



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, 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)

Горбатьок 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)

Давиденко І.С. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Патологічна анатомія", дійсний член Міжнародної Академії Патології (м.Чернівці, 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)

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

Патологія – Ткачук С.С., д.мед.н., професор (м.Чернівці, 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)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Riga O.O. (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)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микієв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Рибальченко В.Ф. (м. Київ, Україна)
Руденко Є.О. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)

Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Хамраєв А.Ж. (м. Ташкент, Республіка Узбекистан)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Абраман Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
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)
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Пригорова 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)
Безрук В.В. (м. Чернівці, Україна)
Борисова Т.П. (м. Дніпро, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Бокобасєва 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)
Ковтюк Н.І. (м. Чернівці, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Нечитайло Д.Ю. (м. Чернівці, 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)

ПАТОЛОГІЯ:

Бамбуляк А.В. (м. Чернівці, Україна)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Задорожна Т.Д. (м. Київ, Україна)
Заморський І.І. (м. Чернівці, Україна)
Зяблицев С.В. (м. Київ, Україна)
Кузняк Н.Б. (м. Чернівці, Україна)
Проняєв Д.В. (м. Чернівці, Україна)
Роговий Ю.Є. (м. Чернівці, Україна)
Слободян О.М. (м. Чернівці, Україна)
Цигикало О.В. (м. Чернівці, Україна)
Марковський В.Д. (м. Харків, Україна)
Ситнікова В.О. (м. Одеса, Україна)

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
Протокол №10 від 23 лютого 2023 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", проєкт «Наукова періодика України,
в рамках некомерційного проєкту 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,

підготовки та редактування 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)



РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ
ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

<i>Г.А. Павлишин, І.М. Сарапук, К.В. Козак, Т.Ю. Зайцева</i> ОСОБЛИВОСТІ МАРКЕРІВ ХРОНІЧНОГО БОЛЮ ТА СТРЕСУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ.....4	4
<i>Т.В. Сорокман, В.Г. Остапчук</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПОСТУРАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У НЕМОВЛЯТ ІЗ ЧАСТИМИ КИШКОВИМИ КОЛЬКАМИ.....12	12
<i>Я.В. Семкович</i> ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ АБДОМІНАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО КРОВООБІГУ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ МЕТОДИК ЗНЕБОЛЕННЯ У ДІТЕЙ.....18	18
<i>С. Сагір, М. Азізоглу, М. Ергюн</i> МЕНША КІЛЬКІСТЬ ВУЗЛІВ ПРИ ОБРІЗАННІ ПОВ'ЯЗАНА З МЕНШИМ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМ БОЛЕМ: РЕТРОСПЕКТИВНЕ ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ.....25	25
<i>С.В. Веселий, М.Ю. Веселий, Є.О. Галінський</i> ГОСТРИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ДІТЕЙ.....31	31
<i>А.О. Меньшикова, Д.О. Добрянський, О.Я. Ковалик</i> МОРФОЛОГІЧНІ ЕВОЛЮЦІЇ І ДІАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ.....39	39

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>Л.Г. Кирилова, О.О. Юзва, О.О. Мірошников,</i> <i>Н.Ю. Бондаренко, О.В. Бергела</i> ГЕНЕТИЧНІ ЕПІЛЕПТИЧНІ ТА РОЗВИТКОВІ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ РАНЬОГО ВІКУ: ВІД СИМПТОМІВ ДО ДІАГНОЗУ.....45	45
---	----

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

<i>М. Рудігер, А. Бабінцева, Ю. Годованець</i> ЛІКУВАЛЬНА ГІПОТЕРМІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ: РЕКОМЕНДАЦІЇ UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL GUSTAV CARUS (м. Дрезден, Німеччина).....53	53
<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова, І.Е. Кузнєцов, І.В. Ластівка,</i> <i>Т.В. Голота, А.В. Крємєзна, В.В. Кривошеєва, М.В. Обод,</i> <i>І.Г. Самойленко, В.А. Давидюк, Ю.В. Марушко, В.І. Похилько,</i> <i>Л.Г. Кирилова, Л.І. Нікуліна, В.Б. Швейкіна, О.О. Мірошников,</i> <i>О.О. Юзва, Є.В. Зброжик, К.О. Голук</i> ОНОВЛЕНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ ІЗ СПАДКОВИХ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ ЖИРНИХ КИСЛОТ У НОВОНАРОДЖЕНИХ: ЗВЕДЕНІ ДАНІ З МІЖНАРОДНИХ КЛІНІЧНИХ НАСТАНОВ.....60	60

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ.....88	88
--	----

RESULTS THESIS
AND SCIENTIFIC-RESEARCH

<i>H.A. Pavlyshyn, I.M. Sarapuk, K.V. Kozak, T.Yu. Zaitseva</i> PECULIARITIES OF CHRONIC PAIN AND PAIN-RELATED STRESS MARKERS IN PRETERM INFANTS.....4	4
<i>T.Sorokman, V. Ostapchuk</i> EFFECTIVENESS OF POSTURAL THERAPY IN INFANTS WITH FREQUENT INTESTINAL COLIC.....12	12
<i>Ya.V. Semkovych</i> CHANGES IN THE INDICATORS OF ABDOMINAL ARTERIAL CIRCULATION WHEN APPLYING VARIOUS ANESTHETIC TECHNIQUES IN CHILDREN18	18
<i>S. Sağır, M. Azizoğlu, M. Ergün</i> FEWER KNOTS IN CIRCUMCISION ARE ASSOCIATED WITH LESS POSTOPERATIVE PAIN: A RETROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY.....25	25
<i>S.Veselyy, M.Veselyy, E.Galinskij</i> ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS IN CHILDREN.....31	31
<i>A.O. Menshykova, D.O. Dobryansky, O.Y. Kovalyk</i> MORPHOLOGICAL EVOLUTION AND DIAGNOSIS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN VERY PRETERMINFANTS.....39	39

