2,70)	2,26 (2,10; 2,49)	40,50	0,0052
eGFR(crea), ml/min/1.73m ²	22,03 (17,44; 25,35)	25,31 (19,52; 33,52)	56,00	0,0221
eGFR(cys), ml/min/1.73m ²	29,52 (28,04; 32,69)	33,16 (30,23; 35,43)	35,00	0,0030

Table 3

Dynamics of indicators before and after the use of caffeine citrate

Dynamics of indicators before and after the use of theophylline	Day 1a	Day 5	T	p-value
Cr, mg/dl	0,89 (0,79; 1,05)	0,79 (0,66; 0,90)	72,00	0,0768
CysC, ng/ml	2,37 (2,16; 2,54)	2,29 (1,98; 2,48)	60,00	0,0309
eGFR(crea), ml/min/1.73m ²	24,59 (21,35; 29,87)	28,61 (23,78; 34,44)	63,00	0,0393
eGFR(cys), ml/min/1.73m ²	31,66 (29,68; 34,51)	32,71 (30,35; 37,43)	56,00	0,0221

Having analyzed the results of the patients' treatment, we concluded that the infants with AKI had

a longer stay in the ICU ($p = 0.0096$), a longer need for mechanical ventilation and hospital stay in general.

Table 4

Dynamics of indicators before and after the use of caffeine citrate

Indicator , measurement units	Without AKI (n = 39)	AKI (n = 5)	U	p-value
Length of MV, days	5,85 (4,94; 6,88)	6,55 (6,45; 8,51)	68,00	0,2835
Length of the ICU stay , bed-days	11,00 (10,00; 14,00)	16,00 (15,00; 17,00)	27,00	0,0096
Length of hospital stay, bed-days	22,00 (19,00; 32,00)	28,00 (25,00; 30,00)	65,00	0,2367
Mortality	0	0	97,50	1,0000
Length of hospital stay, bed-days	22,00 (19,00; 32,00)	28,00 (25,00; 30,00)	65,00	0,2367
Mortality	0	0	97,50	1,0000

Discussion

Despite the improvement and standardization of the criteria for AKI, clinical and laboratory diagnosis is still based on elevated serum creatinine levels and decreased diuresis rate. However, these parameters do not specifically reflect tubular function or damage.

Among the patients in our study presenting AKI, the diagnosis was made according to the criteria of creatinine level in 60.00%, a combination of creatinine rise with a decrease in diuresis rate in 20.00%, and another 20.00% of the newborns showed an isolated decrease in diuresis rate without an increase in creatinine. This is probably due to fluid overload and dilution of serum creatinine, which leads to a false-negative determination of AKI.

It is the determination of diuresis rate that can provide more timely information about renal dysfunction, as even minor changes in renal function can be manifested by oliguria long before creatinine levels rise, and patients with anuria have zero GFR. However, diuresis rate may not be sensitive, given the development of nonoliguric AKI. In a retrospective study of 115 premature infants with very low birth weight (< 1500 g), Daga A. (2017) reported that none of the patients who developed AKI (n = 26) had a decrease in diuresis rate otherwise of nRIFLE (< 1.5 ml/kg/h), and therefore, oliguric form of kidney injury did not develop [25].

Another study conducted for a cohort of critically ill newborns by V., H., Nesargi (2020) showed that the mKDIGO appeared to be more sensitive in the infants with impaired renal function because it identified 94% compared to nRIFLE (49%). However, the authors report that the latter scale allows identify infants with mild AKI more often (29% vs. 16% of mKDIGO) and can be used for screening newborns in resource-limited settings [26].

Most studies of AKI in critically ill infants have used CysC level as the main diagnostic criterion. However, given the limitations in the interpretation of this marker in the neonatal cohort, there is an urgent need to find new sensitive markers and introduce new criteria for AKI in newborns.

In a clinical study Babintseva A. (2018) studied the suitability of markers of tubular (a1-microglobulin urine and P2-microglobulin urine) and glomerular (Cr and CysC) renal dysfunction for detecting AKI in 95 critically ill full-term newborns using the nAKIN scale. The results of measurement of serum biochemical markers demonstrate significantly higher levels of Cr and CysC in the group of babies with AKI. However, Cr is a late and nonspecific

marker of glomerular filtration rate decline. It is insensitive to acute changes in renal function and does not reflect the cause, location or degree of renal damage. The diagnostic model with Cr level did not demonstrate high discriminatory ability with a threshold level > 81.0 umol/L (AUROC 0.74, p < 0.05). The study showed a low sensitivity (48.4%) with a high specificity (97.2%) [27].

The study of the diagnostic value of CysC as an endogenous biomarker of AKI in the neonatal cohort of patients in the intensive care unit was carried out by Hidayati, E. L (2020), where a threshold value of CysC > 1.59 mg/dL was established at which high sensitivity and specificity were achieved. This level of CysC can be considered as a tool for screening for AKI in critically ill infants [28].

In our study, in babies who had signs of AKI according to the gold standard, an increase in the level of both Cr and CysC, respectively, was observed during the first 5 days of life, with a slow decrease. Thus, the method of determination of CysC as a marker of AKI in newborns did not have significant advantages over the standard. Perhaps this is explained by transient conditions and kidney adaptation in the first day of life. Besides, to determine serum cystatin C is more expensive than to determine creatinine.

According to a modern meta-analysis by Yang, H (2022) of 12 published articles, the diagnostic value of CysC in newborns as well as its sensitivity (0.84) and specificity levels (0.81). In this study, the value of DOR (diagnostic odds ratio) was 22.58 and AUC (area under curve) was 0.88, which proves the overall accuracy of CysC level in the diagnosis of nAKI [29].

We calculated eGFR(cys) using the most common formula obtained in a cohort of pediatric patients aged 1 to 16 years with chronic kidney disease. However, this equation has not been tested in the neonatal population, and other formulas have limitations. Thus, Treiber M. (2015) derived a new formula for calculating eGFR(cys) in neonates, but it includes 3D renal volumetry, which is not routinely performed [30].

Conclusions

In general, the measurement of CysC did not provide additional information on the development of AKI in neonates of the first 5 days of life, which would allow to make a quick decision to change the intensive care program. This may be due to the prophylactic use of methylxanthines (caffeine citrate and theophylline), which demonstrated

equal efficacy in preventing the progression of AKI. Further studies are needed, possibly involving children who have not received prophylactic therapy. Overall, this study highlights the advantages and limitations of the diagnostic criteria, and given the risk factor of perinatal asphyxia, emphasizes the need for the use of methylxanthines in combination with therapeutic cooling as indicated for this cohort of critically ill patients.

Sources of funding. Self-financing.

Conflict of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Prowle JR, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(9):521-9. doi: 10.1038/nrneph.2010.100
- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7
- Prowle J, Kolic I, Purdell-Lewis J, Kirwan CJ. Acute kidney injury of all severity is associated with extended hospitalization after critical illness. *Crit Care [Internet].* 2014[cited 2022 Nov 13];18(1):P368. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/cc13558.pdf> doi: 10.1186/cc13558
- Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol.* 2009;24(2):265-74. doi: 10.1007/s00467-008-1060-2
- Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics [Internet].* 2015[cited 2022 Nov 14];136(2):e463-73. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/136/2/e463/33766/Neonatal-Acute-Kidney-Injury?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2014-3819
- Tabassum F, Rizvi A, Ariff S, Soofi S, Bhutta ZA. Risk Factors Associated with Birth Asphyxia in Rural District Matiari, Pakistan: A Case Control Study. *Int J Clin Med.* 2014;5(21):1430-41. doi: 10.4236/ijcm.2014.521181
- Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol.* 1998;49(2):91-5.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138.
- Cerda J. Oliguria: an earlier and accurate biomarker of acute kidney injury? *Kidney Int.* 2011;80(7):699-701. doi: 10.1038/ki.2011.177
- Askenazi D, Saeidi B, Koralkar R, Ambalavanan N, Griffin RL. Acute changes in fluid status affect the incidence, associative clinical outcomes, and urine biomarker performance in premature infants with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(5):843-51. doi: 10.1007/s00467-015-3258-4
- Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Libório AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):901-9. doi: 10.1093/ndt/gfs604
- Auron A, Mhanna MJ. Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life. *J Perinatol.* 2006;26(12):755-60. doi: 10.1038/sj.jp.7211604
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-83. doi: 10.1056/NEJMra054415
- Kandasamy Y, Rudd D, Smith R. The relationship between body weight, cystatin C and serum creatinine in neonates. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(4):419-23. doi: 10.3233/NPM-171719
- Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol.* 2004;28(2):112-23. doi: 10.1053/j.semperi.2003.11.003
- Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(2):191-6. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834f62d5
- Ricci Z, Ronco C. Neonatal RIFLE. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2211-4. doi: 10.1093/ndt/gft074
- Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, Moxey-Mims MM, Kimmel PL, Star RA, et al. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res.* 2017;82(4):569-73. doi: 10.1038/pr.2017.136
- Bargnoux AS, Piéroni L, Cristol JP, Kuster N, Delanaye P, Carlier MC, et al. Multicenter Evaluation of Cystatin C Measurement after Assay Standardization. *Clin Chem.* 2017;63(4):833-41. doi: 10.1373/clinchem.2016.264325
- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1832-43. doi: 10.2215/cjn.01640309
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-37. doi: 10.1681/asn.2008030287
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements.* 2012;2(1):1-138. doi: 10.1038/kisup.2012.1
- Стрижак ЛС, Анікін ІО, Спакі ОВ. Ризик розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених при використанні метилксантинів. *Патологія.* 2021;18(2):152-8. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.230342
- Стрижак ЛС, Анікін ІО. Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених. *Запорізький медичний журнал.* 2022;24(5):565-73. doi: 10.14739/2310-1210.2022.5.258677
- Daga A, Dapaah-Siakwan F, Rajbhandari S, Arevalo C, Salvador A. Diagnosis and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(3):258-63. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.08.002
- Hamsa V, Nesargi SV, Prashantha YN, John MA, Iyengar A. Acute kidney injury in sick neonates: a comparative study of diagnostic criteria, assessment of risk factors and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(6):1063-9. doi: 10.1080/14767058.2020.1742319
- Babintseva A, Hodovanets Y, Phrunza A. Serum cystatin C, urinary α 1-microglobulin and β 2-microglobulin as markers to detect neonatal acute kidney injury. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal).* 2018;2(2):55-7. doi: 10.29256/v.02.02.2018.escbm45
- Hidayati EL, Utami MD, Rohsiswatmo R, Tridjaja B. Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(1):181-6. doi: 10.1007/s00467-020-04668-3
- Yang H, Lin C, Zhuang C, Chen J, Jia Y, Shi H, et al. Serum Cystatin C as a predictor of acute kidney injury in neonates: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2022;98(3):230-40. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.08.005
- Treiber M, Balon BP, Gorenjak M. A new serum cystatin C formula for estimating glomerular filtration rate in newborns. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(8):1297-305. doi: 10.1007/s00467-014-3029-7

Acknowledgements

We would like to express our sincere gratitude to R.O. Shcherbina, Head of the NSMLC with Vivarium, Doctor of Pharmacy, Associate Professor of the Department of Natural Disciplines for Foreign Students and Toxicological Chemistry, and to O.S. Lytvynenko, Candidate of Biology, Assistant Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of Zaporizhzhia State Medical University for the organization and performance of enzyme-linked immunosorbent assay.

СИРОВАТКОВИЙ ЦИСТАТИН С ЯК МАРКЕР ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ, ПІДДАНИХ ТЕРАПЕВТИЧНОМУ ОХОЛОДЖЕННЮ

Л.С. Стрижак, І.О. Анікін

Запорізький державний медичний університет
(м. Запоріжжя, Україна)

Резюме

Оцінка функції нирок у новонароджених є надзвичайно важливим і водночас складним завданням зважаючи на унікальну будову тіла, підвищену вразливість та швидкий ріст. Проте, для раннього виявлення гострого пошкодження, раціонального дозування препаратів та безпечної медикаментозної терапії виявлення ранніх маркерів ниркової дисфункції є досить важливим.

Мета – оцінити прогностичне значення сироваткових біомаркерів для ранньої діагностики гострого пошкодження нирок (ГПН) у новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) на тлі проведення терапевтичної гіпотермії та превентивного застосування метилксантинів.

Матеріали і методи дослідження. Одноцентрове проспективне рандомізоване дослідження із залученням 44 немовлят із ГІЕ, що потребують проведення лікувальної гіпотермії та профілактично отримують кофеїну цитрат або теофілін для попередження прогресування ГПН, виконано на базі ВІТН Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні з 2019 до 2022 року.

Лабораторний аналіз зразків сироватки крові проводили на 1, 3 та 5 добу від народження, визначали рівень креатиніну, цистатину С та їх асоціації з розвитком ГПН відповідно до неонатальних критеріїв шкали KDIGO (2012).

Статистичні аналізи проводилися з використанням програмного забезпечення Statistica 13.0, TIBCO SoftwareInc. (№ ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (№ ліцензії 00331-10000-00001-AA404). Визначення вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин проводили, використовуючи непараметричні методи статистичного аналізу: критерій Манна – Вітні (U) для непов'язаних груп і критерій знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп. Статистична значущість визначалася як $p < 0,0500$.

Дослідження виконано із дотриманням морально-етичних норм згідно правил IGH/GCP, Гельсінської декларації (1964 з доповненнями 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 р.р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України. Протокол затверджено Комісією з медичної етики при Запорізькому державному медичному університеті.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та анестезіології ДЗ «Запорізький державний медичний університет МОЗ України» – «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетіологічних уражень головного мозку, кишково-шлункового тракту, нирок у новонароджених та дітей старшого віку», № держреєстрації О118U007142.

Результати та їх обговорення. Загалом, ГПН за KDIGO розвинулося у 5,00 (11,36 %) немовлят із 44,00 (100,00 %), стадію 0 виявили у 39,00 (88,64 %). 4,00 (9,09 %) немовлят мали стадію I, а у 1 (2,27 %) розвинулася II стадія; отримані дані збіжні – $p = 0,7872$; $U = 230,00$. У жодного з пацієнтів не прогресувало ураження в стадію III.

У новонароджених зі збереженою функцією нирок протягом дослідження відбувається зниження креатиніну та закономірне підвищення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за цим маркером. Статистично вірогідне підвищення рівню креатиніну та зниження ШКФ виявлено у новонароджених з дисфункцією нирок на 3 та 5 добу дослідження. Рівень креатиніну прогресував з базового 1,07 (0,87; 1,10) мг/дл до 1,13 (0,86; 1,25) мг/дл на 3 добу та 1,40 (1,15; 1,82) мг/дл на 5 добу, а ШКФ знижувалась з 19,76 (19,07; 22,90) мл/хв/1,73м² до 17,97 (13,84; 24,42) мл/хв/1,73м² для 3 дня та становила 12,38 (11,12; 17,54) мл/хв/1,73м² для 5 дня, $p < 0,0500$.

Цистатин С прогресивно знижувався у дітей без ГПН з 2,50 (2,20; 2,60) нг/мл до 2,25 (2,08; 2,49) нг/мл, $p = 0,0095$; натомість у немовлят з ГПН рівень даного маркеру не змінювався і склав 2,56 (2,41; 2,70) нг/мл на 1 добу та 2,42 (1,89; 2,45) нг/мл на 5-ту добу, $p = 0,2963$. ШКФ визначена за цистатином С, еквівалентно змінам даного маркеру, прогресивно підвищується у когорті пацієнтів без пошкодження нирок та не змінюється в іншій групі.

Темп діурезу у немовлят обох груп не різнився, склав $\geq 1,5$ мл/кг/год, що, ймовірно, пов'язано із терапією метилксантинами, $p \geq 0,0500$.

Висновки: визначення цистатину С не давало додаткової інформації щодо розвитку гострого пошкодження нирок у новонароджених перших 5 діб життя, які б дозволили швидко приймати рішення щодо зміни програми інтенсивної терапії. Необхідні подальші дослідження із залученням дітей, які не отримували профілактичну терапію.

Ключові слова: асфіксія; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; гостре пошкодження нирок; креатинін; цистатин С; метилксантини; новонароджений, швидкість клубочкової фільтрації.

Contact Information:

Liliia Stryzhak – PhD student of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Contact Address: Maiakovskiy Avenue, 24A, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.

Contact Phone: +38(096)2836676

e-mail: liliia_stryzhak@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4204-2159>

Ivan Anikin – PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Zaporizhzhia State Medical University» (Zaporizhzhia, Ukraine).

e-mail: anikin1974@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-0123>

Контактна інформація:

Стрижак Лілія Сергіївна – аспірант кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна.

Контактна адреса: проспект Маяковського, 24А, м. Запоріжжя, 69035, Україна.

Контактний телефон: +38(096)2836676

e-mail: liliia_stryzhak@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4204-2159>

Анікін Іван Олександрович – к.мед.н., доцент кафедри дитячої хірургії та анестезіології, Вищий державний навчальний заклад України «Запорізький державний медичний університет» (м. Запоріжжя, Україна).

e-mail: anikin1974@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-0123>



Received for editorial office on 15/08/2022
Signed for printing on 21/11/2022

УДК: 616.24 - 002 - 053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.9

FREQUENCY CHARACTERISTICS
OF ACOUSTIC FEATURES OF SOUND
SIGNALS IN THE LUNGS OF CHILDREN
WITH PNEUMONIA USING A NEW
ACOUSTIC DIAGNOSTIC DEVICE
"TREMBITA-CORONA"

Yu. Marushko, O. Khomych

Bogomolets National Medical University
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Relevance. *Community-acquired pneumonia (CAP) is an urgent problem in practical medicine and the main cause of morbidity and mortality in the world. Diagnosing pneumonia is complex and requires a comprehensive study, taking into account many factors. The development of passive diagnostic methods, such as acoustic ones, is especially promising for children, as this approach reduces significantly the level of radiation exposure to an unformed child's body.*

The aim. *To determine the peculiarities of the frequency characteristics of acoustic signals in the lungs of children with pneumonia using the new acoustic diagnostic device «Trembita-Corona».*

Materials and methods. *We studied 120 children aged 1 month to 18 years, who were treated in the pediatric departments of the Children's Clinical Hospital №. 5 and Children's Clinical Hospital № 7. The children were divided into two groups: Group I – 60 patients with community-acquired pneumonia, Group II – 60 healthy children. Children from I group underwent a comprehensive examination. All children underwent research using the "Trembita-Corona" acoustic monitoring device for the diagnosis of respiratory noise and localization of lung lesions. The computerized analysis of breathing sounds was carried out using mathematical methods without involving human factors.*

The study was conducted in accordance with the international principles of conducting clinical studies GCP, GLP, the protocol was approved at the meeting of the Commission on Bioethical Expertise at the National Medical University named after O.O. Bogomolets (protocol No. 138 of November 10, 2020). Informed consent of parents/guardians was obtained for conducting the study, which was approved at the same meeting of the Commission on Bioethical Expertise at Bogomolets National Medical University (protocol № 138 of November 10, 2020).

Statistical processing of the obtained results was carried out using the licensed programs "MedStat", "Matlab" and with the original calculation programs included in the "Trembita-Corona" system. This work is a part of the complex research work (CRW) of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University "Characteristics of the state of health of children who have suffered from COVID-19 and the justification of medical and rehabilitation measures" (2022-2024). State registration number 0122U000486. The authors are performers of the CRW fragment.

Results. *In children, the clinical picture of CAP consisted of pulmonary (respiratory) complaints, symptoms of intoxication, RF, and local physical changes. Respiratory lung sounds in the frequency range from 0.1 Hz to 30 kHz were studied in all patients using the "Trembita-Corona" device and the corresponding original software. The most promising is the selection of the pathological process of lung damage in pneumonia in the ranges of 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 octaves based on the differences between the average signal power ($p < 0.05$) in children with CAP and healthy children.*

Conclusion. *We, in cooperation with leading specialists of the National Aviation University, have developed an experimental sample of the "Trembita-Corona" acoustic monitoring device for the diagnosis of respiratory lung sounds. The "Trembita-Corona" acoustic monitoring device is a new and promising acoustic method for determining the location of a pathological process in the lungs. It was found that the most promising is the selection of the pathological process of lung damage in pneumonia in the ranges of 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 octaves based on the differences between the average signal power ($p < 0.05$) in children with CAP and healthy children.*

Key words: «Trembita-Corona» Acoustic Monitoring Device; Community-Acquired Pneumonia; Diagnosis; Children.

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is currently an urgent problem of practical medicine and the main cause of morbidity and mortality in the world. In recent years, international recommendations for improving the treatment and diagnosis of CAP have been updated. Quick diagnosis of CAP has great practical importance for timely diagnosis and treatment [1,2,3,4,5].

Diagnosis of CAP requires a comprehensive study taking into account the clinical picture and the results of paraclinical research methods [6,7,8,9]. Diagnosis and treatment of CAP is carried out in accordance with the new order № 1380 of the Ministry of Health of Ukraine (Standards of medical care "Community-acquired pneumonia in children") dated August 2, 2022, according to which the diagnosis of community-acquired pneumonia is established on the basis of anamnesis, clinical manifestations, as well as the use of the results of instrumental and laboratory research methods [10,11]. According to

this order, X-ray examination of community-acquired pneumonia is not mandatory and is carried out only in direct projection. According to the clinical guideline 2022 year "Pneumonia in children", the diagnosis of community-acquired pneumonia is made clinically, since the use of radiological examination in children also has negative consequences. One of the reasons for this is the high biological sensitivity of children to X-ray radiation. Also, according to this instruction and the guidelines of the British Thoracic Society, the results of an X-ray examination do not allow to verify the etiology of the disease, therefore, in patients with a mild form of community-acquired pneumonia, an x-ray examination of the lungs is not usually used. However, in patients with persistent symptoms of community-acquired pneumonia, X-ray signs of infiltrative lung damage make it possible to establish a final diagnosis of community-acquired pneumonia. X-ray examination of the chest organs is a widespread and affordable diagnostic method for visualization of pathological

processes in the lungs. According to the literature, the sensitivity of the radiological method for detecting pneumococcal pneumonia is 93% (CI 80-98%), and the negative predictive value is 92% (CI 77-98%) [4]. In patients with severe community-acquired pneumonia, X-ray examination is used to identify or rule out complications. Therefore, according to the instructions of the Ministry of Health of Ukraine and the guidelines of European countries, X-ray examination should not be performed routinely in patients with community-acquired pneumonia, but only according to individual indications [12,13,14].

Currently, the world is experiencing a pandemic of COVID-19. In connection with the COVID-19 pandemic, the order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 28, 2020 №. 722 "Organization of medical care for patients with coronavirus disease (COVID-19)" entered into force in 2020. According to this order, all patients with increased body temperature and in the presence of catarrhal syndrome, suspicion of lung inflammation are required to be tested for the detection of SARS-CoV-2 antigens or for the detection of SARS-CoV-2 RNA. That is why timely diagnosis of CAP acquires great practical importance for the appointment of adequate therapy. A safer method of diagnosis in the initial stages of the disease and for monitoring changes in the lungs in dynamics is respiratory acoustics [4,12,13,14,15].

Currently, respiratory acoustics is a promising scientific direction, the main tasks of which are the development of the theory of propagation and generation of sound in the lungs and the creation of objective acoustic methods that can improve the diagnosis of diseases [12,13].

In children's pulmonology, the method of pulmonography is used [13,14]. When using this method, respiratory sounds are registered at certain points above the lungs using electret microphones. The received signals are filtered and digitized with further mathematical data

analysis. However, with the help of this method, it is possible to analyze only one type of noise, and this method also does not allow to precisely localize the location of the noise source in the lungs.

In pulmonology, the method of computer phonospirography is used, thanks to which it is possible to visualize additional noises over the lungs. The method is based on the analysis of two-dimensional phonospirograms and determination of the time of a complete respiratory cycle. Electronic auscultation is performed using only 4 fixed sensors, which reduces topical diagnostics. During this study, the patient must stand or sit, which makes it impossible to use the device for lying patients. Deciphering and interpretation of the results is carried out by the doctor, which subjectively affects the result [4].

The creation of a fully automated system for control and evaluation of respiratory noises is an urgent task [15,16,17,18]. Currently, the problem of early diagnosis of inflammatory changes in the lungs, which can be determined using the acoustic method, has become acute [19,20,21]. This is important for the diagnosis of CAP in the early stages of the disease, when the disease is asymptomatic, or when the affected area of the lung is behind the rib [22,23,24,25,26,27].

The purpose of the study is to determine the features of the frequency characteristics of acoustic signals in the lungs of children with pneumonia using the new acoustic diagnostic device "Trembita-Corona".

Materials and methods

We examined 120 children (56 boys, 64 girls) aged from 1 month to 18 years who were treated in the pediatric departments Children's hospital №5 and Children's hospital № 7 in Kyiv.

The children were divided into two groups: Group I – 60 patients with community-acquired pneumonia; Group II - 60 healthy children. The distribution by age and gender is presented in table 1.

Table 1

Distribution of patients according to age and sex

Indicator	I group, community-acquired pneumonia, n=60	II group, healthy children,
n= 60	9,6±0,3	12,1±0,5
Age, years	9,6±0,3	12,1±0,5
The number of boys	35 (58,33%)	21(35%)
Number of girls	25(41,67%)	39 (65%)

The criteria for including patients in the 1st group were:

- children aged from 1 month to 18 years;
- community-acquired pneumonia, confirmed by anamnestic, clinical laboratory and radiological data;
- informed consent of the child's parents or guardians.

The criteria for excluding patients from group I were:

- congenital pneumonia,
- endocrine diseases (hypothyroidism, hypocorticism, pseudohypoparathyroidism, growth hormone deficiency),
- genetic syndromes (Prader-Willi, Kogan, Carpenter, etc.),
- congenital heart defects,

- organic diseases of the brain.

The children from the 1st group underwent complex studies that required community-acquired pneumonia, namely:

- objective examination (percussion, palpation, auscultation),
- X-ray of the lungs,
- laboratory tests (general blood test, biochemical blood test).

Also, all children were examined using the "Trembita-Corona" acoustic monitoring device for the diagnosis of breathing sounds and localization of lung lesions [12,13,15]. The analysis of respiratory sounds is carried out using mathematical methods without the

involvement of the human factor, the general view of which is shown in Fig. 1.



Fig. 1. General view of "Trembita-Corona" acoustic monitoring device and data acquisition and analysis system

The essence of the proposed control method is to record and analyze acoustic vibrations with the help of two receivers at each of the investigated points of acoustic analysis. After mathematical processing of acoustic signals, it becomes possible to analyze the nature and characteristic features of these acoustic vibrations, as well as to calculate the direction and position of the source of these vibrations using acoustic triangulation of the signal, which makes it possible to accurately determine the location of the lesion in the lungs. Thus, it becomes possible to make a general characteristic of the state of the lungs in a real time scale with the possibility of localization of zones of lesions, including in the extracostal zones.

The device has an automated system of control and evaluation of respiratory noises with the complete exclusion of the human factor and with the possibility of mathematical data processing.

The study was conducted in accordance with the international principles of conducting clinical

studies GCP, GLP, the protocol was approved at the meeting of the Commission on Bioethical Expertise at the National Medical University named after O.O. Bogomolets (protocol No. 138 of November 10, 2020). Informed consent of parents/guardians was obtained for conducting the study, which was approved at the same meeting of the Commission on Bioethical Expertise at Bogomolets National Medical University (protocol No. 138 of November 10, 2020).

Statistical processing of the obtained results was carried out using the licensed programs "MedStat", "Matlab" and with the original calculation programs included in the "Trembita-Corona" system. This work is a part of the complex research work (CRW) of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University "Characteristics of the state of health of children who have suffered from COVID-19 and the justification of medical and rehabilitation measures" (2022-2024). State registration number 0122U000486. The authors are performers of the CRW fragment.

The patient examination procedure is as follows: each patient and parent or guardian is told about the upcoming procedure, how it will be performed, and informed consent is provided for the child's parent or guardian. Next, the patient is offered to free the chest cell from clothing, and the lungs are examined in a certain methodical sequence. First, the examination is carried out with an ordinary phonendoscope, and then with the "Trembita-Corona" acoustic monitoring device, the lungs are listened to: first, the front, then the back surface, then the side surfaces of the chest.

The doctor stands in front and to the right of the patient. Start listening to lung sounds from the front surface of the lungs. The "Trembita-Corona" acoustic monitoring device is placed in such a way that the earpieces of the device's sound receiver are tightly pressed to the surface of the patient's body, and the axis connecting the centers of the shell ring (sound receiver lips) of the double sound receiver is parallel to the line connecting the patient's clavicles, as shown in Fig. . 2.

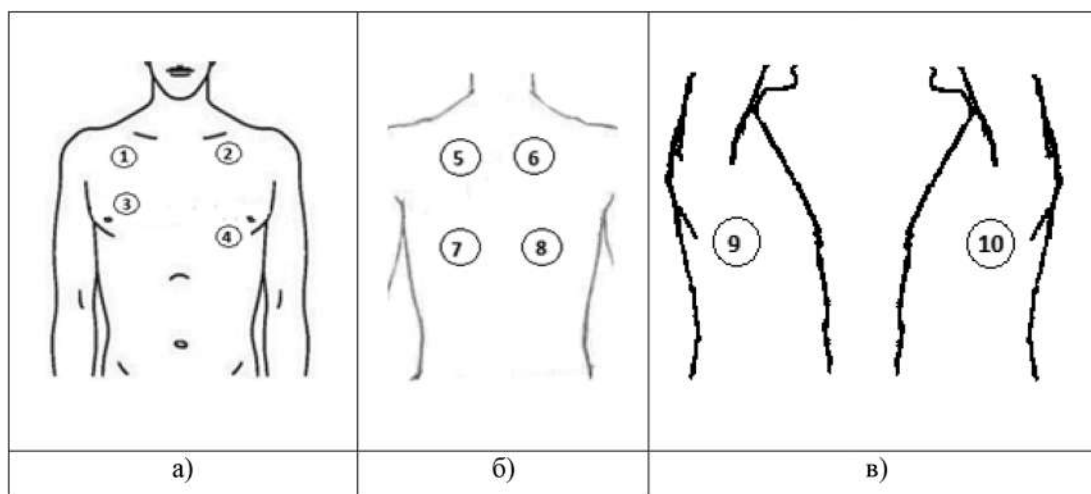


Fig.2. The main points for listening to the lungs with the "Trembita-Corona" device (a - front surface, b - back surface, c - side surfaces)

Then the sound receiver of the acoustic monitoring device "Trembita-Corona" is successively placed on symmetrical areas of the front wall of the chest at the level of the II intercostal space, and the mid-clavicular line should pass between the two sides of the device, then the device is rearranged on the right in the III intercostal space, and on the left - in the 5th intercostal space (points 1, 2, 3, 4).

When listening to lung sounds from behind, the "Trembita-Corona" device is placed symmetrically in the middle interscapular space and symmetrically under the shoulder blades (points 5, 6, 7, 8).

When listening to lung sounds from the side, the "Trembita-Corona" device is placed along the midaxillary line in the 6th intercostal space (points 9, 10).

In addition, the same measurements were performed for patients in the supine position, and during acoustic monitoring of points on the back, the patient turned over

and lay on his stomach. These studies were conducted to assess the possibility of acoustic diagnosis of patients who, due to the severity of the condition, cannot stand or sit.

Using the "Trembita-Corona" acoustic monitoring device, sounds are analyzed at different octaves, and an octave was considered to be an interval in which the frequency ratio between sounds is one to two, that is, the frequency of a high sound is twice as high [3,4,5,12, 13]. Subjectively by ear, the octave is perceived as a stable, basic acoustic interval. Successive octaves make up sounds that are similar to each other, although they differ in pitch. A frequency of 1000 Hz was taken as the base frequency.

Table 2 shows the average fm and band edge frequencies (f₁ та f₂) in Hz of the first 11 octaves, and in the calculations, it was assumed that the lowest and highest octaves include frequencies from 0.1 Hz to 30 kHz, respectively.

Table 2

Band limit frequencies (f1 and f2) in Hz of the first 11 octaves

Octave	0	1	2	3	4	5
f m	5,610092272	15,84893192	31,6227766	63,09573445	125,8925412	251,1886432
f ₁	0,1	11,22018	22,38721	44,66836	89,12509	177,8279
f ₂	11,22018	22,38721	44,66836	89,12509	177,8279	354,8134
Octave	6	7	8	9	10	11
f m	501,1872336	1000	1995,262315	3981,071706	7943,282347	15848,93192
f ₁	354,8134	707,9458	1412,538	2818,383	5623,413	11220,18
f ₂	707,9458	1412,538	2818,383	5623,413	11220,18	30000

When performing calculations and analysis in octave and third-octave ranges, it was assumed that the limit frequencies of the band are such frequencies of the lower and upper limit of the band that the exact center frequency is the geometric mean value of the lower and upper limit frequencies f₁ and f₂, respectively.

We calculated the limiting frequencies of the bandwidth according to the formulas:

$$f_1 = (G^{-1/(2b)})(f_m)$$

$$f_2 = (G^{+1/(2b)})(f_m)$$

where: G – octave ratio of frequencies, calculated according to the formula (G₁₀=10^{3/10}=1,99526) in the system with a decimal base;

f_m – the exact center frequency of the passband, calculated by the formula (f_m=(G x/b)(f_r)).

The generally accepted objective unit of relative pitch is the octave. An octave characterizes a two-fold ratio of frequencies. The octave is divided into half octaves, third octaves (thirds), semitones and cents. For example, a third is 21/3 = 1.26; semitone– 21/12 = 1.06; cent — 21/1200 = 1.0006.

The signal power is defined as the integral of the square of the amplitude over time or frequency, that is, as the sum of the squared amplitudes recorded at different points in time. In this case, the integral means that the signal is not simply divided into two or three parts and the averaged amplitudes of each part are taken. Using the "Trembita-Corona" acoustic monitoring device and computer data processing, we split the signal into a series of short-term sections, and carry out precise analysis of the amplitude value at each sampling point. We have taken s(t) as a periodic signal with a repetition period of T₀. This type of signal depends on the class of power signals and for it the

average power is equal to:

$$P_o = \frac{1}{T_0} \int_{t_0}^{t_0+T_0} |s(t)|^2 dt$$

where, s(t) a periodic signal with a repetition period T₀, t₀ – arbitrary point in time

Results and discussion

All children were examined on the "Trembita-Corona" acoustic monitoring device for the diagnosis of breathing sounds. A computerized lung monitoring acoustic signal database was created, which included more than 1200 recordings, each of which was digitized and processed according to the above acoustic signal processing techniques.

Statistical processing of the acoustic monitoring materials of both groups of children, which were included into the above-mentioned created database of acoustic signals, allowed, at the first stage, to confirm with a probability of more than 97.5% the possibility of diagnosing pneumonia using the proposed computerized acoustic method according to the proposed algorithms of analysis using the device "Trembita-Corona".

All patients were tested for average signal power in 12 octaves using the "Trembita-Corona" device.

It was found that in children with CAP in the 0th octave, the average values of the signal power vary from 500,000 Conventional Units (C.U.) up to 3,000,000 C.U. In healthy children in 0 octave, the average values of the signal power are from 100,000 C.U. - 450,000 C.U. (Fig. 3)

When comparing the central tendencies for two independent samples, namely children with CAP and healthy children, the central tendencies differ at the significance level of p<0.001.

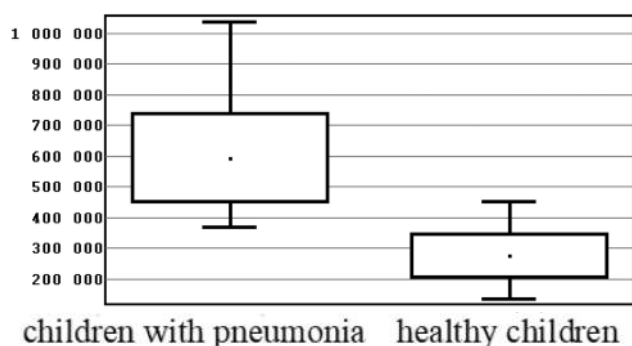


Fig. 3. Confidence interval when comparing central tendencies for two independent samples, namely children with pneumonia and healthy children in 0 octave ($p < 0.001$)

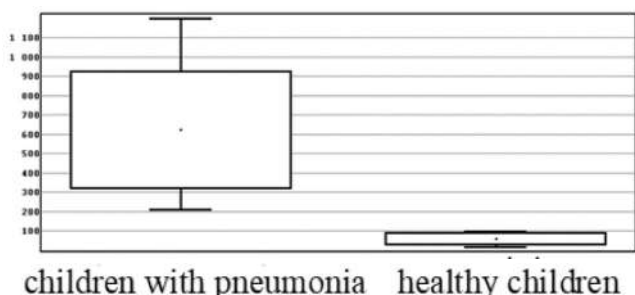


Fig. 4. Graph comparing the average of two independent samples in the 5th octave according to the Student's criterion. Two-sided critical area ($p < 0.001$).

When studying the average values of the signal power in 1 octave in children with CAP, it was found that the average values of the signal power vary from 0 to 3500000 C.U.

3 main groups were distinguished, namely from 0-800000 C.U. - 1 group, from 800,000 C.U. - 1,300,000 C.U. - 2nd group, from 1,300,000 C.U. - 3500000 C.U. - 3rd group. In healthy children, the average values of the signal power in 1 octave range from 800,000 C.U. - 1,300,000 C.U. When comparing the average values of the signal power in children of group 1 with healthy children, the averages differed at the significance level of $p < 0.001$. If we compare the average values of signal power in children of group 3 with healthy ones, the central tendencies differ at the significance level of $p < 0.001$. When comparing the average values of the signal power in children of 2 groups with healthy ones, no statistical differences were found.

On the basis of the found out peculiarities of the signals, which were described above, it was concluded that if the differences in the average values of the signal power are in the range of less than 800,000 C.U. or more than 1,300,000 C.U., then you can think about pneumonia, but if the data is between 800,000 C.U. and 1300000 C.U., then it is necessary to check the power in other octaves and then draw a conclusion.