CASES FROM PRACTICE

<i>L. Kyrylova, O. Yuzva, O. Miroshnykov,</i> <i>N. Bondarenko, O. Beregela</i> GENETIC EPILEPTIC AND DEVELOPMENTAL ENCEPHALOPATHIES OF THE EARLY AGE: FROM SYMPTOMS GENETIC TESTING TO DIAGNOSIS.....45	45
--	----

RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION
IN HEALTH CARE PRACTICE

<i>M. Rüdiger, A. Babintseva, Yu. Hodovanets</i> THERAPEUTIC HYPOTHERMIA OF NEWBORNS: RECOMMENDATIONS OF UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL-GUSTAV-CARUS (Dresden, Germany).....53	53
<i>T. Znamenska, O. Vorobiova, I. Kuznietsov, I. Lastivka, T. Holota,</i> <i>A. Kremezna, V. Kryvosheieva, M. Obod, I. Samoilenko, V.Davydiuk,</i> <i>Yu. Marushko, V.Pokhylko, L.Kirillova, L.Nikulina, V.Shveykina,</i> <i>O.Miroshnikov, O.Yuzva, E.Zbrozhik, K.Holiuk</i> UPDATED CLINICAL PROTOCOLS OF INHERITED FATTY ACID OXIDATION DISORDERS IN NEWBORNS: CONSOLIDATED DATA FROM THE INTERNATIONAL CLINICAL GUIDELINES.....60	60

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS.....88	88
--	----

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ/ RESULTS OF DISSERTATION AND RESEARCH WORKS

UDC: 616.8-009.7-071.4-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.1

PECULIARITIES OF CHRONIC PAIN
AND PAIN-RELATED STRESS MARKERS
IN PRETERM INFANTS

*H.A. Pavlyshyn, I.M. Sarapuk,
K.V. Kozak, T.Yu. Zaitseva*

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
(Ternopil, Ukraine)

Summary

Preterm infants are a special cohort of newborns that require long-term treatment in the neonatal intensive care unit (NICU). NICU stay, accompanied by numerous excessive stimuli, painful procedures, and separation from parents leads to a high risk of chronic pain and stress.

The aim of research was to study the level of chronic pain and pain-related stress markers in preterm infants with a gestational age of less than 34 weeks, and their associations with various factors.

Materials and methods. The study involved 104 preterm infants with gestational age (GA) less than 34 weeks who were treated in the NICU. The level of chronic pain and pain-related stress markers (dopamine, β -endorphin, serotonin) in urine samples was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay using kits for the quantitative determination of dopamine (Dopamine Elisa kit, Elabscience, Wuhan, China), β -endorphin (β -endorphin Elisa kit, Elabscience, Wuhan, China), serotonin (Serotonin Elisa kit, Elabscience, Wuhan, China). Samples were analyzed in duplicate, and assays were performed using provided controls according to the manufacturer's instructions.

Ethics approval was obtained from the appropriate local ethics committee and research was conducted under the World Medical Association's Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from all the participants who took part in the study.

All computations were performed using StatSoft STATISTICA Version 13 (Tulsa, OK). Quantitative data are presented as the median and interquartile range (IQR; 25th to 75th percentiles). For qualitative parameters, absolute and relative frequencies are presented. The Mann-Whitney U-test (for two independent groups) and Kruskal-Wallis test (for three groups) were used to compare numerical data. Significance was assumed at $p < 0.05$. Correlations were analyzed using Spearman's rank correlation coefficient.

The study is a part of the scientific research: Implementation of the neuro-developmental care elements for preterm infants and their follow-up observation (0120U104281, 01.01.2020-12.31.2022).

Research results and their discussion. Dopamine level in the urine of preterm infants was 132.20 [104.80; 183.70] pg/ml. It was significantly higher in children who underwent mechanical ventilation compared to non-ventilated neonates (164.60 [110.00; 253.70] pg/mL vs. 123.20 [98.65; 158.70] pg /ml), $p = 0.030$, and was associated with the severity of respiratory disorders ($H = 5.84$; $p = 0.049$). Dopamine level was significantly lower in twins compared to singleton infants (113.70 [78.75; 164.70] vs. 145.10 [111.80; 208.50], $p = 0.017$).

β -endorphin level in the urine of preterm newborns was 29.87 [20.61; 46.94] pg/ml. It was significantly higher in twins compared to singletons (38.30 [21.97; 59.61] vs. 27.80 [19.66; 39.16], $p = 0.046$). β -endorphin level was significantly lower in children with neonatal seizures ($p = 0.039$).

Serotonin level in the urine of preterm infants was 23.49 [16.13; 32.19] pg/ml. It was significantly higher in neonates born by caesarean section compared to those born naturally (25.62 [18.87; 38.53] ng/ml vs. 17.41 [13.36; 27.89] ng/ml, $p = 0.017$), and it was higher in twins compared to singletons (27.19 [18.87; 41.75] ng/ml vs. 21.98 [14.41; 29.70] ng/ml), however, with no statistical significance ($p = 0.073$).

The study revealed the positive correlation between serotonin and β -endorphin levels ($r = 0.68$; $p < 0.001$) in infants who required mechanical ventilation and in newborns with neonatal seizures ($r = 0.59$; $p < 0.001$). Positive correlation between β -endorphin and serotonin levels in twins also was found ($r = 0.72$, $p < 0.001$).

Conclusion. This prospective cohort study showed that severe respiratory disorders in preterm infants were associated with decreased dopamine level, while serotonin and β -endorphin levels were correlated in this case. Neonatal seizures were associated with decreased β -endorphin level, while a positive correlation was found between β -endorphin and serotonin levels. Dopamine levels were significantly lower and β -endorphin levels significantly higher in twins compared to singleton preterm neonates. Serotonin level was significantly higher in neonates born by caesarean section. Gestational age, birth weight, gender, early-onset sepsis, and intraventricular hemorrhage were not associated with increased or decreased levels of pain and pain-related stress markers in preterm infants.

Key words: Chronic Pain; Pain-related Stress; Preterm Infants; Dopamine; β -endorphin; Serotonin.

Introduction

Preterm infants are a special cohort of newborns with functional immaturity, multisystem disorders and high morbidity that require long-term treatment in the neonatal intensive care unit (NICU). NICU stay,

accompanied by numerous excessive stimuli, painful procedures, and separation from parents leads to a high risk of chronic pain and stress. The International Association for the Study of Pain defines pain as "an unpleasant sensory and emotional experience

associated with, or described in terms of, actual or potential tissue damage." Because the basis of this definition is the subjective assessment and reporting of pain sensations, it has long been considered impossible to assess the severity of neonatal pain. However, the inability to communicate verbally does not negate the possibility that the infants feel pain and require appropriate pain management [1, 2, 3].

The perception of pain and the response to stress in preterm infants can be even more pronounced than in full-term babies. This is due to the fact that the ascending nociceptive pathways are formed and begin to function fully from the 24th week of pregnancy, while the descending inhibitory pathways are still immature. In this regard, preterm neonates, on the one hand, have a lower threshold of pain sensitivity, poor localization of the pain stimulus, which leads to a diffuse distribution of pain sensation, and on the other hand, the pain modulation and overcoming processes are insufficient and immature [4, 5, 6, 7]. In addition, preterm infants experience long-term hyperalgesia and allodynia after tissue damage or another painful event, which leads to chronic pain and pain-related stress [7].

Recently, more and more attention has been paid to the research of pain that persists after an acute painful procedure in neonates [8, 9]. To date, there is no clear and unambiguous definition of chronic pain in infants [2]. The International Association for the Study of Pain defines chronic pain in adults as pain that persists or recurs for more than 3-6 months after an injury [10]. However, this definition of chronic pain in newborn infants cannot be used in neonatal practice [8], and a specific time criterion cannot be applied to newborns [2].

Thus, the purpose of our research was to study the level of chronic pain and pain-related stress markers in preterm infants with a gestational age (GA) of less than 34 weeks, and their associations with various factors.

Materials and methods

Single-center, cohort and prospective study was performed at the level III NICU of the Ternopil regional perinatal center. The research included 140 preterm infants with GA of less than 34 weeks. Newborns with the chromosomal disorders, congenital malformations, and surgical pathology were excluded from the research. A laboratory study of pain in preterm infants in the NICU included determination of markers (dopamine, serotonin, and β -endorphin) associated with chronic pain and stress.

Sample collection and urinary dopamine, serotonin, and β -endorphin assay. Urine was collected using cotton sponges, after that was extracted from the sponges by centrifugation (2 minutes at $2000\times g$). After extraction, urine samples were centrifuged for 20 min at $1000\times g$ at 2-8°C and after that were frozen and stored at -80°C. Enzyme immunoassay kits for the quantitative determination of dopamine (Dopamine Elisa kit, Elabscience, Wuhan, China), β -endorphin (β -endorphin Elisa kit, Elabscience, Wuhan, China), serotonin (Serotonin Elisa kit, Elabscience, Wuhan, China) were used to analyze the levels of pain and pain-related stress markers in the urine samples. Samples were analyzed in duplicate, and assays were performed using provided controls according to the manufacturer's instructions.

Ethics approval was obtained from the appropriate local ethics committee and research was conducted under the World Medical Association's Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from all the participants who took part in the study.

All computations were performed using StatSoft STATISTICA Version 13 (Tulsa, OK). Quantitative data are presented as the median and interquartile range (IQR; 25th to 75th percentiles). For qualitative parameters, absolute and relative frequencies are presented. The Mann-Whitney U-test (for two independent groups) and Kruskal-Wallis test (for three groups) were used to compare numerical data. Significance was assumed at $p<0.05$. Correlations were analyzed using Spearman's rank correlation coefficient.

The study is a part of the scientific research: Implementation of the neuro-developmental care elements for preterm infants and their follow-up observation (0120U104281, 01.01.2020-12.31.2022).