When studying the average values of the signal power in 2 octaves in children with CAP, it was found that the average values of the signal power vary from 200,000 C.U. up to 1,600,000 C.U. 2 groups were allocated, namely from 200,000 C.U. up to 800,000 C.U. - 1 group, from 1,000,000 C.U. - 1,600,000 C.U. - 2nd group. In healthy children in 2 octaves, the average values of the signal power range from 500,000 C.U. up

to 1,500,000 C.U. When comparing the average values of the signal power in children from group 1 with healthy ones, the averages differ at the significance level of $p = 0.008$. When comparing the average values of the signal power in children from the 2nd group with healthy ones, it was found that the averages differ at the significance level of $p = 0.027$. Based on the findings described above, it was concluded that with a confidence level of 97,3%, we can distinguish the acoustic picture in children with CAP compared to healthy children using the average values of the signal strength. Therefore, if we separate part of the patients into a separate group, in which the frequency in the 2nd octave is less than 800,000 C.U., and make a comparison with healthy ones, then we can conclude that at significance level of 0,008 can state that if the integral noise index is in the 2nd octave is less than 800,000 C.U., then this patient has pneumonia. For a more detailed analysis, it is necessary to analyze acoustic signals in other octaves or third octaves of this octave.

When studying the average values of the signal power in 3 octaves in children with CAP, it was found that the average values of the signal power vary from 0 to 300,000 C.U. In healthy children, the average values of the signal power in the 3rd octave range from 40,000 C.U. up to 90,000 C.U. When comparing the average values of the signal strength in children with CAP with healthy ones, the averages differ at the significance level of $p < 0.001$.

For a more accurate analysis, the average values of the signal power of children with CAP were separated into 2 groups, namely from 0 to 100,000 C.U. - 1 group, from 100,000 C.U. - 300,000 C.U. - 2nd group. If we compare the average values of the signal power in children of group 1 with healthy ones, the difference in the averages is not statistically significant, $p = 0.406$. If we compare the average values of the signal strength in children from group 2 with healthy ones, the averages differ at the significance level of $p < 0.001$. Therefore, it can be concluded that with average values of signal power from 100,000 C.U. up to 300,000 C.U. the probability of detecting pneumonia increases, the means differ at the significance level of $p < 0.001$.

When studying the average values of the signal power in 4 octaves in children with CAP, it was found that the average values of the signal power vary from 0 to 6000 C.U. In healthy children, the average values of the signal power in the 4th octave range from 0 to 700 C.U. When comparing the average values of the signal strength in children with CAP with healthy central tendencies, they differ at the significance level of $p < 0.001$.

For a more accurate analysis, 2 groups were allocated, namely from 0 to 700 C.U. - 1 group, from 700 C.U. - 6000 C.U. - 2nd group. When comparing the average values of the signal power in children of group 1 with healthy ones, a difference in the averages was found, which was not statistically significant, $p = 0.472$. If we compare the average values of signal power in children of group 2 with healthy ones, the central tendencies differ at the level of significance $p < 0.001$. Therefore, we can conclude that with average values of signal power from 700 C.U. up to 6000 C.U. the probability of detecting pneumonia increases. Central tendencies differ at the significance level of $p < 0.001$.

When studying the average values of the signal power in 5 octaves in children with CAP, it was found that the average values of the signal power vary from

200 C.U. up to 1500 C.U. In healthy children, the average values of the signal power in the 5th octave range from 0 to 100 C.U. When comparing the average values of the signal strength in children with CAP with healthy ones, the averages differ at the significance level of $p < 0.001$, which is presented in Fig. 4.

For a more accurate analysis, 2 groups were selected, namely from 200 C.U. up to 650 C.U. - 1 group, from 650 C.U. - 1500 C.U. - 2nd group. If we compare the average values of the signal power in children from group 1 with healthy ones, the averages differ at the significance level of $p < 0.001$. If we compare the average values of the signal strength in children from group 2 with healthy ones, the averages differ at the significance level of $p < 0.001$.

When studying the average values of the signal power in 6 octaves in children with CAP, it was found that the average values of the signal power vary from 0.5 C.U. up to 10 C.U. In healthy children, the average values of the signal power in the 6th octave range from 0 to 0.5 C.U. When comparing the average values of the signal power in children with CAP with healthy central tendencies differ at the significance level of $p < 0.001$, which is presented in Fig. 5.

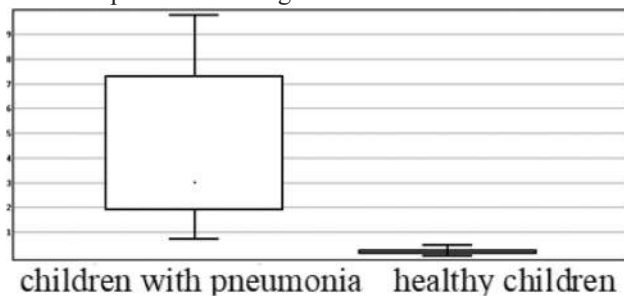


Fig. 5. Graph of comparison of central tendencies for two independent samples in the 6th octave for patients with pneumonia and healthy people according to Wilcoxon's W-criterion ($p < 0.001$)

When studying the average values of the signal strength in the 7th octave in children with CAP and healthy children, no statistically significant differences were found ($p = 0.287$), which is presented in Fig. 6.

No statistically significant differences were found when examining the average values of the signal power in the 8th and 9th octave in children with CAP and healthy children ($p = 0.691$ and $p = 0.513$, respectively). Also, in octaves 10, 11, 12, no differences were found between the average values of the signal strength in healthy children and children with CAP.

Based on this, it can be concluded that the most promising is the determination of the pathological process of lung damage in pneumonia in the ranges of 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 octaves by the differences between the average signal power ($p < 0.05$) in children with CAP and healthy children.

A detailed analysis of the acoustic signals of the lungs, which was carried out by the "Trembita-Corona" acoustic monitoring device, showed the possibility of detecting the pathological process at the maximum

of the signal power precisely in places where it is better to auscultate, with the help of a phonendoscope, pneumonia. However, with the help of the "Trembita-Corona" acoustic monitoring device, in other listening points, not above the inflammatory focus of pneumonia, it is also possible to listen to a special acoustic signal that corresponds to lung damage. These specific acoustic signals were found for the first time thanks to the use of highly sensitive acoustic receivers and mathematical processing of the recorded signal. Thanks to this, the use of the Trembita-Corona acoustic monitoring device and computer processing together make it possible to hear specific acoustic signals over the entire plane of the lungs, and not only at the location of the pathological process.

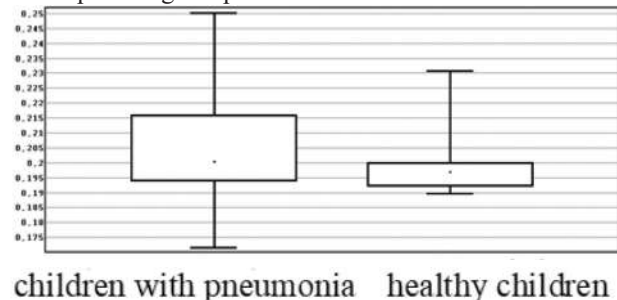


Fig. 6. Graph of comparison of central tendencies for two independent samples in children with pneumonia and healthy children according to Wilcoxon's W-test ($p = 0.287$).

The "Trembita-Corona" acoustic monitoring device during the COVID-19 pandemic will improve and speed up the diagnosis of the disease, thanks to the precise localization of the lung damage zone and the ability to use the method remotely. The "Trembita-Corona" acoustic monitoring device is a new and promising acoustic method for determining the location of the pathological process in the lungs with CAP.

Conclusions

1. Developed and patented "Trembita-Corona" acoustic monitoring device for more effective diagnosis of breathing noises and their localization in the lungs.

2. It was established that for determining the inflammatory process in the lungs during pneumonia, the most promising are the studies of respiratory sounds in the ranges of 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 octaves.

Prospects for further research.

1. The "Trembita-Corona" acoustic monitoring device is a new and promising acoustic method for determining the location of the pathological process in the lungs with CAP.

2. The "Trembita-Corona" acoustic monitoring device during the COVID-19 pandemic will improve and speed up the diagnosis of the disease, thanks to the precise localization of the lung damage zone and the possibility of using the method remotely.

There is no conflict of interest.

Sources of funding: self-financing.

Reference

1. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1392-8. doi: 10.1007/s00247-017-3827-8
2. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. *Am J Perinatol*. 2019;36(S02):S54-7. doi: 10.1055/s-0039-1691801
3. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020;396:786-98. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31550-6
4. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(1):29-38. doi: 10.1016/j.jped.2019.08.003
5. Nascimento-Carvalho CM, Souza-Marques HH. Recommendation of the Brazilian Society of Pediatrics for antibiotic therapy in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;15(6):380-7. doi: 10.1590/s1020-49892004000600003
6. Stuckey-Schrock K, Hayes BL, George CM. Community-acquired pneumonia in children. *Am Fam Physician*. 2012;86(7):661-7.
7. McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(9):924-8. doi: 10.1097/00006454-200009000-00036
8. Najgrodzka P, Buda N, Zamojska A, Marciniowicz E, Lewandowicz-Uszyńska A. Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Children - A Metaanalysis and a Review of Pediatric Lung Imaging. *Ultrasound Q*. 2019;35(2):157-63. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000411
9. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 28];41(5):102573. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833675/> doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102573
10. Pro zatverdzhennia Standartiv medychnoi dopomohy «Pozalikarniani pnevmonii u ditei» Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.08.2022r. №1380 [On the approval of the Standards of medical care "Out-of-hospital pneumonia in children" Order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 2, 2022. No. 1380] [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2022 [tsytovano 2022 Hru 10]. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1380_nakaz.pdf (in Ukrainian).
11. Pnevmonii u ditei. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. MŌZ Ukrainy; 2022 [Pneumonia in children. Evidence-based clinical practice. Ministry of Health of Ukraine; 2022] [tsytovano 2022 Hru 10]. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1380_kn_pnevmoniyi_u_ditej.pdf (in Ukrainian).
12. Isaienko V, Kharchenko V, Astanin V, Shchegel G, Olefir V, Olefir O, et al. System for acoustic diagnostics and symptomatic assistance to COVID-19 patients for use in extremal conditions "Trembita-Corona NAU". *Advances in Aerospace Technology* 2020;1(82):58-63. doi: 10.18372/2306-1472.82.14612
13. Marushko YuV, Khomych OV, Hyschak TV, Taryns'ka OL, Schehel' HO. Suchasnyi stan problemy zastosuvannia promenyvkh ta akustychnykh metodiv diahnozy pnevmonii, u tomu chysli vyklykanoi virusom SARS-COV-2, u ditei [State of the art usage of radiological and acoustic methods for the diagnosis of pneumonia, including those caused by SARS-COV-2 virus, in children]. *Medical science of Ukraine*. 2021;17(2):114-24. doi: 10.32345/2664-4738.2.2021.16 (in Ukrainian).
14. Ozer MB, Acikgoz S, Royston TJ, Mansy HA, Sandler RH. Boundary element model for simulating sound propagation and source localization within the lungs. *J Acoust Soc Am*. 2007;122(1):657-61. doi: 10.1121/1.2715453
15. Pavlenko PM, Marushko YuV, Olefir OI, Khomych OV, Schehel' HO, Khomych VM, ta in. vynakhidnyky; Natsional'nyi aviatsiynyi universytet, patentovlasnyk. Prystrii akustychnoho sposterezhennia iz os'ovoju diahramoiu napravlenosti. [An acoustic monitoring device with an axial directivity diagram] Patent na korysnu model' №148836. 2021 Ver 22 (in Ukrainian).
16. Nikolopoulou GB, Maltezu HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res*. 2022;53(1):1-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002
17. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021;93(2):1057-69. doi: 10.1002/jmv.26398
18. Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, Crisafulli S, Cutroneo PM, Fantini MP, et al. COVID-19 Vaccination in Pregnancy, Paediatrics, Immunocompromised Patients, and Persons with History of Allergy or Prior SARS-CoV-2 Infection: Overview of Current Recommendations and Pre- and Post-Marketing Evidence for Vaccine Efficacy and Safety. *Drug Saf*. 2021;44(12):1247-69. doi: 10.1007/s40264-021-01131-6
19. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96:753-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234
20. Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, Aiano F, Hayden I, Lacy J, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child*. 2020;105(12):1180-5. doi: 10.1136/archdischild-2020-320042
21. Murillo-Zamora E, Aguilar-Sollano F, Delgado-Enciso I, Hernandez-Suarez CM. Predictors of laboratory-positive COVID-19 in children and teenagers. *Public Health*. 2020;189:153-7. doi: 10.1016/j.puhe.2020.10.012
22. Schelde AB, Nielsen KF, Nygaard U, von Linstow ML, Espenhain L, Koch A. COVID-19 among children and adolescents. *Ugeskr Laeger* [Internet]. 2022[cited 2022 Nov 28];184(9):V11210858. Available from: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/covid-19-hos-born-og-unge>
23. Altmann DM, Boyton RJ. COVID-19 vaccination: The road ahead. *Science*. 2022;375:1127-32. doi: 10.1126/science.abn1755
24. Zhang P, Wei M, Jing P, Li Z, Li J, Zhu F. COVID-19 in children: epidemic issues and candidate vaccines. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(11):1314-24. doi: 10.1097/CM9.00000000000002169
25. Antoñanzas JM, Perramon A, López C, Boneta M, Aguilera C, Capdevila R, et al. Symptom-Based Predictive Model of COVID-19 Disease in Children. *Viruses* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 28];14(1):63. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/1/63> doi: 10.3390/v14010063
26. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health*. 2021;41(1):36-55. doi: 10.1080/20469047.2020.1781356
27. Ledford H. How severe are Omicron infections? *Nature*. 2021;600:577-8. doi: 10.1038/d41586-021-03794-8

ЧАСТОТНА ХАРАКТЕРИСТИКА АКУСТИЧНИХ СИГНАЛІВ У ЛЕГЕНЯХ ДІТЕЙ З ПНЕВМОНІЄЮ ЗА ДОПОМОГОЮ НОВОГО ПРИЛАДУ АКУСТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ «TREMBITA-CORONA»

Ю.В. Марушко, О.В. Хомич

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця
(м. Київ, Україна)

Резюме

Актуальність. Позалікарняна пневмонія (ПП) наразі є актуальною проблемою практичної медицини та основною причиною захворюваності і смертності у світі. Діагностика пневмонії складна і потребує комплексного дослідження з урахуванням багатьох факторів. Особливо перспективним для дітей є розвиток пасивних методів діагностики типу акустичних, що суттєво знижує рівень опромінення на несформований дитячий організм.

Мета дослідження. Визначити особливості частотних характеристик акустичних сигналів у легенях дітей з пневмонією за допомогою нового приладу акустичної діагностики «Trembita-Corona».

Матеріали і методи. Було досліджено 120 дітей віком від 1 місяця до 18 років, що проходили лікування в педіатричних відділеннях ДКЛ №5 та ДКЛ № 7. Дітей було розділено на дві групи: I група – 60 пацієнтів з ПП, II група – 60 здорових дітей. У дітей з I групи були проведені комплексні дослідження, що потребувала ПП. Також всім дітям було проведено дослідження на пристрої акустичного моніторингу «Trembita-Corona» для діагностики дихальних шумів та локалізації зон ураження легень.

Дослідження було проведено відповідно до міжнародних принципів проведення клінічних досліджень GCP, GLP, протокол затверджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 138 від 10 листопада 2020 року). На проведення дослідження було отримано інформовану згоду батьків/опікунів, що була затверджена на тому ж засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 138 від 10 листопада 2020 року).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням ліцензійних програм «MedStat», "Matlab" та за допомогою оригінальних розрахункових програм, які входять в систему «Trembita-Corona».

Дана робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця "Характеристика стану здоров'я дітей, що перенесли COVID-19, та обґрунтування лікувально-реабілітаційних заходів" (2022-2024 роки). Номер держреєстрації 0122U000486. Автори – виконавці фрагмента НДР.

Результати та їх обговорення. У дітей клінічна картина ПП складалася з легеневих (респіраторних) скарг, симптомів інтоксикації, ДН, локальних фізикальних змін. Нами у співробітництві з провідними спеціалістами Національного Авіаційного Університету був розроблений експериментальний зразок пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» для діагностики дихальних шумів легень. Всім пацієнтам за допомогою пристрою «Trembita-Corona» і відповідного оригінального програмного забезпечення були досліджені дихальні шуми легень в діапазоні частот від 0.1 Гц до 30 кГц. Найбільш перспективним є виділення патологічного процесу ураження легень при пневмонії в діапазонах 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 октав по відмінностях між середньою потужністю сигналу ($p < 0,05$) у дітей з ПП та здорових дітей.

Висновок. Пристрій акустичного моніторингу «Trembita-Corona» є новим і перспективним акустичним методом для визначення місця розташування патологічного процесу в легенях. Виявлено, що найбільш перспективним є виділення патологічного процесу ураження легень при пневмонії в діапазонах 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 октав по відмінностях між середньою потужністю сигналу ($p < 0,05$) у дітей з ПП та здорових дітей.

Ключові слова: діти; позалікарняна пневмонія; діагностика; пристрій акустичного моніторингу «Trembita-Corona».

Contact Information:

Yuriy Marushko - DM, Professor, Head of the Department of Pediatrics Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

e-mail: iurii.marushko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57375654800>

Контактна інформація:

Марушко Юрій Володимирович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна).

e-mail: iurii.marushko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57375654800>

Olha Khomych – assistant of the Department of Pediatrics Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

e-mail: khomychov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>

Хомич Ольга Вікторівна - асистент кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна).

e-mail: khomychov@gmail.com

ORCID ID:0000-0001-9272-7159



Received for editorial office on 15/08/2022
Signed for printing on 21/11/2022

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.629-007-053.2

DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.10

АНОМАЛІЇ СЕЧОВОЇ ПРОТОКИ У ДІТЕЙ

О.М. Горбатюк

Національний університет охорони здоров'я
України імені П.Л.Шупика
(м. Київ, Україна)

Резюме

На сьогодні накопичена значна кількість публікацій, що присвячені порушенням інволюції сечової протоки – урахусу. Тим не менш дані світової літератури стосовно термінів облітерації і частоти аномалій урахусу значно відрізняються, що утруднює оцінку ризиків виникнення ускладнень. Також немає єдиної думки відносно тактики ведення цих пацієнтів.

У даній роботі проаналізовані 62 медичних джерела з питань інволюції сечової протоки, порушення її облітерації, клінічних проявів ускладнень урахусу та лікування пов'язаних з цим станів. У статті також наведені дані власних спостережень за 37 пацієнтами з різноманітною патологією урахусу за десятирічний період спостереження, серед яких: 21 (56,76%) дитина мала пупкові нориці, 14 (37,84%) дітей – кісти урахусу, 2 (5,4%) пацієнтів – дивертикули сечового міхура. Висвітлені дані діагностики та лікування дітей з цією патологією. Аналіз медичних джерел та власних спостережень з питань діагностики і лікування патології сечової протоки у дітей надає змогу висвітлення важливих і практично значимих рекомендацій з проблемних питань даної патології.