Research results and their discussion

A total of 19 extremely preterm infants (13.6%), 52 very preterm (51.4%), and 49 moderate preterm infants (35%) were included in the study. There were 74 boys (52.9%) and 66 girls (47.1%), fig. 1. The mean GA was (31.1 ± 2.4) weeks. There were 54 twins (38.6%) and 86 singletons (61.4%).

The mean maternal age was (29.5 ± 5.5) years, with no significant difference depending on the GA of the children ($p=0.25$). There was no significant difference in history of pregnancy and delivery in newborns of different GA groups. Only gestational hypertension and preeclampsia were more often observed in mothers of moderate preterm neonates compared to extremely and very preterm (48.98% compared to 21.05% and 18.06%, $\chi^2=14.18$; $p<0.001$), and anemia was present more often in mothers of extremely and very preterm infants (47.37% and 47.22% vs 24.49%, $\chi^2=6.92$; $p=0.031$). One hundred one child (72.14%) was born by cesarean section, with no difference depending on the gestational age.

Seventy-four (52.85%) and twenty-one (15.00%) children had Apgar scores of less than 7 points at the 1st and 5th minutes respectively. The mean birth weight was (1591.46 ± 439.51) grams, birth length - (39.96 ± 4.25) cm, head circumference (HC) - (28.92 ± 2.37) cm. Fourteen (10%) infants were born small for gestational age. Anthropometric indicators of the study population depending on the GA are presented in the table. 1. Enteral nutrition was started on average on the first day of life in all newborns. All children received parenteral nutrition from the first hours of life.

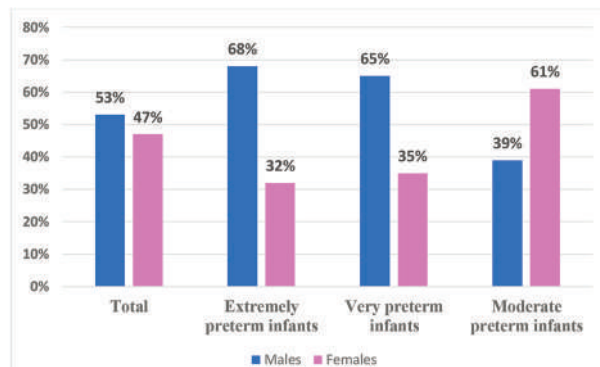


Figure 1. Gender distribution of the study population

Table 1

Anthropometric indicators of the study population

Indicator		Statistical indicator	Extremely preterm infants, n=19	Very preterm infants, n=72	Moderate preterm infants, n=49	p
Birth weight	g	Mean±SD	917.37 ± 207.14	1559.72 ±281.42	1899.49±384.58	p ₁₋₂ <0.001* p ₁₋₃ <0.001* p ₂₋₃ <0.001*
	percentile	Mean±SD	53.68±27.93	59.17±25.43	44.31±29.51	p ₁₋₂ =0.715 p ₁₋₃ =0.410 p ₂₋₃ =0.009*
Birth length	cm	Mean±SD	33.47±3.5	39.5±3.0	43.2±2.5	p ₁₋₂ <0.001* p ₁₋₃ <0.001* p ₂₋₃ <0.001*
	percentile	Mean±SD	42.11±29.86	40.29±24.31	42.35±26.69	p ₁₋₂ =0.916 p ₁₋₃ =0.999 p ₂₋₃ =0.905
Birth head circumference	cm	Mean±SD	25.4±1.6	29.0±2.0	30.2±1.6	p ₁₋₂ <0.001* p ₁₋₃ =0.0042* p ₂₋₃ <0.001*
	percentile	Mean±SD	78.81±24.79	64.24±24.95	48.38±25.05	p ₁₋₂ =0.791 p ₁₋₃ =0.006 p ₂₋₃ <0.001*

Note. * – statistically significant results

Respiratory disorders of varying degrees were diagnosed in all infants. Thus, severe respiratory disorders predominated in extremely preterm infants, moderate and severe respiratory disorders - in very preterm infants, and moderate respiratory disorders in moderate preterm neonates. Surfactant replacement therapy was performed in 43 (30.71%) newborns. A total of 45 children required mechanical ventilation, with a significant predominance in the group of extremely preterm infants (p<0.001).

Respiratory distress syndrome (71.43%), early-onset neonatal sepsis (23.57%), intraventricular hemorrhages (23.57%), hypoxic-ischemic encephalopathy (22.14%) were the most frequent diseases of the study population. Twenty-six infants (18.6%) had neonatal seizures.

The dopamine level in the urine of preterm infants was 132.20 [104.80; 183.70] pg/ml. It was significantly higher in children who underwent mechanical ventilation compared to non-ventilated neonates (164.60 [110.00; 253.70] pg/mL vs. 123.20 [98.65; 158.70] pg /ml), p=0.030. The level of dopamine was

associated with the severity of respiratory disorders (H=5.84; p=0.049). It was found that high levels of dopamine were associated with severe respiratory disorders in preterm infants (Table 2, Fig. 2). The dopamine levels in the study population depending on neonatal diseases are presented in Table 3.

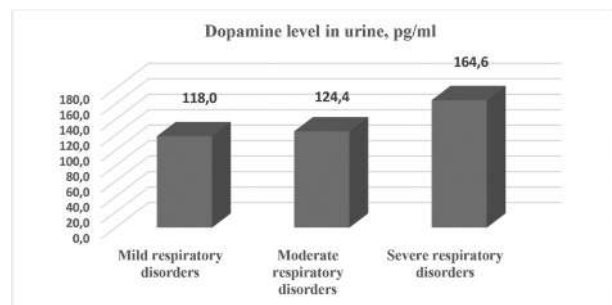


Figure 2. The level of dopamine in urine in preterm infants depending on the degree of respiratory disorders

Note. * – statistically significant results

Table 2

Pain and pain-related stress markers in preterm infants depending on the severity of respiratory disorders

Index	Mild respiratory disorders (n=18)	Moderate respiratory disorders (n=77)	Severe respiratory disorders (n=45)	Kruskal-Wallis test	p
Dopamine in urine, pg/ml	118,00 (110,40; 185,00)	124,35 (95,26; 156,95)	164,60 (110,90; 264,65)	H=5,84; p=0,049*	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =0,047*
β-Endorphin in urine, pg/ml	37,10 (15,75;52,10)	28,96 (20,74; 46,77)	35,15 (19,66; 59,05)	H=0,04; p=0,978	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =1,000
Serotonin in urine, ng/ml	42,46 (12,38; 57,85)	23,17 (18,22; 31,65)	23,23 (14,41; 33,32)	H=0,85; p=0,654	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =1,000

Note. * – statistically significant results

Table 3

Pain and pain-related stress markers in preterm infants depending on diseases

Neonatal disease		Dopamine in urine, pg/ml		β-Endorphin in urine, pg/ml		Serotonin in urine, ng/ml	
		Me (Lq; Uq)	p	Me (Lq; Uq)	p	Me (Lq; Uq)	p
Respiratory distress syndrome	+	125.50 (104.80; 165.30)	0.209	28.99 (20.47; 45.79)	0.607	22.30 (15.13; 30.15)	0.188
	-	156.55 (91.87; 269.30)		30.09 (21.50; 52.10)		27.19 (16.13; 44.48)	
Early-onset sepsis	+	124.90 (91.43; 209.50)	0.994	32.04 (17.27; 65.31)	0.715	16.81 (14.41; 33.32)	0.509
	-	132.20 (107.20; 183.70)		29.87 (21.12; 45.19)		23.75 (18.22; 32.08)	
Neonatal seizures	+	164.85 (107.40; 264.65)	0.174	24.88 (15.61; 35.15)	0.039*	22.18 (13.82; 29.55)	0.239
	-	127.70 (101.60; 165.10)		32.80 (21.97; 54.78)		25.50 (17.41; 34.72)	
IVH	+	136.10 (105.10; 253.70)	0.497	28.88 (21.50; 37.10)	0.664	22.30 (17.41; 29.70)	0.910
	-	128.25 (101.60; 170.00)		30.60 (20.47; 47.11)		24.03 (16.13; 32.19)	

Note. * – statistically significant results

It was found that dopamine level was significantly lower in twins compared to singleton infants (113.70 [78.75; 164.70] vs. 145.10 [111.80; 208.50], $p=0.017$, Fig. 3. There was no difference in dopamine level

depending on gender ($p=0.331$), mode of delivery ($p=0.424$), gestational age ($H=3.44$; $p=0.179$), and birth weight ($H=0.26$; $p=0.877$). Dopamine levels in preterm neonates of different GA are presented in Table 4.

Table 4.

Pain and pain-related stress markers in preterm infants depending on the severity of respiratory disorders

Index	GA 24-28 weeks (n=19)	GA 29-32 weeks (n=72)	GA 33-34 weeks (n=49)	Kruskal-Wallis test	p
Dopamine in urine, pg/ml	136.10 (111.80; 163.90)	121.80 (91.43; 165.20)	159.55 (112.50; 238.90)	$H=3.44$; $p=0.179$	$p_{1,2}=1.000$ $p_{1,3}=1.000$ $p_{2,3}=0.216$
β-Endorphin in urine, pg/ml	26.48 (14.23; 44.60)	32.80 (21.99; 50.95)	23.80 (18.94; 37.81)	$H=2.06$; $p=0.357$	$p_{1,2}=1.000$ $p_{1,3}=1.000$ $p_{2,3}=0.594$
Serotonin in urine, ng/ml	22.7 (14.77; 26.73)	24.03 (17.55; 32.08)	18.76 (14.26; 36.31)	$H=0.68$; $p=0.712$	$p_{1,2}=1.000$ $p_{1,3}=1.000$ $p_{2,3}=1.000$

Note. * – statistically significant results

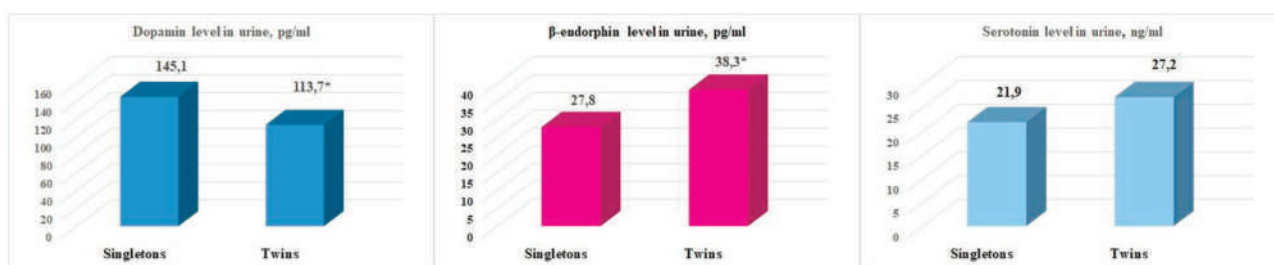


Figure 3. Dopamine, β-endorphin and serotonin levels in twins and singleton infants