Висновки

1. Урахус є ембріональним утворенням, що з'єднує сечовий міхур з алантоїсом. За даними патологоанатомічних досліджень порушення облітерації сечової протоки відбувається приблизно у 30% випадків.
2. Наявність виділень з пупка, рецидивуючий омфаліт, наявність пухлиноподібного утворення передньої черевної стінки, симптоми інфекції сечовидільних шляхів мають бути показами до прицільного обстеження відносно можливої патології урахусу.
3. Основними методами діагностики патології сечової протоки є УЗД та фістулографія.
4. Дані про вікову інволюцію урахуса, що відбувається в постнатальному періоді, диктують необхідність вибору лікувальної тактики в дитячому віці.

Ключові слова: діти; урахус; порушення інволюції; лікування.

Вступ

Сечова протока – урахус – це тубулярне утворення, що виникає на 2 – 3 міс. внутрішньоутробного життя і розташовується по середній лінії між поперечною фасцією і парієтальною очеревиною передньої черевної стінки та з'єднує у внутрішньоутробному періоді дно сечового міхура з алантоїсом, а після розділення клоаки – із сечостатевим синусом [1,2,3, 4]. Сечова протока в дистальному відділі облітерується, а в проксимальному - приймає участь у формуванні сечового міхура.

Різні дослідники називають різні терміни облітерації сечової протоки. За традиційною думкою вважається, що урахус закривається протягом 4 -5 міс. онтогенезу і до народження дитини перетворюється у фіброзно-м'язовий тяж товщиною до 10 мм [5]. Порушення облітерації урахусу відбувається приблизно у 30% випадків [2, 6]. Одні автори дотримуються поглядів, що збереження рудиментарного просвіту сечової протоки після 2-го місяця життя є відхиленням від норми [7, 8]. Інші автори називають більш пізні терміни [4, 9, 10]. Дані світової літератури стосовно патології урахусу значно відрізняються, що утруднює оцінку ризиків виникнення ускладнень. Також немає остаточної думки відносно лікувальної тактики у пацієнтів з патологією сечової протоки [11].

При порушеннях процесів облітерації сечово-

го ходу на різних його ділянках можливо виникнення декількох видів патології:

- повні і неповні пупкові нориці (англомовний синонім «пупкові синуси»);
- дивертикули сечового міхура;
- кісти урахусу;
- малігнізація»
- утворення каменів в дериватах сечового ходу;
- тощо.

Пупкові нориці виникають при збереженні зв'язку між сечовою протокою і пупком. При порушеннях облітерації в ділянці верхівки сечового міхура виникає дивертикул останнього. Кісти урахуса можуть виникати і розташовуватись на різних ділянках тубулярного утворення при порушеннях процесів його облітерації. Кісти сечової протоки є найчастішою патологією і виявляються з частотою 41,67% випадків серед хворих з аномаліями урахуса, неповні нориці пупка спостерігаються в 36,53% випадків, повні нориці - в 20,2%, дивертикули сечового міхура – у 1,6% випадків [7, 12, 13, 14].

За десятирічний період (2012 – 2021 рр.) на клінічній базі кафедри дитячої хірургії НУОЗ України імені П.Л.Шупика, на базі міської дитячої клінічної лікарні №1 м.Київ на лікуванні знаходилось 37 дітей з патологією сечової протоки. Серед яких 21 пацієнт (56,76%) з неповними і повними пупковими норицями, 14 пацієнтів

(37,84%) – з кістами урахуса та 2 пацієнти (5,4%) – з дивертикулами сечового міхура. Хірургічні втручання, що були застосовані нами у 25 дітей (67,57%), були традиційними з використанням серединної лапаротомії. У 9 немовлят (24,32%) був застосований окаймляючий розтин над пупком. 12 дітей (32,43%) були проліковані консервативно. Вік пацієнтів коливався від 4 місяців до 18 років.

Клінічні прояви аномалій урахусу. Деякі клініцисти дотримуються думки, що більша частина аномалій урахусу проявляються клінічно [14, 15], інші стверджують, що ця патологія перебігає безсимптомно [7,16,17]. Найчастіше аномалії урахусу маніфестують у дитячому віці. За даними J.H.Yee і співавт., середній вік клінічних проявів кісти урахусу – 3-4 роки, пупкового синусу – 0,3 роки, повної нориці – 0,3 роки [14]. Інші автори називають середній вік появи клінічних ознак патології урахусу 3 – 6 років [15,16,17,18]. Японський дослідник Y.Takano повідомляє про 11 випадків маніфестації повної пупкової нориці у дорослому віці [19]. За нашими дослідженнями, 22 (59,46%) пацієнта з повними пупковими норицями на тлі урахусу та кістами урахусу були передпубертатного віку – 11 -14 років У 1 хлопчика повна пупкова нориця, як патологія необлітерованого урахусу, виникла у 16-річному віці.

Пупкові нориці проявляються виділенням з пупка сечі при повних норицях чи серозного вмісту при неповних норицях. З анамнестичних даних відомо, що відпадиння пупкового залишку відбувалось пізніше, ніж зазвичай. У ділянці пупка нерідко спостерігаються запальні зміни – омфаліт. При неповній пупковій нориці пупкова ранка має характерні скудні виділення, через що дітей тривало лікують з приводу омфаліту. Виділення з пупкової ранки помітні на пелюшках та білизні. При огляді на дні пупкової ранки виявляються грануляції, в яких є норицевий отвір. При натисканні на навколупупкову ділянку із нориці з'являється крапелька серозної або серозно-гнійної рідини. При ревізії норицевого ходу його обережно зондують пуговчатим зондом. Зазвичай довжина ходу не перевищує 2-3 см.

Виділення сечі з пупка при натисканні на місце проекції сечового міхура є об'єктивною ознакою повної пупкової нориці. При повних норицях пупка у центрі пупкової ямки виявляється норицевий отвір з яркою слизовою оболонкою та виділеннями сечі. При приєднанні інфекції виділення з пупка стають гнійними. Ми маємо клінічний досвід спостереження за 2 пацієнтами з нехарактерними симптомами повної нориці пупка на тлі необлітерованого урахусу - у хлопчика 5 років кіста урахусу маніфестувала пухлинний ріст, ще у 1дитини 7 місяців при повній пупковій нориці мала місце гематурія.

Аналіз медичних джерел показав, що найчастішими симптомами аномалій урахусу є:

- виділення з пупка (42 – 50%);
- біль в ділянці пупка (14 – 30%);
- пухлиноподібне утворення передньої черевної стінки (0 – 22%);
- ерітема (0 – 43%);
- ознаки інфекції сечовивідних шляхів та дизурія (0-14%) [12, 13, 14, 15, 20]. Зазначені

симптоми є неспецифічними, тому не завжди орієнтують лікарів на постановку вірного діагнозу.

Діагностика. Діагностика пупкових нориць достатньо проста, діагноз ставиться на основі характерних клінічних ознак. Найбільш розповсюдженим методом діагностики аномалій сечової протоки є УЗД [13, 14, 20, 21, 22, 23, 24]. Оскільки протока розташовується передочеревинно, у більшості досліджень вона добре візуалізується при скануванні структур передньої черевної стінки. При цьому не потрібно спеціальної підготовки [25, 26]. Наші спостереження корелюють з даними літератури, що УЗД краще проводити при наповненому сечовому міхурі [21, 22, 23, 24]. Сканування має проводитись лінійним датчиком високого розрішення по всьому протязі сечового міхура до пупка. Достовірність УЗД, що базується на інтраопераційному підтвердженні діагнозу, в діагностиці кіст урахусу за даними різних авторів варіює від 82% до 100% [13, 14, 16]. Достовірність УЗД у діагностиці повних і неповних нориць пупка – від 33 – 50% [13] до 100% [14].

При виділеннях з пупка показана фістулографія, достовірність якої за даними багатьох авторів і наших спостережень близька до 100% [7, 14, 16, 20].

Цистографія, як самостійний метод діагностики патології сечової протоки, має невисоку чутливість (33%), за виключенням повних нориць пупка і дивертикулів сечового міхура (100%) [14]. Цистографія також дозволяє виключити супутні аномалії сечовивідної системи, наприклад міхуро-сечовидний рефлюкс [16, 27].

КТ та МРТ не знайшли широкого застосування у діагностиці аномалій урахусу в дітей, проте вони можуть бути застосовані як додаткові методи дослідження, наприклад при наявності каменів у дереватах сечової протоки [28, 29, 30, 31].

Ускладнення. Запалення є найчастішим ускладненням патології урахусу. Інфікування відбувається як гематогенним та лімфогенним шляхами, так і з боку міхура або пупка. У літературі описані випадки перитоніту із-за прориву інфікованої кісти урахуса в черевну порожнину [18, 32, 33, 34, 35].

Серед можливих ускладнень урахусу зростає ризик малігнізації у пацієнтів старшого віку [36, 37]. Найчастіше (до 90% випадків) злоякісні пухлини мають гістологічну структуру аденокарциноми [20, 38, 39, 40, 41]. Треба відмітити, що опубліковані статистичні дані переважно відносяться до пухлин сечового міхура [11, 42]. Доброякісні пухлини урахуса (аденоми, фіброми, фіброміоми, гамартоми тощо) зустрічаються казуїстично рідкісно [43, 44, 45].

В літературі зустрічаються повідомлення про поодинокі випадки утворення каменів у дереватах сечової протоки і ускладнення, пов'язані з ними – розрив кісти, кишкова непрохідність, гостра затримка сечі [28, 42, 46, 47].

Лікування. На сьогодні немає єдиної думки відносно тактики лікування аномалій урахусу в дітей. Якщо у 1990-х роках – напочатку 2000-х років була рекомендована активна хірургічна тактика [48], то пізніше вона змінилась скептичним і неоднозначним відношенням до питання оперативного лікування, особливо безсимптомних ано-

малій. У багатьох медичних центрах відмічається тенденція у бік консервативного лікування таких пацієнтів [17]. В основу тактики надання допомоги дітям з патологією сечової протоки мають бути покладені знання закономірностей постнатальної інволюції урахову протягом 6 місяців життя, що запобігає недоцільному оперативному лікуванню дітей в цьому віці, у тому числі, з інфікованим ураховом [9, 15]. Крім того, процес інволюції урахову продовжується у постнатальному періоді і вірогідність його зникнення з віком достатньо велика [15]. Описана низка спостережень за дітьми з повними пупковими норицями, що самостійно закрились без будь-якого лікування [10, 17]. За нашими спостереженнями у 12 дітей з пупковими норицями консервативні заходи лікування привели до видужання.

J.Gleason, P.Bowlin et al. на основі ретроспективного аналізу медичних карток стаціонарних хворих 731 дитини за період з 2000-2014 рр. з виявленими аномаліями урахову зробили висновок, що в цій групі пацієнтів прооперована 61 (8, 3%) дитина, інші були проліковані консервативно [6].

A.Lipscar і співавт. рекомендують хірургічне лікування при рецидивуючому омфаліті, а також, при збереженні порожнини кісти через 3 – 6 місяців після черешкірної пункції [17].

Цікавими є дані Клініки Mayo 2007 року [30]. Були проаналізовані дані 176 пацієнтів з патологією урахову, серед яких було 46 дітей. При дослідженні видалених тканин у дітей ознак малігнізації не виявлено, а серед дорослих пацієнтів у 51% гістологічних препаратів були виявлені ознаки злоякісного процесу. Автори роблять висновок, що ризик малігнізації збільшується з віком і тому рекомендують видалення дериватів урахову при виявленні їх у дитячому віці.

Лікування повної нориці сечової протоки хірургічне. При вузькому ході хірургічне лікування відтермінується до 6-місячного віку. При широкій нориці внаслідок постійного інфікування розвивається запальний процес сечовидільних шляхів, тому показано оперативне лікування. Протоку виділяють лапароскопічним доступом позачеревинно на всьому протязі, аж до слизової оболонки дна сечового міхура, де її прошивають, перев'язують і видаляють. М'язова стінка сечового міхура також ушивається. Пупок підшивають до аноневрозу. Потім ушивають рану.

При неповній пупкової нориці урахову показана очікувальна тактика. Більша частина таких нориць закривається до досягнення дитиною 1 року життя. Хірургічне втручання здійснюється у віці після 1 року у випадках неефективності консервативного лікування і полягає у висіканні нориці на

всьому протязі без вскриття черевної порожнини. Обов'язково видаляються грануляційні тканини на дні пупка.

Відносно хірургічної тактики при наявності інфекційно - запальних ускладнень більшість авторів схиляються до 2-етапного лікування [15, 16, 20, 49].

Традиційні операції достатньо травматичні, оскільки найчастіше застосовується серединна лапаротомія. У новонароджених також використовуються окаймлючі розрізи над пупком [10, 20, 50].

У 1993 році Trondsen E. і співавт. описали перший випадок лапароскопічного видалення пупкового синусу [50]. З тих пір з'явилась достатня кількість публікацій стосовно випадків проведення подібних операцій. Більша їх частина відноситься до описання лапароскопічних втручань у дорослих, проте є немало відомостей про застосування даної методики у дітей. Практично всі автори віддають перевагу лапароскопії як малоінвазивному способу хірургічного втручання [20, 51, 52, 53, 54]. Castenheira de Oliveira M. et al., Chiarenza S.F., Blevé C. називають її «золотим стандартом» хірургічного лікування аномалій сечової протоки [54, 55].

Хірурги, які виконують лапароскопічні операції при аномаліях урахову, мають єдину думку в наступному: оскільки сечовий хід підходить безпосередньо до пупка, останній неможливо використовувати для постановки троакару. Вибір місця введення троакару має бути здійснений у залежності від локалізації аномальної ділянки [4, 20]. При порівнянні лапароскопічної й традиційної методики авторами відмічається менший обсяг крововтрати і менш виражений больовий синдром у післяопераційному періоді у пацієнтів, яким проводилося лапароскопічне втручання [56, 57, 58, 59, 60, 61, 62].

Висновки

1. Урахов є ембріональним утворенням, що з'єднує сечовий міхур з алантоїсом. За даними патологоанатомічних досліджень порушення облітерації сечової протоки відбувається приблизно у 30% випадків.

2. Наявність виділень з пупка, рецидивуючий омфаліт, наявність пухлиноподібного утворення передньої черевної стінки, симптоми інфекції сечовидільних шляхів мають бути показами до прицільного обстеження відносно можливої патології урахову.

3. Основними методами діагностики патології сечової протоки є УЗД та фістулографія.

4. Дані про вікову інволюцію урахову, що відбувається в постнатальному періоді, диктують необхідність вибору лікувальної тактики в дитячому віці.

Література

1. Begg RC. The Urachus: its Anatomy, Histology and Development. *J Anat.* 1930;64(2):170-83.
2. Schubert GE, Pavkovic MB, Bethke-Bedürftig BA. Tubular urachal remnants in adult bladders. *J Urol.* 1982;127(1):40-2. doi: 10.1016/s0022-5347(17)53595-8
3. Choi YJ, Kim JM, Ahn SY, Oh JT, Han SW, Lee JS. Urachal anomalies in children: a single center experience. *Yonsei Med J.* 2006;47(6):782-6. doi: 10.3349/ymj.2006.47.6.782
4. Cappele O, Sibert L, Descargues J, Delmas V, Grise P. A study of the anatomic features of the duct of the urachus. *Surg Radiol Anat.* 2001;23(4):229-35. doi: 10.1007/s00276-001-0229-1
5. Ente G, Penzer PH. The umbilical cord: normal parameters. *J R Soc Health.* 1991;111(4):138-40. doi: 10.1177/146642409111100406
6. Gleason JM, Bowlin PR, Bagli DJ, Lorenzo AJ, Hassouna T, Koyle MA, et al. A comprehensive review of pediatric urachal anomalies and predictive analysis for adult urachal adenocarcinoma. *J Urol.* 2015;193(2):632-6. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.004