Note. * – statistically significant results

The β-endorphin level in the urine of preterm neonates was 29.87 [20.61; 46.94] pg/ml. It was significantly higher in twins compared to singletons (38.30 [21.97; 59.61] vs. 27.80 [19.66; 39.16], $p=0.046$, Fig. 3). It was found that the β-endorphin level was significantly lower in children with neonatal seizures ($p=0.039$, table 3), and was not associated with gender ($p=0.650$), mode of delivery ($p=0.136$), mechanical ventilation ($p=0.780$). The level of β-endorphin in urine depending on neonatal diseases are presented in Table 3. The β-endorphin level did not depend on the GA ($H=2.06$; $p=0.357$, Table 4)

and birth weight ($H=4.42$; $p=0.106$).

The serotonin level in the urine of preterm infants was 23.49 [16.13; 32.19] pg/ml. It was not associated with gestational age ($H=0.18$; $p=0.913$, Table 4) and birth weight ($H=0.21$; $p=0.901$). It was found that neonates born by caesarean section had significantly higher levels of serotonin compared to those born naturally (25.62 [18.87; 38.53] ng/ml vs. 17.41 [13.36; 27.89] ng/ml, $p=0.017$). Serotonin level was higher in twins compared to singletons (27.19 [18.87; 41.75] ng/ml vs. 21.98 [14.41; 29.70] ng/ml), however, statistical

significance was not established ($p=0.073$), fig. 3. It was also higher in females (27.54 [19.58; 34.72] ng/ml) compared to males (21.79 [14.05; 28.82] ng/ml, $p=0.054$). Serotonin levels in urine depending on neonatal diseases did not differ significantly ($p>0.05$), and are presented in Table 3.

The study revealed the positive correlation between

serotonin and β -endorphin levels ($r=0.68$; $p<0.001$) in infants who required mechanical ventilation and in newborns with neonatal seizures ($r=0.59$; $p<0.001$), Fig. 4. It was also found a positive correlation between β -endorphin and serotonin levels in twins ($r=0.72$, $p<0.001$), Fig. 5.

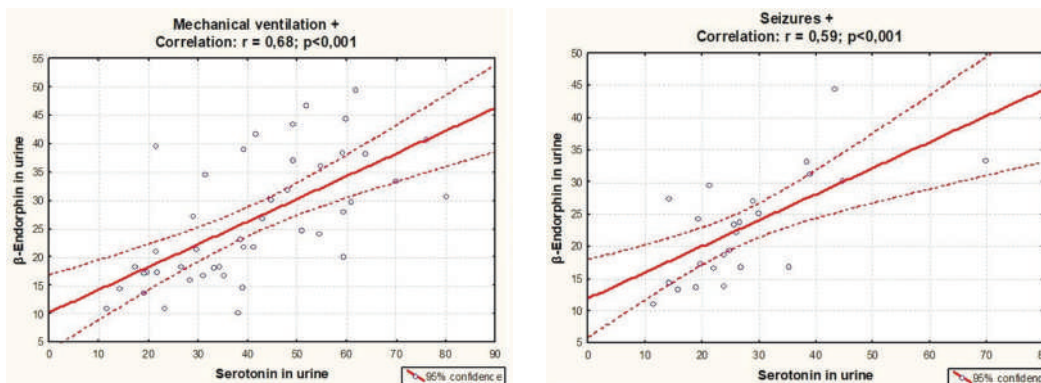


Figure 4. Correlation between β -endorphin and serotonin levels in preterm infants who required mechanical ventilation and in case of neonatal seizures

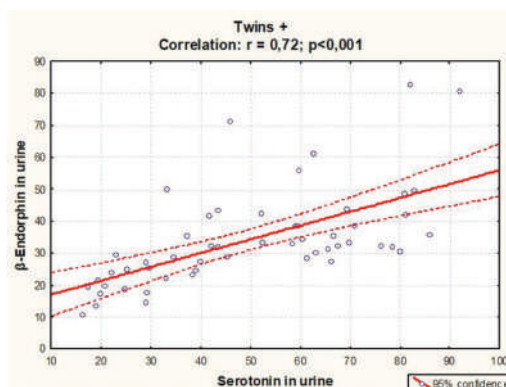


Figure 5. Correlation between β -endorphin and serotonin levels in twins

This is the first national and international research that studied the level of pain and pain-related stress markers in premature infants during their treatment in the intensive care unit, depending on various factors. We found that such factors as severe respiratory disorders and the need for mechanical ventilation in preterm infants were more often associated with elevated levels of dopamine as one of the pain markers. β -endorphin and serotonin levels were not significantly different in infants who required mechanical ventilation compared to non-ventilated patients, however, these analgesic and anti-stress markers were interrelated ($r=0.76$; $p<0.001$) in children who required mechanical ventilation.

All infants with severe respiratory disorders required mechanical ventilation. Elevated levels of dopamine and positive correlations between analgesic and anti-stress markers in ventilated infants laboratory confirm that mechanical ventilation is stressful for preterm neonates and accompanied by pain. Whit Hall R. et al. noted that mechanical ventilation is a stressful experience for newborns, which leads to neuroendocrine disorders, pain, and changes of physiological reactions [11]. There are no data on how painful and stressful invasive ventilation is, but it is clear that it is accompanied by a huge number of painful interventions, such as intubation, reintubation, frequent endotracheal aspirations, skin damage during the changes of adhesive materials [12]. Assisted lung ventilation in neonates is thought to lead to chronic recurrent pain, which is associated with adverse long-term outcomes [11]. In

addition, different modes of ventilation can potentially increase stress levels. In particular, mandatory modes can lead to patient-ventilator asynchronies, when infants need to “fight the ventilator” [13].

Our study showed that the β -endorphins level was associated with the neonatal seizures, indicating that neuropeptide systems play a crucial role in modulating neuronal excitability [14, 15] in addition to its direct analgesic and sedative effects [16]. The level of serotonin was not associated with the neonatal seizures, however, it was found the positive correlation between serotonin β -endorphin levels ($r=0.60$; $p<0.001$) in preterm infants who had it. According to the literature, natural opioid peptides have both proconvulsant and anticonvulsant effects, participating in spontaneous seizures. Anticonvulsant action is described more often [17, 18]. Since the seizure phenomenon is often associated with severe electrical discharges in the brain, it is believed that most neurohumoral transmitters play a role in the events before or after the seizure [19]. A significant increase in β -endorphin level in plasma was found in adults with convulsive syndrome, and it was also proved that its level was associated with the frequency of convulsive attacks and the duration of the disease [19]. At the same time, when studying the level of β -endorphin in the cerebrospinal fluid of children with infantile spasms (West syndrome), the authors found its significant decrease [20].

The level of pain and pain-related stress indices

significantly differed in twins compared to singletons. So, the dopamine levels were significantly lower, and the β -endorphin level was significantly higher in the twins. Serotonin level was also slightly higher in twins with no statistical significance ($p=0.073$), however, there was a positive correlation between β -endorphin and serotonin levels in twins ($p<0.001$).

Our data are consistent with the results of Badiée's et al. study, which showed that cobedding of twins was associated with a significant reduction in neonatal pain. The authors showed that acute pain scores checked with Premature Infant Pain Profile scale and salivary cortisol levels during the heel lance were significantly lower in the cobedding group [21]. Cobedding is thought to improve twins' co-regulation, improve physiologic stability, reduce oxygen demand, improve growth and development, and reduce the duration of hospital stay [22]. In addition, cobedding provides tactile, olfactory, and auditory stimulation and may reduce pain responses in preterm infants [23, 24]. We did not aim to study the effect of cobedding on pain and pain-related stress markers in our research, however, the twins were often together, which likely influenced the intensity of chronic pain and stress. During the fetal life twins share a small,

comfortable intrauterine space where their bodies are very close to each other. Thus, having a co-twin nearby can have a calming effect on the preterm infants [21].

Conclusion

This prospective cohort study showed that severe respiratory disorders in preterm infants were associated with decreased dopamine level, while serotonin and β -endorphin levels were correlated in this case. Neonatal seizures were associated with decreased β -endorphin level, while a positive correlation was found between β -endorphin and serotonin levels. Dopamine levels were significantly lower and β -endorphin levels significantly higher in twins compared to singleton preterm neonates. Serotonin level was significantly higher in neonates born by caesarean section. Gestational age, birth weight, gender, early-onset sepsis, and intraventricular hemorrhage were not associated with increased or decreased levels of pain and pain-related stress markers in preterm infants.

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

Sources of funding: self-financing.