7. Snyder CL. Current management of umbilical abnormalities and related anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16(1):41-9. doi: <http://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2006.10.006>
8. Renard O, Robert G, Guillot P, Pasticier G, Roche JB, Bernhard JC, et al. Benign urachus abnormalities: embryology, diagnosis and treatments. *Prog Urol.* 2008;18(10):634-41. doi: [10.1016/j.purol.2008.04.026](https://doi.org/10.1016/j.purol.2008.04.026)
9. Zieger B, Sokol B, Rohrschneider WK, Darge K, Tröger J. Sonomorphology and involution of the normal urachus in asymptomatic newborns. *Pediatr Radiol.* 1998;28(3):156-61. doi: [10.1007/s002470050318](https://doi.org/10.1007/s002470050318)
10. Galati V, Donovan B, Ramji F, Campbell J, Kropp BP, Frimberger D. Management of urachal remnants in early childhood. *J Urol.* 2008;180(4):1824-6. doi: [10.1016/j.juro.2008.03.105](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.105)
11. Sato H, Furuta S, Tsuji S, Kawase H, Kitagawa H. The current strategy for urachal remnants. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(6):581-7. doi: [10.1007/s00383-015-3712-1](https://doi.org/10.1007/s00383-015-3712-1)
12. Mesrobian HG, Zacharias A, Balcom AH, Cohen RD. Ten years of experience with isolated urachal anomalies in children. *J Urol.* 1997;158(3):1316-8. doi: [10.1097/00005392-199709000-00173](https://doi.org/10.1097/00005392-199709000-00173)
13. Cilento BG Jr, Bauer SB, Retik AB, Peters CA, Atala A. Urachal anomalies: defining the best diagnostic modality. *Urology.* 1998;52(1):120-2. doi: [10.1016/s0090-4295\(98\)00161-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00161-7)
14. Yiee JH, Garcia N, Baker LA, Barber R, Snodgrass WT, Wilcox DT. A diagnostic algorithm for urachal anomalies. *J Pediatr Urol.* 2007;3(6):500-4. doi: [10.1016/j.jpuro.2007.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2007.07.010)
15. Ueno T, Hashimoto H, Yokoyama H, Ito M, Kouda K, Kanamaru H. Urachal anomalies: ultrasonography and management. *J Pediatr Surg.* 2003;38(8):1203-7. doi: [10.1016/s0022-3468\(03\)00268-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(03)00268-9)
16. McCollum MO, Macneily AE, Blair GK. Surgical implications of urachal remnants: Presentation and management. *J Pediatr Surg.* 2003;38(5):798-803. doi: [10.1016/j.jpsu.2003.50170](https://doi.org/10.1016/j.jpsu.2003.50170)
17. Lipskar AM, Glick RD, Rosen NG, Layliev J, Hong AR, Dolgin SE, et al. Nonoperative management of symptomatic urachal anomalies. *J Pediatr Surg.* 2010;45(5):1016-9. doi: [10.1016/j.jpedsurg.2010.02.031](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.02.031)
18. Parada Villavicencio C, Adam SZ, Nikolaidis P, Yaghmai V, Miller FH. Imaging of the Urachus: Anomalies, Complications, and Mimics. *Radiographics.* 2016;36(7):2049-63. doi: [10.1148/rg.2016160062](https://doi.org/10.1148/rg.2016160062)
19. Takano Y, Okatani K, Okamoto S, Enoki N. Congenital patent urachus in an adult: a case report. *Int J Urol.* 1994;1(3):275-7. doi: [10.1111/j.1442-2042.1994.tb00050.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.1994.tb00050.x)
20. Bertozzi M, Nardi N, Prestipino M, Magrini E, Appignani A. Minimally invasive removal of urachal remnants in childhood. *Pediatr Med Chir.* 2009;31(6):265-8.
21. Cacciarelli AA, Kass EJ, Yang SS. Urachal remnants: sonographic demonstration in children. *Radiology.* 1990;174(2):473-5. doi: [10.1148/radiology.174.2.2136957](https://doi.org/10.1148/radiology.174.2.2136957)
22. Robert Y, Hennequin-Delerue C, Chaillet D, Dubrulle F, Biserte J, Lemaitre L. Urachal remnants: sonographic assessment. *J Clin Ultrasound.* 1996;24(7):339-44. doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0096\(199609\)24:7<339::AID-JCU2>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0096(199609)24:7<339::AID-JCU2>3.0.CO;2-C)
23. Ozbek SS, Pourbagher MA, Pourbagher A. Urachal remnants in asymptomatic children: gray-scale and color Doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound.* 2001;29(4):218-22. doi: [10.1002/jcu.1023](https://doi.org/10.1002/jcu.1023)
24. Leicher-Düber A, Schumacher R. Urachal remnants in asymptomatic children: sonographic morphology. *Pediatr Radiol.* 1991;21(3):200-2. doi: [10.1007/BF02011047](https://doi.org/10.1007/BF02011047)
25. Naiditch JA, Radhakrishnan J, Chin AC. Current diagnosis and management of urachal remnants. *J Pediatr Surg.* 2013;48(10):2148-52. doi: [10.1016/j.jpedsurg.2013.02.069](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.069)
26. Widni EE, Höllwarth ME, Haxhija EQ. The impact of preoperative ultrasound on correct diagnosis of urachal remnants in children. *J Pediatr Surg.* 2010;45(7):1433-7. doi: [10.1016/j.jpedsurg.2010.01.001](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.01.001)
27. Little DC, Shah SR, St Peter SD, Calkins CM, Murphy JP, Gatti JM, et al. Urachal anomalies in children: the vanishing relevance of the preoperative voiding cystourethrogram. *J Pediatr Surg.* 2005;40(12):1874-6. doi: [10.1016/j.jpedsurg.2005.08.029](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.08.029)
28. Groot-Wassink T, Deo H, Charfare H, Foley R. Laparoscopic excision of the urachus. *Surg Endosc.* 2000;14(7):680-1. doi: [10.1007/s004640000113](https://doi.org/10.1007/s004640000113)
29. Pust A, Ovenbeck R, Erbersdobler A, Dieckmann KP. Laparoscopic management of patent urachus in an adult man. *Urol Int.* 2007;79(2):184-6. doi: [10.1159/000106336](https://doi.org/10.1159/000106336)
30. Ashley RA, Inman BA, Routh JC, Rohlinger AL, Husmann DA, Kramer SA. Urachal anomalies: a longitudinal study of urachal remnants in children and adults. *J Urol.* 2007;178(4):1615-8. doi: [10.1016/j.juro.2007.03.194](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.194)
31. Yu JS, Kim KW, Lee HJ, Lee YJ, Yoon CS, Kim MJ. Urachal remnant diseases: spectrum of CT and US findings. *Radiographics.* 2001;21(2):451-61. doi: [10.1148/radiographics.21.2.g01mr02451](https://doi.org/10.1148/radiographics.21.2.g01mr02451)
32. Rhudd A, Moghul M, Nair G, McDonald J. Malignant transformation of a urachal cyst-a case report and literature review. *J Surg Case Rep [Internet].* 2018[cited 2022 Nov 10];2018(3):rjy056. Available from: <https://academic.oup.com/jscr/article/2018/3/rjy056/4955281?login=false> doi: [10.1093/jscr/rjy056](https://doi.org/10.1093/jscr/rjy056)
33. Testerman GM. Necrotizing fasciitis due to an infected urachal cyst in an adult. *South Med J.* 2010;103(10):1066-7. doi: [10.1097/SMJ.0b013e3181ebee2b](https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181ebee2b)
34. Picaud A, Morio B, Lefebvre O, Pasquieu A, Mariotte G, Etienne P. Peritonitis due to a suppurating urachal cyst in a young woman. Review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1992;21(8):911-4.
35. Sun J, Zhu YJ, Shi CR, Zhao HT, He R, Liu GH. Laparoscopic radical excision of urachal remnants with recurrent infection in infants. *J Endourol.* 2010;24(8):1329-32. doi: [10.1089/end.2009.0141](https://doi.org/10.1089/end.2009.0141)
36. Pinthus JH, Haddad R, Trachtenberg J, Holowaty E, Bowler J, Herzenberg AM, et al. Population based survival data on urachal tumors. *J Urol.* 2006;175(6):2042-7. doi: [10.1016/S0022-5347\(06\)00263-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00263-1)
37. Wright JL, Porter MP, Li CI, Lange PH, Lin DW. Differences in survival among patients with urachal and nonurachal adenocarcinomas of the bladder. *Cancer.* 2006;107(4):721-8. doi: [10.1002/cncr.22059](https://doi.org/10.1002/cncr.22059)
38. Irwin PP, Weston PM, Sheridan W, Matthews PN. Transitional cell carcinoma arising in a urachal cyst. *Br J Urol.* 1991;67(1):103-4. doi: [10.1111/j.1464-410x.1991.tb15083.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1991.tb15083.x)
39. Tazi E, Lalya I, Tazi MF, Ahallal Y, M'rabti H, Errihani H. Treatment of metastatic urachal adenocarcinoma in a young woman: a case report. *Cases J [Internet].* 2009[cited 2022 Nov 11];2:9145. Available from: <https://casesjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-1626-2-9145> doi: [10.1186/1757-1626-2-9145](https://doi.org/10.1186/1757-1626-2-9145)
40. Yokoyama S, Hayashida Y, Nagahama J, Satoh K, Gamachi A, Kashima K, et al. Rhabdomyosarcoma of the urachus. A case report. *Acta Cytol.* 1997;41(4):1293-8. doi: [10.1159/00033352](https://doi.org/10.1159/00033352)
41. Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, Tickoo SK, Herr HW, Reuter VE, et al. Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(5):659-68. doi: [10.1097/PAS.0b013e31819aa4ae](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31819aa4ae)
42. Novick D, Heller B, Zhou D. The primary considerations and image guided diagnosis of an infected urachal cyst

in a pediatric patient. *Radiol Case Rep.* 2019;14(10):1181-4. doi: 10.1016/j.radcr.2019.06.012

43. Park C, Kim H, Lee YB, Song JM, Ro JY. Hamartoma of the urachal remnant. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113(12):1393-5.

44. Loening S, Richardson JR Jr. Fibroadenoma of the urachus. *J Urol.* 1974;112(6):759-61. doi: 10.1016/s0022-5347(17)59844-4

45. Blichert-Toft M, Axelsson CK. Urachal lesion associated with calculus formation causing intestinal obstruction. A case report. *Scand J Urol Nephrol.* 1977;11(1):77-9. doi: 10.3109/00365597709179696

46. Ansari MS, Hemal AK. A rare case of urachovesical calculus: a diagnostic dilemma and endo-laparoscopic management. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2002;12(4):281-3. doi: 10.1089/109264202760268087

47. Upadhyay V, Kukkady A. Urachal remnants: an enigma. *Eur J Pediatr Surg.* 2003;13(6):372-6. doi: 10.1055/s-2003-44725

48. Luo X, Lin J, Du L, Wu R, Li Z. Ultrasound findings of urachal anomalies. A series of interesting cases. *Med Ultrason.* 2019;21(3):294-8. doi:10.11152/mu-1878

49. Tatekawa Y. Surgical strategy of urachal remnants in children. *J Surg Case Rep [Internet].* 2019[cited 2022 Nov 11];2019(7):rjz222. Available from: <https://academic.oup.com/jscr/article/2019/7/rjz222/5537934?login=false> doi: 10.1093/jscr/rjz222

50. Trondsen E, Reiertsen O, Rosseland AR. Laparoscopic excision of urachal sinus. *Eur J Surg.* 1993;159(2):127-8.

51. Chiarenza SF, Scarpa MG, D'Agostino S, Fabbro MA, Novek SJ, Musi L. Laparoscopic excision of urachal cyst in pediatric age: report of three cases and review of the literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009;19(1):S183-6. doi: 10.1089/lap.2008.0184.supp

52. Gregory GC, Vijay R, Ligaj M, Shiwani MH. Laparoscopic management of urachal cyst associated with umbilical hernia. *Hernia.* 2011;15(1):93-5. doi: <http://doi.org/10.1007/s10029-009-0618-7>

53. Janes VA, Hogeman PH, Achten NB, Tytgat SH. An infected urachal cyst- a rare diagnosis in a child with acute abdominal pain. *Eur J Pediatr.* 2012;171(3):587-8. doi: 10.1007/s00431-011-1622-3

54. Castanheira de Oliveira M, Vila F, Versos R, Araújo D, Fraga A. Laparoscopic treatment of urachal remnants. *Actas Urol Esp.* 2012;36(5):320-4. doi: 10.1016/j.acuro.2011.06.021

55. Chiarenza SF, Blevic C. Laparoscopic management of urachal cysts. *Transl Pediatr.* 2016;5(4):275-81. doi: 10.21037/tp.2016.09.10

56. Noguera-Ocaña M, Rodríguez-Belmonte R, Uberos-Fernández J, Jiménez-Pacheco A, Merino-Salas S, Zuluaga-Gómez A. Urachal anomalies in children: surgical or conservative treatment? *J Pediatr Urol.* 2014;10(3):522-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.11.010

57. Tural S, Hueckstaedt T, Schier F, Fahlenkamp D. Laparoscopic treatment of urachal remnants in children. *J Urol.* 2007;177(5):1864-6. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.049

58. Patrzyk M, Glitsch A, Schreiber A, von Bernstorff W, Heidecke CD. Single-incision laparoscopic surgery as an option for the laparoscopic resection of an urachal fistula: first description of the surgical technique. *Surg Endosc.* 2010;24(9):2339-42. doi: 10.1007/s00464-010-0922-4

59. Kim H, Nakajima S, Kawamura Y, Shoji S, Hoshi A, Uchida T, Terachi T, Miyajima A. Three-flap umbilicoplasty: a novel and preliminary method of laparoendoscopic single-site transumbilical surgical approach for urachal remnants. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(11):1965-71. doi: 10.1007/s11255-017-1678-8

60. Khurana S, Borzi PA. Laparoscopic management of complicated urachal disease in children. *J Urol.* 2002;168(4):1526-8. doi: 10.1097/01.ju.0000028620.94928.17

61. Yohannes P, Bruno T, Pathan M, Baltaro R. Laparoscopic radical excision of urachal sinus. *J Endourol.* 2003;17(7):475-9. doi: 10.1089/089277903769013612

62. Navarrete S, Sánchez Ismayel A, Sánchez Salas R, Sánchez R, Navarrete Llopis S. Treatment of urachal anomalies: a minimally invasive surgery technique. *JLS.* 2005;9(4):422-5.

URACHAL ANOMALIES IN CHILDREN (ANALYSIS OF MEDICAL LITERATURE AND OWN OBSERVATIONS)

O. Gorbatyuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Currently, a significant number of publications have been accumulated on the disorders of urinary duct, urachus involution. However, the world literature data on the timing of obliteration and the frequency of urachal anomalies vary significantly, which makes it difficult to assess the risk of complications. There is also no consensus on the tactics of management of these patients. This paper analyzes 62 medical sources on the issues of urinary duct involution, disorders of its obliteration, clinical manifestations of urethral complications and treatment of related conditions.

The article also presents data of our own observations of 37 patients with various urachal pathology over a ten-year observation period, including 21 (56.76%) children had umbilical fistulas, 14 (37.84%) children - urachal cysts, 2 (5.4%) patients - bladder diverticula. The data of diagnosis and treatment of children with this pathology are presented.

Purpose: analysis of medical sources and own data on the diagnosis and treatment of urinary duct pathology in children, highlighting important and practically significant recommendations on problematic issues of this pathology.

Conclusions.

1. Urachus is an embryonic formation that connects the bladder with the allantois. According to pathological and anatomical studies, impaired obliteration of the urinary duct occurs in approximately 30% of cases.

2. The presence of discharge from the umbilicus, recurrent omphalitis, the presence of a tumor-like mass of the anterior abdominal wall, symptoms of urinary tract infection should be indications for targeted examination for possible urethral pathology.

3. The main methods of diagnosing the pathology of the urinary duct are ultrasound and fistulography.

4. Data on the age involution of urachus, which occurs in the postnatal period, determine the need to choose the treatment tactics in childhood.

Keywords: Children; Urachus; Involution Impairment; Treatment.

Контактна інформація:

Горбатюк Ольга Михайлівна – д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика (м.Київ, Україна)
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8797>

Contact Information:

Olga Gorbatyuk - doctor of science, professor, Head of Pediatric Surgery Department in Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8797>



Надійшло до редакції 25.09.2022 р.
Підписано до друку 21.11.2022 р.

УДК: 616.5-002.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.11

THE ROLE OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

O.V. Mozyrska

O.O. Bogomolets National Medical University
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Background. Atopic dermatitis is one of the most common chronic inflammatory skin diseases. In atopic dermatitis, the diversity of the normal microflora decreases, so that the number of *S. aureus* prevails and the number of bacteria with antistaphylococcal activity decreases. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of mupirocin 2% cream in the treatment of atopic dermatitis in children as an additional therapy, and the effect of the rs4696480 polymorphism in the TLR2 gene on the effectiveness of the treatment.

Materials and methods. The study included patients with atopic dermatitis ($n = 37$), aged 1-18 years (7.9 ± 4.9) from the Department of Allergy at Kyiv City Children Clinical Hospital №2. All children included in the study with atopic dermatitis had a positive *S. aureus* culture. Patients were randomized into two groups: a group receiving mupirocin 2% cream on the affected skin areas 2 times a day 10 days (group A) and a control group (group B). Children of the control group received only symptomatic therapy. The SCORAD score and CDLQI (children's dermatology life quality index) questionnaire score was recorded before and after the treatment, side effects were recorded during the study. Skin swab cultures were taken before and after treatment. Genotyping for TLR2 rs4696480 was performed by using Real-time PCR.

This study was approved by the ethical committee of the O. Bogomolets National Medical University; all patients/parents of the children gave an informed consent to participate.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the statistical package IBM SPSS Statistics Base (version 22) and the software EZR version 1.32 (graphical interface of the R environment (version 2.13.0)). The difference in the effectiveness of therapy between the two subgroups and the influence of genotype on the effectiveness of therapy was determined using the Student criterion for parametric data (T) and Wilcoxon W -test for nonparametric data (W). The dynamics of indicators in each group before and after treatment were evaluated using the Wilcoxon T -test (T - W). Effectiveness of *S. aureus* eradication was estimated using the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI). Results were considered statistically significant at the level of $p < 0.05$.

Results. In both groups of children, improvement was observed in 10 days after the treatment. In group A, the improvement in Δ SCORAD was found to be 13.8 (T - $W=190.0$, $p < 0.001$). In group B, there was also an improvement: Δ SCORAD 8.5 (T - $W=153.0$, $p < 0.001$). The difference in Δ SCORAD scores between groups A and B was statistically significant ($T=2.70$, $p=0.011$). The decrease in CDLQI score after treatment was 31.3% in group A (T - $W=190.0$, $p < 0.001$), and 18.3% in group B (T - $W=171.0$, $p < 0.001$). The difference between these two groups was not statistically significant ($W=334.0$, $p=0.409$).

After the treatment, the skin culture showed that in group A, 57.9% of patients were *S. aureus*-negative, in group B, only 22.2% of children had a negative culture (OR= 5.50, CI 1.32-22.86).

We compared Δ SCORAD depending on the genotype of the rs4696480 polymorphism in TLR2 gene and found no difference in the two subgroups: In the subgroup with the AA genotype, Δ SCORAD was found to be 12.6 ± 3.7 ; in the subgroup with the TT genotype – 14.4 ± 5.1 ($T=0.84$, $p=0.413$).

Conclusions. Our results demonstrate the effectiveness of the use of topical mupirocin in the treatment of atopic dermatitis as an additional therapy.

Key words: Mupirocin; Atopic Dermatitis; Staphylococcus Aureus; Children.

Background

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin diseases. In AD, the diversity of the normal microflora decreases, so that the number of *S. aureus* prevails and the number of bacteria with antistaphylococcal activity decreases [1,2,3]. Staphylococcus aureus (*S. aureus*) tends to form molecules that have the potential to cause inflammation and contribute to further disruption of immune dysregulation. *S. aureus* is often shed from the skin of AD patients during exacerbations. The prevalence of *S. aureus* colonization of atopic skin is $\geq 70\%$ in patients with active disease compared to 10–20% of healthy carriers in the background population [4,5]. *S. aureus* colonization contributes to the exacerbation of the disease and is directly correlated with the severity of the disease. *S. aureus* may also be a contributing factor in the pathogenesis

of AD, as it contributes to the deterioration of skin barrier function and increases inflammation.

Proteins such as adhesion factor B and fibronectin-binding proteins promote the adhesion of *S. aureus* to the stratum corneum. Staphylococcal protein A can activate pro-inflammatory nuclear factor kappa B (NF- κ B) signalling through direct involvement of tumour necrosis factor receptor 1 (TNFR1) [6,7]. Lipoprotein and lipoteichoic acid induce TSLP in human keratinocytes via Toll-like receptors (TLR) 2 and 6, and phenol-soluble modulins also induce proinflammatory cytokines in human keratinocytes [6,7].

The aim

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of mupirocin 2% cream in the treatment of AD in children as an additional therapy, and the effect of the rs4696480 polymorphism in the TLR2

gene on the effectiveness of the treatment.

Materials and methods

The study included patients with AD (n = 37), aged 1-18 years (7.9±4.9) from the Department of Allergy at Kyiv City Children Clinical Hospital №2. This study was approved by the ethical committee of the O.Bogomolets National Medical University; all patients/parents of the children gave an informed consent to participate.

The diagnosis of AD was established according to the criteria of Hanifin & Rajka, by the patient's history. Clinical parameters of patients included age,

gender, age of onset and severity of eczema, total IgE. The severity of AD was assessed using SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index.

The inclusion criteria were the duration of AD for more than 1 year; degree of severity on the SCORAD scales of 10-60 points, positive *S. aureus* culture from skin. Exclusion criteria were as follows: Treatment with systemic corticosteroids within the past 4 weeks, treatment with topical or systemic antibacterial drugs of any other dermatological condition within the past 4 weeks, severe systemic disease, or malignancy. Table 1 presents demographic, clinical and serological data.

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients at the beginning of the study

Parameters	Group A	Group B
Patients, n	19	18
Age, years, Me [QI;QIII]	8 [5;13]	6 [3;9]
Boys\GIRLS	10/9	10/9
AD duration, years, Me [QI;QIII]	7 [4;12]	5,5 [3;8]
SCORAD	55 [30;60]	56,5 [30;64]
CDLQI	10 [6;13]	11,5 [8;13]
Total IgE, IU\ml	312 [67;832]	211 [56;306]

SCORAD – SCORing for Atopic Dermatitis, CDLQI – children's dermatology life quality index.

Patients were randomized into two groups: a group receiving mupirocin 2% cream (group A) and a control group (group B). Group A patients were treated with mupirocin 2% cream (1 g of cream contains 20 mg of mupirocin) on the affected skin areas 2 times a day and the necessary symptomatic agents. Children of the control group received only symptomatic therapy. The treatment period was 10 days. The SCORAD score and CDLQI (children's dermatology life quality index) questionnaire score was recorded before and after the treatment, side effects were recorded during the study.

Skin culture

Skin swabs were taken by wiping the skin with a sterile cotton swab for 30 seconds on the flexural (antecubital fossa) surface of the hand in the affected area of skin in 37 children with AD before and after the treatment. Blood agar and yolk-salt agar were inoculated from the swab. The plates with the material were incubated in a thermostat at 37 ° C for 48 hours. For further study, colonies were selected, which, according to the results of bacterioscopy, were formed by Gr + cocci. These colonies were then tested for catalase. Subsequent identification of catalase-positive colonies was performed on a Vitek2compact bacteriological analyser. Subjects were classified as carriers if the cultures were positive, while those with culture found to be negative were classified as non-carriers.

DNA extraction

Buccal epithelium was taken by using buccal brushes, followed by freezing of the samples and their storage at -20°C. DNA for genotyping was extracted from the samples by using NeoPrep 100 DNA (Neogen, Ukraine) according to the manufacturer's protocol. The concentration of total DNA was determined by using a NanoDrop spectrophotometer

ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., USA).

qPCR Genotyping

Amplification reactions were performed by using a 7500 Fast Real-time PCR System ("Applied Biosystems", USA) in a final reaction volume of 20 µl, which contained 2X TaqMan Universal Master Mix ("Thermo Scientific", USA), assay C_27994607_10 and the template DNA. The thermal cycling conditions involved a denaturation step at 95°C for the duration of 20 s, followed by 40 cycles of amplification at 95°C for 3 s and at 60°C for 30 s. Analysis of the data was carried out with 7500 Fast Real-Time PCR Software.

Depending on the severity of AD, patients received symptomatic therapy – topical betamethasone dipropionate cream. Children in group B received treatment only in the form of topical application of an emollient and betamethasone dipropionate cream (1 g of cream contains 0.64 mg of betamethasone dipropionate) on the affected skin areas for 7–14 days.

Statistical analysis

Statistical processing of the obtained data was carried out using the statistical package IBM SPSS Statistics Base (version 22) and the software EZR version 1.32 (graphical interface of the R environment (version 2.13.0)). The difference in the effectiveness of therapy between the two subgroups and the influence of genotype on the effectiveness of therapy was determined using the Student criterion for parametric data (T) and Wilcoxon W-test for nonparametric data (W). The dynamics of indicators in each group before and after treatment were evaluated using the Wilcoxon T-test (T-W). Effectiveness of *S. aureus* eradication was estimated using the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI). Results were considered statistically significant at the level of p < 0.05.

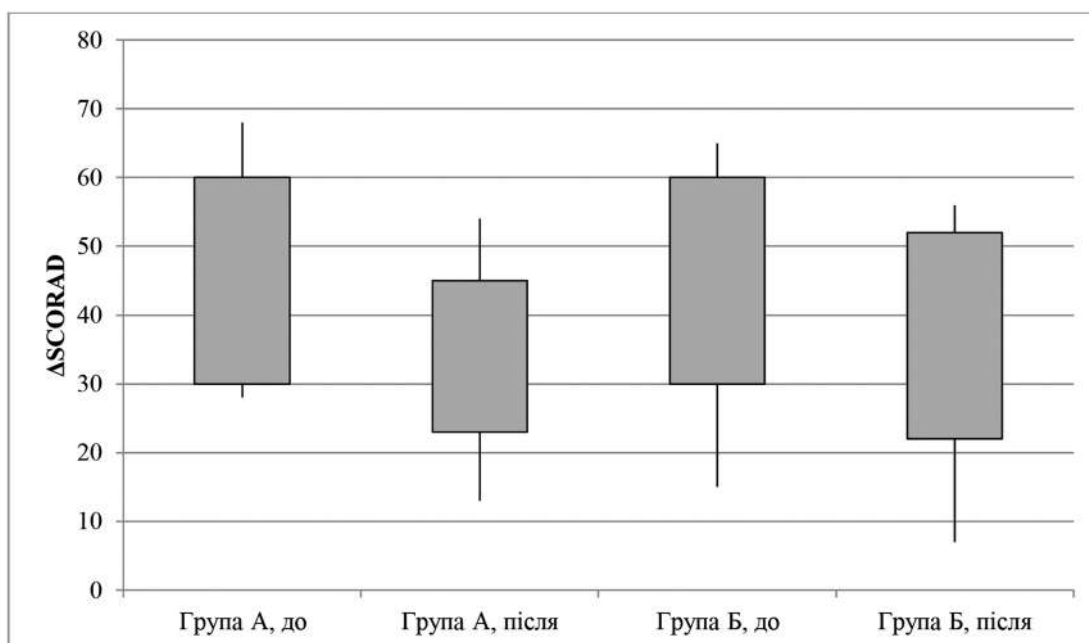
Results and discussion

All participants completed the study. Both groups were compared by age, gender, duration and severity of the AD, and the level of total IgE ($p > 0.05$; table 1).

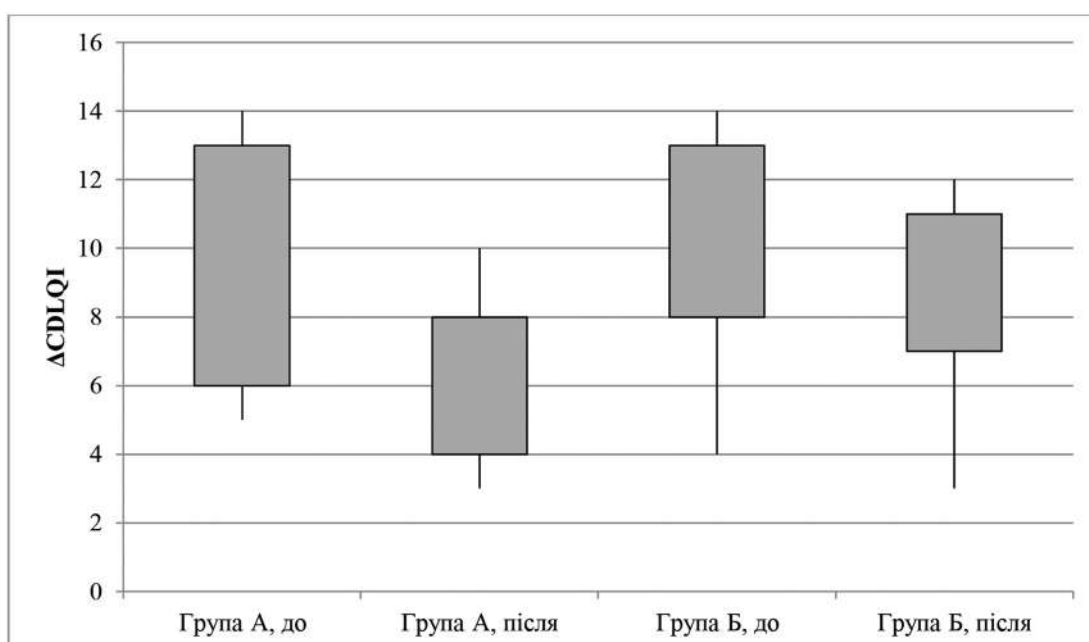
In both groups of children, improvement was observed in 10 days after the treatment ($p < 0.001$). In group A, the improvement in Δ SCORAD was found to be 13.8 (T-W=190.0, $p < 0.001$). In group B, there was also an improvement: Δ SCORAD was 8.5 (T-W=153.0, $p < 0.001$) (Fig. 1). The difference in Δ SCORAD scores between groups A and B was statistically significant (T=2.70, $p = 0.011$). Therefore, children receiving mupirocin 2% cream in addition to therapy had significantly better dynamics of the severity score. The decrease in CDLQI score after treatment was 31.3% in group A (T-W=190.0,

$p < 0.001$), and 18.3% in group B (T-W=171.0, $p < 0.001$). Although group A showed a more significant decrease in score CDLQI, the difference between these two groups was not statistically significant (W=334.0, $p = 0.409$) (Fig. 2).

Patients with AD who had a positive *S. aureus* culture were included in the study. After the treatment, the skin culture showed that in group A, 11 patients (57.9%) were *S. aureus*-negative, and 8 patients still had positive *S. aureus* culture. In group B, only 4 (22.2%) children had a negative culture, and 14 were still positive (77.8 %). Therefore, eradication of *S. aureus* was significant in the treatment group (OR= 5.50, CI 1.32-22.86), $p = 0.02$, although the rather high culture-positive rate after treatment is noteworthy.



**Fig. 1. Dynamics of the SCORAD score in groups A and B
SCORAD – SCORing for Atopic Dermatitis**



**Fig. 2. Dynamics of the CDLQI score in groups A and B
CDLQI – children's dermatology life quality index**

The analysis of the distribution of the rs4696480 polymorphism in TLR2 gene among children in group A showed that 12 children (63.2%) had the AA genotype, 11 (36.8%) had the TT variant, and there were no heterozygotes in this subgroup. We

compared Δ SCORAD depending on the genotype and found no difference in the two subgroups: In the subgroup with the AA genotype, Δ SCORAD was found to be 12.6 ± 3.7 ; in the subgroup with the TT genotype – 14.4 ± 5.1 ($T=0.84$, $p=0.413$) (see Fig. 3).

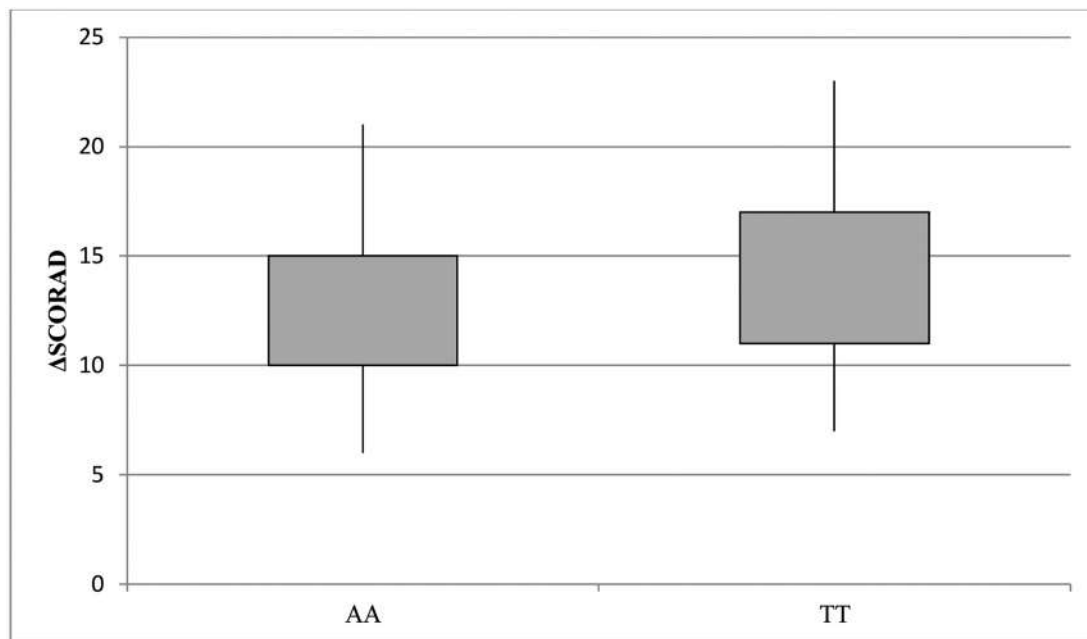


Fig. 3. Δ SCORAD in subgroups of children depending on the rs4696480 polymorphism in TLR2
SCORAD – SCORing for Atopic Dermatitis

No serious systemic side effects or adverse events from treatment were reported during the study.

S. aureus is a major burden for individuals with moderate-to-severe AD and a known inducer of disease exacerbation. Antibacterial drugs, such as mupirocin, can reduce the bacterial antigen load on the skin in AD [8,4]. In this study, we demonstrated the effectiveness of the use of mupirocin in a group of children with AD, who had a positive culture of *S. aureus* on the affected skin. We found a statistically significant difference in the effectiveness of treatment in the group of children, who received additional mupirocin cream, compared to the group of children, who received only standard therapy. Colonization of *S. aureus* also decreased in the treatment group. A study examining the resistance of *S. aureus* to various antibacterial drugs demonstrated sufficient resistance to ampicillin – 58.5%, lincomycin – 37.5% and erythromycin – 31.0%, but not to mupirocin (17.5%) and fusiic acid (15.5%) [9]. Recent studies reveal increased resistance to mupirocin [10]. MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) was more frequently resistant than methicillin-susceptible *S. aureus* to the other antibiotics, including ciprofloxacin [41% (7/17) vs 2.6% (10/384); $p<0.0001$], erythromycin [34% (8/23) vs 22% (114/507); $p=0.17$], clindamycin [26% (6/23) vs 16.9% (85/504); $p=0.39$], and mupirocin [14.3% (3/21) vs 6.7% (31/462); $p=0.18$] [11]. Resistance to mupirocin is likely to be the cause of the insufficiently high eradication rate.

Liu, Y. et al. classified AD patients as *S. aureus*-predominant group and *S. aureus*-non-dominant group and showed that the 2-week treatment with

mupirocin leads to cutaneous microbial diversity normalization in *S. aureus*-predominant group of patients [12]. Yet, the authors noted that, as a result, the decreased cutaneous microbial diversity was observed, while the cutaneous lesions were recovered. Since *Pseudomonas fluorescens* is the source of mupirocin [13], to which other *Pseudomonas* species are resistant [14], mupirocin may relatively or absolutely select for these pathogens. The authors conclude that application of antibiotics in these patients may worsen their cutaneous microbial dysbiosis, and, in case of very young patients, may affect normal immunologic maturation [15].

The role of rs4696480 polymorphism in TLR2 in the development of AD was previously studied by us. We found that the polymorphism rs4696480 contributed to a more severe AD phenotype, the development of food sensitization and sensitization to house dust mites [16], susceptibility to carriage and *S. aureus* infection. Therefore, we hypothesized that the minor genotype may in some way affect the effectiveness of the treatment: The deterioration of signal transmission from the pathogen may also lead to a poor response to therapy. In this research, the patients in group A, to a certain extent, gave the same response to the antibacterial drug, and the response did not depend on the genotype. But it should be noted that the group was quite limited in size.

Conclusions

Our results demonstrate the effectiveness of the use of mupirocin in the treatment of AD as an additional therapy: Patients with AD, who received

mupirocin cream 2% had significantly better dynamics of the SCORAD indicator than children, who received only the traditional therapy.

Prospects for further research

Despite the demonstrated good response to the use of mupirocin, antibacterial therapy has a number of drawbacks: There is still a risk of *S. aureus* autoinfection in AD patients from nasal carriage; the use of antibacterial therapy will continuously

contribute to the development of antibiotic resistance, and may negatively affect the commensal flora of the skin. Given these adverse effects, the search for new interventions for the disrupted microbiome of AD-affected skin is worth continuing.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Sources of funding. This study had no source of funding.

References

1. Volosovets' OP, Bol'bot YuK, Beketova HV, Berezenko VS, Umanets' TR, Rechkina OO, ta in. Alerhichnyi marsh u ditei Ukrainy [Allergic march in children of Ukraine]. *Medychni perspektyvy*. 2021;26(4):181-8. doi: 10.26641/2307-0404.2021.4.248227 (in Ukrainian).
2. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022;71(1):31-9. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.001
3. Fölster-Holst R. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis - correlations and consequences. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(5):571-7. doi: 10.1111/ddg.14709
4. Khadka VD, Key FM, Romo-González C, Martínez-Gayosso A, Campos-Cabrera BL, Gerónimo-Gallegos A, et al. The Skin Microbiome of Patients With Atopic Dermatitis Normalizes Gradually During Treatment. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 10];11:720674. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8498027/> doi: 10.3389/fcimb.2021.720674
5. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687-95. doi: 10.1111/bjd.14566
6. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol*. 2018;26(6):484-97. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008
7. Hwang J, Thompson A, Jaros J, Blackcloud P, Hsiao J, Shi VY. Updated understanding of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: From virulence factors to commensals and clonal complexes. *Exp Dermatol*. 2021;30(10):1532-45. doi: 10.1111/exd.14435
8. Rangel SM, Paller AS. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):641-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.005
9. Błażewicz I, Jaśkiewicz M, Bauer M, Piechowicz L, Nowicki RJ, Kamysz W, et al. Decolonization of *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: a reason for increasing resistance to antibiotics? *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(6):553-60. doi: 10.5114/ada.2017.72461
10. Masiuk H, Wcisłek A, Jursa-Kulesza J. Determination of nasal carriage and skin colonization, antimicrobial susceptibility and genetic relatedness of *Staphylococcus aureus* isolated from patients with atopic dermatitis in Szczecin, Poland. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021[cited 2022 Nov 10];21(1):701. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06382-3> doi: 10.1186/s12879-021-06382-3
11. Del Rosal T, Méndez-Echevarría A, Garcia-Vera C, Escosa-Garcia L, Agud M, Chaves F, et al. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization in Spanish Children. The COSACO Nationwide Surveillance Study. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 11];13:4643-51. Available from: <https://www.dovepress.com/staphylococcus-aureus-nasal-colonization-in-spanish-children-the-cosac-peer-reviewed-fulltext-article-IDR> doi: 10.2147/IDR.S282880.
12. Liu Y, Wang S, Dai W, Liang Y, Shen C, Li Y, et al. Distinct Skin Microbiota Imbalance and Responses to Clinical Treatment in Children With Atopic Dermatitis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 11];10:336. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350538/> doi: 10.3389/fcimb.2020.00336
13. Matthijs S, Vander Wauven C, Cornu B, Ye L, Cornelis P, Thomas CM, et al. Antimicrobial properties of *Pseudomonas* strains producing the antibiotic mupirocin. *Res Microbiol*. 2014;165(8):695-704. doi: 10.1016/j.resmic.2014.09.009
14. Lynch JP 3rd, Zhanel GG, Clark NM. Emergence of Antimicrobial Resistance among *Pseudomonas aeruginosa*: Implications for Therapy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(3):326-45. doi: 10.1055/s-0037-1602583
15. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):461-3. doi: 10.1038/nri.2017.77
16. Mozyrska OV, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Goncharov SV, Kupkina AV, Iemets OV, et al. Single nucleotide polymorphism rs4696480 of TLR2 gene associates with severity of atopic dermatitis in children, but not with IgE sensitization to *Malassezia*. *Wiad Lek*. 2022;75(5 pt 1):1070-6. doi: 10.36740/WLek202205104

РОЛЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

О.В. Мозирська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
(м. Київ, Україна)

Резюме

Вступ. Атопічний дерматит – одне з найпоширеніших хронічних запальних захворювань шкіри. При атопічному дерматиті зменшується різноманітність нормальної мікрофлори, внаслідок чого переважає *S. aureus* і зменшується кількість бактерій з антистафілококовою активністю. Метою даного дослідження було оцінити ефективність крему мупіроцину 2% при лікуванні атопічного дерматиту у дітей як додаткової терапії та вплив поліморфізму rs4696480 гена TLR2 на ефективність лікування.

Матеріали та методи. У дослідження були включені хворі на атопічний дерматит ($n = 37$) віком 1-18 років (7.9 ± 4.9) з алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні №2. Усі включені в дослідження діти з атопічним дерматитом мали позитивний посів на *S. aureus*. Пацієнти були рандомізовані на дві групи: група, яка отримувала мупіроцин 2% крем на уражені ділянки шкіри 2 рази на день 10 днів (група А) і контрольна група (група Б). Діти контрольної групи отримували лише симптоматичну терапію. Оцінка SCORAD та CDLQI (індекс якості життя дітей в дерматології) реєструвалися до і після лікування, побічні ефекти реєструвалися під час дослідження. Шкірні мазки брали до і після лікування. Генотипування TLR2 rs4696480 проводили за допомогою ПЛР у реальному часі.

Дослідження схвалено етичним комітетом НМУ імені О. Богомольця; всі пацієнти/батьки дітей дали інформовану згоду на участь.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакету IBM SPSS Statistics Base (версія 22) та програмного забезпечення EZR версії 1.32 (графічний інтерфейс середовища R (версія 2.13.0)). Різниця в ефективності терапії між двох підгруп та вплив генотипу на ефективність терапії визначали за допомогою критерію Стьюдента для параметричних даних (T) та W-тесту Вілкоксона для непараметричних даних (W). Динаміку показників у кожній групі до та після лікування оцінювали за допомогою T-тесту Вілкоксона (T-W). Ефективність ерадикації *S. aureus* оцінювали за відношенням шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (CI). Результати вважалися статистично значущими на рівні $p < 0,05$.

Результати. В обох групах дітей покращення спостерігалось через 10 днів після лікування. У групі А покращення Δ SCORAD склало 13.8 балів (T-W=190.0, $p < 0.001$). У групі Б також відбулося покращення: Δ SCORAD становило 8.5 балів (T-W=153.0, $p < 0.001$). Різниця в показниках Δ SCORAD між групами А та Б була статистично значущою (T=2.70, $p = 0.011$). Зниження показника CDLQI після лікування становило 31,3% у групі А (T-W=190.0, $p < 0.001$), і 18,3% у групі Б (T-W=171.0, $p < 0.001$). Різниця між цими двома групами не була статистично значущою (W=334.0, $p = 0.409$).

Після лікування шкірний посів показав, що в групі А 57,9% пацієнтів були *S. aureus*-негативними, у групі Б тільки 22,2% дітей мали негативний посів (OR= 5.50, CI 1.3222,86).

Ми порівняли Δ SCORAD залежно від генотипу поліморфізму rs4696480 в гені TLR2 і не виявили відмінностей у двох підгрупах: у підгрупі з генотипом AA Δ SCORAD було 12.6 ± 3.7 балів; у підгрупі з генотипом TT – 14.4 ± 5.1 (T=0.84, $p = 0.413$).

Висновки. Наші результати демонструють ефективність використання топічного мупіроцину в лікуванні атопічного дерматиту як додаткової терапії.

Ключові слова: мупіроцин; атопічний дерматит; *Staphylococcus aureus*; діти.

Contact Information:

О. Мозирська - Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: elenmoz85@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/ABA-2634-2021>

Контактна інформація:

Мозирська О.В. – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

e-mail: elenmoz85@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/ABA-2634-2021>



Received for editorial office on 23/08/2022
Signed for printing on 21/11/2022

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616.379-008.61-053.1
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.12

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВРОДЖЕНОГО
ГІПЕРІНСУЛІНІЗМУ

М.Л.Аряєв¹, Т.В.Волощук¹,
І.В.Кузьменко², Л.О.Виходченко²,
Д.В. Усенко¹

Одеський національний медичний університет¹;
Одеська обласна дитяча клінічна лікарня²
(м. Одеса, Україна)

Резюме

Вступ. Вроджений гіперінсулінізм (ВГІ) – спадкове захворювання, що характеризується неадекватною гіперсекрецією інсуліну бета-клітинами підшлункової залози і призводить до розвитку гіпоглікемії. Частота розповсюдження ВГІ в Європейських країнах складає в середньому 1:30000 – 1:50000 живих новонароджених. Незважаючи на незначну розповсюдженість, ВГІ є однією з основних причин персистуючих гіпоглікемії у дітей першого року життя.

Мета роботи – на власному клінічному досвіді спостереження та лікування дитини з вродженим ГІ продемонструвати сучасний стан даної проблеми в умовах обмеженого досвіду роботи з подібними рідкісними патологіями у дітей.

Матеріал та методи дослідження. В основу дослідження покладено аналіз обстеження та лікування дитини з діагнозом ВГІ. Комплекс діагностичних заходів включав: клініко-лабораторні дослідження, ультразвукові дослідження, магнітно-резонансну томографію, молекулярно-генетичні дослідження.

Результати дослідження. Враховуючи наявність підвищеного рівня інсуліну у крові (рівень інсуліну в крові >2,0 мкМО/мл) на тлі гіпоглікемії (глюкоза в крові < 3,0 ммоль/л) у дитини виставлений діагноз вроджений ГІ. Були виключені: недостатність кори надниркових залоз, захворювання щитовидної залози, пангіпопітуїтаризм, спадкові хвороби обміну речовин. Консервативне лікування глюкозою у дитини з ВГІ не показало бажаних результатів. У якості додаткового обстеження проведено молекулярно-генетичне дослідження генів і виявлена гетерозиготна мутація гена *ABCC8*, що свідчить про фокальну форму ВГІ. Єдиним дієвим методом лікування даної патології є часткова резекція підшлункової залози з видаленням патологічного локусу. Дитина прооперована в Данській дитячій клініці, проведена енуклеація вогнища ураження в підшлунковій залозі, виявленого методом позиційно-емісійної (ПЕТ) та комп'ютерної (КТ) томографії.

Висновки. 1. У разі виявлення у дитини гіпоглікемії необхідна своєчасна діагностика захворювання, що дозволяє знизити ризики розвитку неврологічних ускладнень вродженого ГІ. 2. Консервативне лікування фокальної форми ВГІ у дітей не дає вагомих результатів щодо попередження гіпоксичного ураження головного мозку. 3. Патогенетичним методом лікування фокальної форми ВГІ є часткова панкреатектомія.

Ключові слова: вроджений гіперінсулінізм; гіпоглікемія; діти.

Вступ

Вроджений гіперінсулінізм (ВГІ) – це спадкове захворювання, що характеризується неадекватною гіперсекрецією інсуліну бета-клітинами підшлункової залози і призводить до розвитку гіпоглікемії [1,3]. ВГІ є рідкісним захворюванням. Частота ВГІ в Європейських країнах складає в середньому 1:30000 – 1:50000 живих новонароджених. Не дивлячись на незначну розповсюдженість, ВГІ є одним з основних причин персистуючих гіпоглікемії у дітей першого року життя. Найчастіше причиною ВГІ є патогенні мутації. У теперішній час в літературі описано 14 генів, мутації яких можуть призводити до розвитку ВГІ. Крім цього, існують синдромальні патології, у симптомокомплекс яких може входити гіперінсулінемічні гіпоглікемії. Окрему групу складають транзиторні гіперінсулінемічні гіпоглікемії новонароджених, що розвиваються як ускладнення перинатального періоду або як наслідок затримки внутрішньоутробного розвитку. Наявність тієї чи іншої генетичної мутації визначає унікальний шлях розвитку ВГІ [5,7].

ВГІ є гетерогенним захворюванням з погляду клінічного перебігу та різноманітності морфологічних форм [8,10]. Як правило, ВГІ маніфестує в перші дні або тижні життя і проявляється важкими персистуючими гіпоглікеміями, для усунення яких потрібно внутрішньовенна інфузія глюкози у край високих дозах. Однак, зустрічаються і більш легкі форми з дебютом до трирічного віку та неважким перебігом. Як правило, при ВГІ гіпоглікемії спостерігаються натще, хоча при деяких формах гіперсекреція інсуліну може бути індукована їжею. Новонароджені з ВГІ часто народжуються великими для свого гестаційного віку та при відсутності адекватної терапії набирають багато ваги [6,11].

Своєчасна діагностика захворювання дозволяє знизити ризик розвитку неврологічних ускладнень вродженого ГІ. Основним критерієм постановки діагнозу ВГІ є наявність підвищеного рівня інсуліну (інсулін у крові більше 2,0 мкМО/мл), гіпоглікемії (глюкоза в крові менше 3,0 ммоль/л). Кетонові тіла крові (3-гідроксибутират) менше 1,0 ммоль/л та відсутні у сечі [4,9]. Частими труд-

нощами у постановці діагнозу є неспецифічність клінічної картини гіпоглікемії, первинне встановлення діагнозу епілепсії на тлі судом без контролю глікемії, а також необхідність оцінки рівня інсуліну виключно на тлі гіпоглікемії та без урахування референтних значень лабораторії. Основне завдання лікування ВГІ полягає у досягненні стійкої еуглікемії на тлі нормального режиму харчування [2].

Мета роботи – на власному клінічному досвіді спостереження та лікування дитини з вродженим гіперінсулінізмом продемонструвати сучасний стан даної проблеми в умовах обмеженого досвіду роботи з подібними рідкісними патологіями у дітей.

Матеріал та методи дослідження

В основу дослідження покладено аналіз обстеження та лікування дитини з діагнозом ВГІ на базі педіатричного відділення Комунального некомерційного підприємства «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Одеса, Україна).

Комплекс діагностичних заходів включав:

1. Клініко-лабораторні дослідження (добове моніторування рівня глюкози крові натще та кожні 2-3 години, визначення рівня інсуліну на фоні гіпоглікемії, електролітів, С-пептиду, соматотропного гормону, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, кетонів тіла сечі).

2. Ультразвукові дослідження (нейросонографія, електrokардіографія, ехокардіографія, ехоенцефалографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини).

3. Магнітно-резонансна томографія структур головного мозку.

4. Молекулярно-генетичне дослідження.

Клінічний випадок

Дитина П. народилась від III вагітності, II пологів. I вагітність закінчилась фізіологічними пологами, друга - позаматкова вагітність. На 5-му місяці теперішньої вагітності жінка перехворіла на COVID-19 у легкій формі, пологи відбулися в термін 37 тижнів вагітності без особливостей. Хлопчик народився з масою 3000 г. Оцінка за шкалою Апгар 8/9 балів. На другу добу життя рівень глюкози складав 1,7 ммоль/л, що було розцінено як ознака періоду адаптації. Стан дитини був стабільним, тому хлопчика було виписано з пологового будинку на 3 добу життя. Перші клінічні ознаки захворювання з'явилися у віці 3 місяців, коли була відмічена млявість, тремор і ністагм. Дитина була госпіталізована до педіатричного відділення Комунального некомерційного підприємства «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» для обстеження і лікування. При поступленні до стаціонару стан дитини був середнього ступеня тяжкості. Дитина активна, рухлива, з підвищеним апетитом, є прогресуюче збільшення маси тіла – у 3,5 місяці дитина мала вагу 6900 г. При поступленні в стаціонар рівень глюкози крові становив 1,8-2,1 ммоль/л. Внутрішньовенна інфузія розчину глюкози 10% з розрахунку 8 мг/кг/добу не дала бажаного результату – через 30 хвилин після інфузії рівень глюкози склав 2,2 ммоль/л.

Враховуючи наявність підвищеного рівня інсуліну -17,6 мкМОд/мл, 8,4 мкМОд/мл на тлі гіпо-

кетонічної (кетонів тіла сечі не виявлені), стійкої до лікування розчинами глюкози гіпоглікемії (глюкоза в крові менше 3,0 ммоль/л), був виставлений діагноз вродженого гіперінсулінізму.

З метою диференціальної діагностики були виконані наступні обстеження:

- Для виключення спадкових хвороб обміну речовин (дефіцит дегідрогеназ жирних кислот, хвороба кленового листа та ін.) визначали рівень жирних кислот, аміаку, лактату, рН крові, кислотно-лужного стану (КЛС) крові, проведено тонкошарову хроматографію амінокислот. Показники були в межах вікових норм.

- Для виключення недостатності кори надниркових залоз визначали рівень кортизолу та 17-ОН прогестерону. Показники не перевищували вікову норму.

- Для виключення захворювань щитовидної залози визначали рівень ТТГ, Т4. Змін рівня показників не було.

- Для виключення пангіпопітуїтаризму проведено МРТ зони турецького сідла. Патології не виявлено.

- Зважаючи на наявність неврологічної симптоматики, виконано МРТ структур головного мозку. Патології не виявлено.

Після клініко-лабораторного підтвердження ВГІ та виключення варіантів транзиторних і синдромальних форм гіперінсулінізму дитині та його батькам було проведено молекулярно-генетичне дослідження генів і виявлено гетерозиготну мутацію АВСС8, успадковану від батька (батько не хворіє), що підтверджує генетичний діагноз ВГІ та свідчить про фокальну форму захворювання.

Заключний діагноз: Вроджений гіперінсулінізм, фокальна форма.

У якості терапії, після отримання інформованої згоди батьків, дитині був призначений інсулінозатитичний препарат Проглікем в дозі 5 мг/кг/добу перорально. Після досягнення стійкої еуглікемії (3,5-4 ммоль/л) дитина була виписана додому.

Враховуючи можливий розвиток формування резистентності до проглікему, з необхідністю підвищення дози і виникненням побічних ефектів, єдиним дієвим методом лікування фокальної форми ВГІ є часткова резекція підшлункової залози з видаленням патологічного локусу. Для оперативного лікування дитина була направлена для госпіталізації в Данію, у дитячу клініку з Центром вродженого гіперінсулінізму. При проведенні ПЕТ/КТ з ДОФА виявлений великий вогнищевий процес розміром 7 мм у кільці підшлункової залози. Інтраопераційно енуклеювано локус ураження без ушкодження жовчних протоків та протоків підшлункової залози. Післяопераційний моніторинг 8-годинного голодування пацієнта не виявив зниження рівня глюкози крові. Наприкінці голодування рівень глюкози крові – 3,5 ммоль/л, інсуліну крові – 1,4 мкМОд/мл. Дитина виписана без медикаментозного лікування в задовільному соматичному та неврологічному стані.

Висновки

1. У разі виявлення у дитини гіпоглікемії необхідна своєчасна діагностика захворювання, що дозволяє знизити ризики розвитку неврологічних ускладнень ВГІ.

2. Консервативне лікування фокальної форми ВГІ у дітей не дає вагомих результатів щодо попе-

редження гіпоксичного ураження головного мозку.

3. Єдиним адекватним методом лікування фокальної форми ВГІ є часткова панкреатектомія.

Перспективи подальших досліджень

ВГІ у дітей – складний діагноз, найчастішою причиною якого є патогенні мутації. Перед неонатологами, педіатрами, дитячими ендокринологами та дитячими хірургами постає завдання

детального вивчення кожного клінічного випадку стійкої гіпоглікемії, аналізу отриманих результатів та розробки адекватної тактики надання допомоги та лікування таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерело фінансування: стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Література

1. Adzick NS, De Leon DD, States LJ, Lord K, Bhatti TR, Becker SA, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg.* 2019;54(1):27-32. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.030
2. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med.* 2019;36(1):9-21. doi: 10.1111/dme.13823
3. De Leon DD, Stanley CA. Congenital Hypoglycemia Disorders: New Aspects of Etiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes: Highlights of the Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia April 2016. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(1):3-9. doi: 10.1111/pedi.12453
4. Ferrara CT, Boodhansingh KE, Paradies E, Fiermonte G, Steinkrauss LJ, Topor LS, et al. Novel Hypoglycemia Phenotype in Congenital Hyperinsulinism Due to Dominant Mutations of Uncoupling Protein 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):942-9. doi: 10.1210/jc.2016-3164
5. Flanagan SE, Vairo F, Johnson MB, Caswell R, Laver TW, Lango Allen H, et al. A CACNA1D mutation in a patient with persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(4):320-3. doi: 10.1111/pedi.12512
6. Giri D, Vignola ML, Gualtieri A, Scagliotti V, McNamara P, Peak M, et al. Novel FOXA2 mutation causes Hyperinsulinism, Hypopituitarism with Craniofacial and Endoderm-derived organ abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2017;26(22):4315-26. doi: 10.1093/hmg/ddx318
7. Nakamura Y, Takagi M, Yoshihashi H, Miura M, Narumi S, Hasegawa T, et al. A case with neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: It is a characteristic complication of Sotos syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(5):1171-4. doi:10.1002/ajmg.a.36996
8. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-45. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057
9. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS. Development of Pulmonary Hypertension During Treatment with Diazoxide: A Case Series and Literature Review. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(6):1247-50. doi: 10.1007/s00246-017-1652-3
10. Tung JY, Boodhansingh K, Stanley CA, De León DD. Clinical heterogeneity of hyperinsulinism due to HNF1A and HNF4A mutations. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(5):910-6. doi: 10.1111/pedi.12655
11. Vajravelu ME, De León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(4):568-75. doi: 10.1097/MOP.0000000000000645

CLINICAL CASE OF CONGENITAL HYPERINSULINISM

M.L. Aryayev¹, T.V. Voloshchuk¹, I.V. Kuzmenko², L.O. Vyhodchenko², D.V. Usenko¹

Odesa national medical university¹; Odesa regional children clinical hospital²
(Odesa, Ukraine)

Summary

Introduction. Congenital hyperinsulinism (HI) is a hereditary disease characterized by inadequate insulin hypersecretion by pancreatic beta-cells and leading to hypoglycemia. The prevalence of HI in European countries is on average 1:30,000 - 1:50,000 live births. Despite its low prevalence, HI is one of the main causes of persistent hypoglycemia in children of the first year of life.

The aim of the study is to demonstrate the current clinical experience of observation and treatment of a child with HI in the conditions of limited experience of work with similar rare pathologies in children.

Material and methods of research. The study is based on the analysis of examination and treatment of a child diagnosed with HI. The set of diagnostic measures included: clinical and laboratory studies, ultrasound, magnetic resonance imaging, molecular genetic studies.

Results of the research. Seeing the presence of elevated insulin levels (blood insulin more than 2.0 μ IU / ml) on the background of hypoglycemia (blood glucose less than 3.0 mmol / l), the child was diagnosed with congenital hyperinsulinism.

Considering the possible etiological and pathogenic factors of HI in children, hereditary metabolic diseases (deficiency of fatty acid dehydrogenase, maple leaf disease, etc.), adrenal insufficiency, thyroid disease, panhypopituitarism were excluded.

Conservative glucose treatment in a child with HI did not show the desired results. Additional examination included a molecular genetic study of genes and a heterozygous mutation of the ABCC8 gene was detected, which indicates a focal form of HI.

The only effective method of treatment of this pathology is partial resection of the pancreas with removal of the pathological locus. The child was operated at the Danish Children's Clinic, where enucleation of the lesion in the pancreas was performed, which was detected by position-emission (PET) and computed tomography (CT).

Conclusions. 1. In case of detection of hypoglycemia in a child, timely diagnosis of the disease is necessary, which reduces the risk of neurological complications of HI. 2. Conservative treatment of focal forms of HI in children does not give significant results and is not appropriate. 3. Partial pancreatectomy is a pathogenic method of treatment of focal form of HI.

Key words: Congenital Hyperinsulinism; Hypoglycemia; Children.

Контактна інформація:

Аряєв Микола Леонідович - чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м.Одеса, Україна)

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAAA-2739-2020>

Scopus Author ID: 6508021037

Волощук Тетяна Володимирівна – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м.Одеса, Україна)

e-mail: md.tetiana.voloshchuk@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9946-3042>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-3892-2022>

Scopus Author ID: 57513473100

Кузьменко Ірина Володимирівна – к.мед.н., медичний директор КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР (м. Одеса, Україна)

e-mail: kuzmenko.i196@gmail.com

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1698-2022>

Виходченко Лариса Олександрівна – завідувачка відділенням медичної фізичної реабілітаційної допомоги КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР (м. Одеса, Україна).

e-mail: l.vykhodchenko@gmail.com

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1747-2022>

Усенко Дар'я Вячеславівна – доктор філософії, асистент кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м.Одеса, Україна).

e-mail: dariav.usenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4143-2099>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABD-4041-2021>

Contact Information:

Mykola Aryayev - Corresponding Member of NAMS of Ukraine, DSc, Professor, Head of department of pediatrics № 1, Odessa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAAA-2739-2020>

Scopus Author ID: 6508021037

Tetiana Voloshchuk – PhD, Assistant of Department of Pediatrics №1, Odessa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9946-3042>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAAA-2739-2020>

Scopus Author ID: 6508021037

Iryna Kuzmenko – PhD, medical director, CNE, «Odesa Regional Children's Clinical Hospital» ORC (Odesa, Ukraine).

e-mail: kuzmenko.i196@gmail.com

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1698-2022>

Larysa Vykhodchenko - head of medical physical rehabilitation department, CNE, «Odesa Regional Children's Clinical Hospital» ORC (Odesa, Ukraine).

e-mail: l.vykhodchenko@gmail.com

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1747-2022>

Daria Usenko - PhD, Assistant of Department of Pediatrics №1, Odessa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: dariav.usenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4143-2099>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABD-4041-2021>



Надійшло до редакції 11.09.2022 р.
Підписано до друку 20.11.2022 р.

NEWS / НОВИНИ

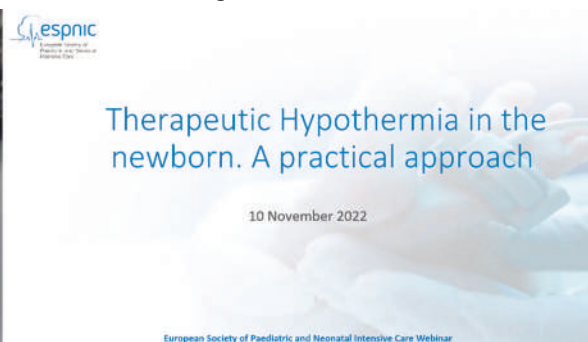
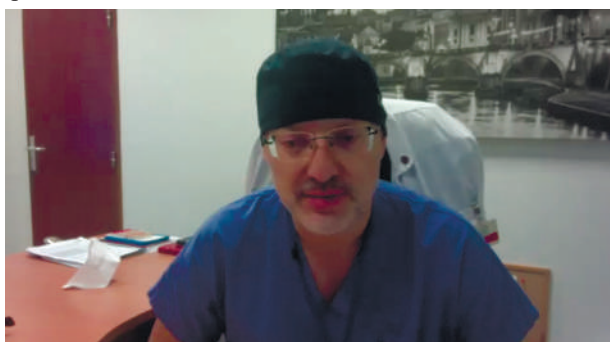
EUROPEAN SOCIETY OF PEDIATRIC AND NEONATAL INTENSIVE CARE (ESPNIC).
ONLINE - СЕМІНАР "ЛІКУВАЛЬНА ГІПОТЕРМІЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ.
ПРАКТИЧНИЙ ПІДХІД"
10 листопада 2022 року

Незважаючи на військовий час, продовжується безперервне надання медичної допомоги новонародженим у родопомічних та лікувальних закладах України. Підвищення кваліфікації лікарів-неонатологів та дитячих анестезіологів, медичних сестер є запорукою якості та ефективності неонатологічної допомоги.

10 листопада 2022 року проведено онлайн-семінар на тему: «Лікувальна гіпотермія у новонароджених. Практичний підхід» (Therapeutic Hypothermia in the newborn. A practical approach) для українських лікарів-неонатологів, дитячих анестезіологів та дитячих медичних сестер.

Ініціаторами даного освітнього семінару виступили організатори Європейської спілки педіатричної та неонатальної інтенсивної терапії (European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care, ESPNIC, <https://www.espic.eu/>) спільно із співробітниками кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ (д.мед.н., професор Юлія ГОДОВАНЕЦЬ та д.мед.н., доцент Анастасія БАБІНЦЕВА). Онлайн-семінар проведено за підтримки NZ TECHNO Ltd. (Ukraine, Kyiv).

З привітальним словом виступив медичний президент ESPNIC, завідувач відділення педіатричної та неонатальної інтенсивної терапії у лікарні ім. А. Беклере, Університет Париж-Сакле (м. Париж, Франція), професор Даніеле де Люка (Prof. Daniele de Luca). Він наголосив на всебічній підтримці українських лікарів, медичних сестер та вчених від європейської професійної спільноти. Зокрема, ESPNIC започаткована ініціатива «Act 4 Ukraine» з наданням українським спеціалістам можливості безкоштовної реєстрації у спілці та вільного доступу до навчальних матеріалів на сайті. На сторінці ESPNIC опубліковане відео звернення та спільна заява ESPNIC та Union of European Neonatal and Perinatal Society (UENPS), European Society for Paediatric Research (ESPR), European Association of Perinatal Medicine (EAPM), European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA), European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI), Global Alliance for Newborn Care (GLANCE) щодо підтримки медичних спеціалістів та дітей, батьків та вагітних жінок як в Україні, так і за її межами.



медичний президент ESPNIC, завідувач відділення педіатричної та неонатальної інтенсивної терапії у лікарні ім. А. Беклере, Університет Париж-Сакле (м. Париж, Франція), професор Даніеле де Люка (Prof. Daniele de Luca)

Під час онлайн-семінару були представлені доповіді:

1. Охолодження при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії. Доповідач – професор Мануель Санчес-Луна (Manuel Sánchez-Luna), голова секції неонатальної інтенсивної терапії ESPNIC, завідувач відділенням неонатології університетської клініки Грегоріо Мараньйон (м. Мадрид, Іспанія), голова Іспанської спілки неонатологів.
2. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Доповідач – Ана Родрігез Санчес де ла Бланка (Ana Rodríguez Sánchez de la Blanca), лікар-неонатолог відділення неонатології університетської клініки Грегоріо Мараньйон (м. Мадрид, Іспанія).
3. Терапевтична гіпотермія новонароджених. Практичне керівництво для медсестер. Доповідач – Ізабелла Анджеївська (Izabela Andrzejewska), заступник голови секції неонатальної інтенсивної терапії ESPNIC, медична сестра та менеджер неонатального відділення лікарні Челсі та Вестмінстера (м. Вестмінстер, Велика Британія).



д.мед.н., доцент Анастасія Бабінцева
(м. Чернівці, Україна)



професор Мануель Санчес-Луна (Manuel Sánchez-Luna)
(м. Мадрид, Іспанія)



Ана Родрігез Санчес де ла Бланка
(Ana Rodríguez Sánchez de la Blanca) (м. Мадрид, Іспанія)



Ізабелла Анджієвська (Izabela Andrzejewska)
(м. Вестмінстер, Велика Британія)

Наприкінці семінару проведена сесія «Питання-відповіді».

В онлайн-семінарі прийняло участь більше 150 українських спеціалістів.

Доступ до відеозапису онлайн-семінару на сайті ESPNIC <https://edu.espniceu/mod/page/view.php?id=1362>

Для отримання інформації щодо програми подальших онлайн-семінарів для лікарів України усі бажаючі мають змогу зареєструватися як члени European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) безкоштовно <https://www.espniceu/>

Інформацію підготувала
д.мед.н., професор
Юлія ГОДОВАНЕЦЬ

СЕМІНАР З ПЕДІАТРИЧНОЇ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ (м.Зальцбург, Австрія) 6-12 листопада



Доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ, д.мед.н., доцент Анастасія БАБІНЦЕВА прийняла участь у семінарі «Pediatric Palliative Care», який проходив з 6 по 12 листопада у м. Зальцбург, Австрія.

Семінар організований Відкритим медичним інститутом (Open Medical Institute, OMI) – міжнародною ініціативою для медичних професіоналів, яка за допомогою освіти та досліджень сприяє покращенню охорони здоров'я в глобальному масштабі. Програма була заснована в 1993 році Американським австрійським фондом (American Austrian Foundation, AAF) у тісній співпраці з Weill Cornell Medical College та Open Society Foundations (OSF).

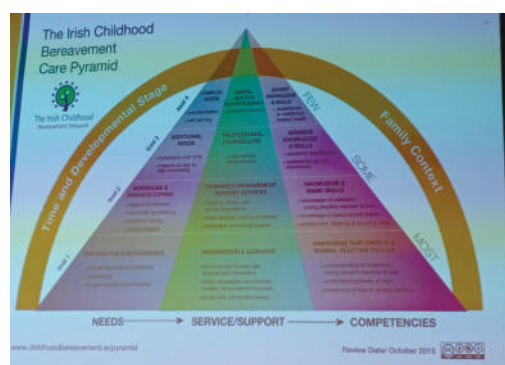


Паліативна допомога – це підхід, який завдяки попередженню та полегшенню страждань за допомогою раннього виявлення, бездоганної оцінки та лікування фізичного, психосоціального та духовного болю, покращує якість життя пацієнтів та їхніх сімей, які стикаються з проблемами, пов'язаними з загрозливими для життя хворобами. Впровадження паліативної допомоги у педіатричну практику все ще є недостатньою, а поширення знань цього напрямку є актуальним як ніколи!

Семінар «Pediatric Palliative Care» було створено під керівництвом доктора Стефана Дж. Фрідріхсдорфа – професора педіатрії та керівника відділу педіатричної, паліативної та інтегративної медицини в дитячих лікарнях м. Сан-Франциско та м. Окленд, а також засновника EPEC-Pediatrics. «Освіта з паліативної педіатрії та педіатрії наприкінці життя» (EPEC-Pediatrics) є найповнішою навчальною програмою з педіатричної паліативної допомоги та проектом з поширення освіти в усьому світі. Програма фінансується Національним інститутом здоров'я (NIH) і Національним інститутом раку (NCI), ця навчальна програма була розроблена для задоволення потреб важкохворих дітей, їхніх сімей, педіатричних гематологів/онкологів та інших педіатричних лікарів.

Доктор Джоан Вулф, віце-президент факультету з розвитку в Інституті раку Dana-Farber, професор пе-

діатрії Гарвардської медичної школи та співрозробник проекту EPEC-Pediatrics, виконувала обов'язки співдиректора курсу. До складу високо професійних викладачів увійшли також доктор Джастін Н. Бейкер – дитячий онколог, лікар паліативної допомоги, клінічний дослідник зі звітів пацієнтів і клінічний дослідник з лікування наприкінці життя в дитячій дослідницькій лікарні м. Сент-Джуд (США); доктор Ханс-Ульріх Бендер – педіатр та педіатричний спеціаліст з паліативної допомоги в Бернській університетській лікарні (Швейцарія); доктор Джо Ель-Хурі – лікар з паліативної допомоги в Centre Hospitalier Public d'Hauteville у Франції та в Balsam – Ліванському центрі паліативної допомоги в Бейруті; доктор Діана Макінтош – дитячий онколог-консультант Королівської дитячої лікарні в Шотландії; соціальний працівник Стейсі С. Ремке.



31 стипендіат з 21 країни світу прийняли участь у семінарі. Чудові високо професійні лекції та різноманітні семінари-практикуми надали стипендіатам можливість зібрати нову інформацію про те, як керувати гострим та хронічним болем у паліативних педіатричних хворих, як піклуватися про себе, як справлятися зі стійким стресом, готуючись до неминучої смерті, як спілкуватися в складних ситуаціях тощо. Анастасія БАБІНЦЕВА представила клінічний випадок з власної практики «EPIDERMOLYSIS BULLOSA: CLINICAL OBSERVATION AND PRACTICAL ASPECTS OF TREATMENT».



Отримані нові знання, практичні викладацькі та лікарські навички будуть впроваджені у процес викладання курсу з педіатричної паліативної допомоги у системі післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку для лікарів-неонатологів, дитячих анестезіологів, педіатрів, сімейної медицини на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ.

Інформацію підготувала д.мед.н., доцент Анастасія БАБІНЦЕВА

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2022 рік**

Розділи журналу:

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
 - Неонатологія;
 - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
 - Неонатальна хірургія;
 - Перинатальна медицина;
 - Педіатрія;
 - Медична генетика;
 - Клінічна фармакологія;
 - Фізіологія і патофізіологія;
 - Морфологія і патоморфологія;
 - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- Рукопис статті та реферату статті в роздрукованому вигляді.
- Електронний варіант статті та реферату статті.
- Відомості про автора (співавторів) статті (українською та англійською мовами).
 - Прізвище, Ім'я, По-батькові
 - наукова ступінь, вчене звання
 - місце роботи, посада
 - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail
 - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID <http://orcid.org/>
 - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (за наявності)
 - електронне фото автора/авторів статті.
- Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою.
 - Висновок з біоетичної експертизи;
 - Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
 - Декларація про відсутність плагіату.
 - Два екземпляри Договору на передачу невиключного майнового права на використання наукового твору, підписані автором (співавторами).

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийнятну назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля

– по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

Важливо! Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СІ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://themecraft.net/www/sourceaid.com>

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змі-

ное попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англійськомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі; - пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовки та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

Листування з питань видавничої діяльності:

Контактна адреса:

Проф. Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон: +38 (050) 6189959

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

Міжнародні правила цитування та посилання в наукових роботах

ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

Сфера застосування – медицина та фізичні науки

Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

Парафраз. Не береться в лапки.

Цитата всередині рядка. Береться в лапки.

Блокова цитата (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).

Подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

1) **порядковий номер у круглих дужках: (1);**

2) **порядковий номер у квадратних дужках: [1];**

3) **порядковий надрядковий цифровий індекс: ¹.**

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс¹

Наприклад:

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.²

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньо текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".^{1(c23)}

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

Наприклад:

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies ^{1,5-7} have suggested that...

Упорядкування списку використаних джерел

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначати скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англомовні: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals²¹](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup)
- україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf¹](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf<sup>1</sup)

	СХЕМА	ПРИКЛАД
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ільченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33. Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 p. ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З НЕСКІНЧЕННОЮ ПІСЛЯДІЄЮ [ДИСЕРТАЦІЯ]. ЧЕРНІВЦІ: ЧЕРНІВ. НАЦ. УН-Т; 2014. 68 с. SHVACHKA MT. VLASTYVISTI ROZVIAZKIV SKHOLASTYCHNYKH DYFERENTSIALNO-FUNKTSIONALNYKH RIVNIAN Z NESKINCHENOIU PISLIADIIEIU [DYSERTATSIIA]. CHERNIVTSI: CHERNIV. NATS. UN-T; 2014. 68 s.
Автореферат чи дисертація (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал. або Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД. або Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.	Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проєктів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nouu.org.ua/article/view/37210 Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/
електронний ресурс (веб-сайт)	Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.uran.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376 Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsky botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnogenykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

Автор-укладач: Марія Федорець

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
2022**

Chapters of the journal:

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
- Results of theses and scientific-research works:
 - Neonatology
 - Resuscitation and intensive care of newborns
 - Neonatal surgery
 - Perinatal medicine
 - Pediatrics
 - Medical genetics
 - Clinical pharmacology
 - Physiology and pathophysiology
 - Pathomorphology
 - Ethics, deontology, perinatal psychology
- Clinical lectures
- Review articles
- News of evidence-based medicine=
Discussion club
- Practical cases
- Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
- News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
- Postgraduate education of physicians
- Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

The article is supplied with:

- The manuscript of the article and the abstract of the article in printed form.
 - Electronic version of the article and abstract of the article.
 - Information about the author (co-authors) of the article (in Ukrainian and English).
 - Full Name
 - academic degree, academic rank
 - place of work, position
 - contact details: postal address, contact phone number, e-mail
 - provides an identifier for individuals to use with their name as they engage in research, scholarship, and innovation activities ORCID <http://orcid.org/>
 - author's identifier Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - author's identifier Author ID (Scopus) if available
 - electronic photo of the author / authors of the article.
 - Official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed.
 - Conclusion on bioethical expertise.
 - Declaration of absence / presence of a conflict of interest.
 - Declaration on the absence of plagiarism.
 - Two copies of the Agreement for the transfer of a non-exclusive property right to use a scientific work, signed by the author (co-authors).
- Forms for filling in the PDF format are available on the official web-site of the journal (<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>)

Structure of the article

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.

This block should be presented in Ukrainian and English. Authors' names should correspond to their previous publications or according to BGN system (Board of Geographic Names) <http://www.slovnkyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval - 1,5; margins - 2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:

when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted

to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Hodovanets Yuliya, MD, Professor

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Bukovinian State Medical University

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Contact phone: +38 (050) 6189959

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.

Коректор літературного тексту – Стахова Т.С.
Редагування бібліографічних посилань – Торак Т.О.
Редагування англійського тексту – Джус І.В.
Дизайн – Вашуленко Н.П.
Комп'ютерна верстка – Вашуленко Н.П.

Усі статті рецензовані.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників

Підписано до друку 20.09.2022 р.
Формат 64X90/9.
Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.
Друк офсетний. Ум-друк. арк. 17.0 Тираж 500 пр.
Вартість журналу 55 грн.

Віддруковано: ТОВ "ПРИНТ МЕДІА".
03142, м. Київ, вул. Академіка Кржижановського, 4
тел.: (044) 456-19-82
факс.: (044) 456-19-86

Видавництво «КЖД «Софія» Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.