Reference

1. Cannavò L, Perrone S, Marseglia L, Viola V, Di Rosa G, Gitto E. Potential benefits of melatonin to control pain in ventilated preterm newborns: An updated review. *Pain Pract.* 2022;22(2):248–54. doi:10.1111/papr.13069
2. DiLorenzo M, Pillai Riddell R, Holsti L. Beyond Acute Pain: Understanding Chronic Pain in Infancy. *Children (Basel)* [Internet]. 2016[cited 2023 Feb 25];3(4):26. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/3/4/26> doi: 10.3390/children3040026
3. Troels SJ, Gebhart GF. New pain terminology: a work in progress. *Pain.* 2008;140:399–400. doi: 10.1016/j.pain.2008.10.014
4. Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA.* 2005;294:947–54. doi: 10.1001/jama.294.8.947
5. Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, et al. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci.* 2006;26:3662–6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0348-06.2006
6. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:507–20. doi: 10.1038/nrn1701
7. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, Massaro A, Inder TE. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res.* 2020;88(2):168–75. doi: 10.1038/s41390-019-0744-6
8. Pillai Riddell RR, Stevens BJ, McKeever P, Gibbins S, Asztalos L, Katz J, et al. Chronic pain in hospitalized infants: health professionals' perspectives. *J Pain.* 2009;10(12):1217–25. doi: 10.1016/j.jpain.2009.04.013
9. van Ganzewinkel CJ, Anand KJ, Kramer BW, Andriessen P. Chronic pain in the newborn: toward a definition. *Clin J Pain.* 2014;30(11):970–7. doi: 10.1097/AJP.0000000000000056
10. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2006;355(7):685–94. doi: 10.1056/NEJMoa053792
11. Hall RW, Boyle E, Young T. Do ventilated neonates require pain management? *Semin Perinatol.* 2007;31(5):289–97. doi: 10.1053/j.semperi.2007.07.002
12. Wielenga JM. Stress and discomfort in the care of preterm infants: A study of the Comfort Scale and the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP®) in a Dutch level III NICU [dissertation on the internet]. Amsterdam, the Netherlands; Universiteit van Amsterdam; 2008. 177 p. [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://hdl.handle.net/11245/1.385562>
13. Claire N, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F508–12. doi: 10.1136/adc.2006.108852
14. Clynen E, Swijsen A, Raijmakers M, Hoogland G, Rigo JM. Neuropeptides as targets for the development of anticonvulsant drugs. *Mol Neurobiol.* 2014;50(2):626–46. doi: 10.1007/s12035-014-8669-x
15. Kovac S, Walker MC. Neuropeptides in epilepsy. *Neuropeptides.* 2013;47(6):467–75. doi: 10.1016/j.npep.2013.10.015
16. Koneru A, Satyanarayana S, Rizwan S. Endogenous opioids: their physiological role and receptors. *Glob J Pharmacol.* 2009;3(3):149–53.
17. Loacker S, Sayyah M, Wittmann W, Herzog H, Schwarzer C. Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: anticonvulsant net effect via kappa opioid receptors. *Brain.* 2007;130(4):1017–28. doi: 10.1093/brain/awl384
18. Kauffman MA, Consalvo D, Gonzalez MD, Kochen S. Transcriptionally less active prodynorphin promoter alleles are associated with temporal lobe epilepsy: a case-control study and meta-analysis. *Dis Markers.* 2008;24(3):135–40. doi: 10.1155/2008/723723
19. Marek B, Kajdaniuk D, Kos-Kudła B, Kapustecki J, Swietochowska E, Ostrowska Z, et al. Mean daily plasma concentrations of beta-endorphin, leu-enkephalin, ACTH, cortisol, and DHEAS in epileptic patients with complex partial seizures evolving to generalized tonic-clonic seizures. *Endokrynol Pol.* 2010;61(1):103–10.
20. Nagamitsu S, Matsuishi T, Yamashita Y, Shimizu T, Iwanaga R, Murakami Y, et al. Decreased cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin and ACTH in children with infantile spasms. *J Neural Transm (Vienna).* 2001;108(3):363–71. doi: 10.1007/s007020170081
21. Badiée Z, Nassiri Z, Armanian A. Cobedding of twin premature infants: calming effects on pain responses. *Pediatr*

Neonatology. 2014;55(4):262-8. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.11.008

22. Lai NM, Foong SC, Foong WC, Tan K. Co-bedding in neonatal nursery for promoting growth and neurodevelopment in stable preterm twins. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016[cited 2023 Feb 25];4(4):CD008313. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008313.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD008313.pub3

23. Campbell-Yeo ML, Johnston CC, Joseph KS, Feeley N, Chambers CT, Barrington KJ. Cobedding and recovery time after heel lance in preterm twins: results of a randomized trial. *Pediatrics*. 2012;130(3):500-6. doi: 10.1542/peds.2012-0010

24. Chin SD, Hope L, Christos PJ. Randomized controlled trial evaluating the effects of cobedding on weight gain and physiologic regulation in preterm twins in the NICU. *Adv Neonatal Care*. 2006;6(3):142-9. doi: 10.1016/j.adnc.2006.02.008

ОСОБЛИВОСТІ МАРКЕРІВ ХРОНІЧНОГО БОЛЮ ТА СТРЕСУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ

Г.А. Павлишин, І.М. Саранук, К.В. Козак, Т.Ю. Зайцева

Тернопільський національний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України¹
(м.Тернопіль, Україна)

Резюме

Передчасно народжені діти – це особлива когорта новонароджених із функціональною незрілістю, мультисистемними порушеннями та високою захворюваністю, які потребують тривалого лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Перебування у ВІТН, що супроводжуються численними надмірними стимулами, болючими процедурами та відокремлення від батьків призводить до високого ризику хронічного болю та стресу.

Метою дослідження було вивчити рівень маркерів хронічного болю та стресу у передчасно народжених немовлят із гестаційним віком менше 34 тижнів, а також їх зв'язок з різними факторами.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 104 недоношених новонароджених із гестаційним віком (ГВ) менше 34 тижнів, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Рівень маркерів хронічного болю та стресу (дофамін, β-ендорфін, серотонін) у зразках сечі визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів (Dopamin Elisakit, Elabscience, м. Ухань, Китай; Serotonin Elisakit, Elabscience, м. Ухань, Китай; β-endorphin Elisakit, Elabscience, м. Ухань, Китай). Зразки аналізували в дублікатах, а аналізи проводили з використанням наданих контролів відповідно до інструкцій виробника.

Дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. На проведення досліджень отримано дозвіл біоетичної комісії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Інформована згода була отримана від усіх батьків, діти яких брали участь у дослідженні.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми „STATISTICA 13.0. FOR WINDOWS” (Tulsa, OK). Результати дослідження представляли у вигляді абсолютних та відносних значень. Кількісні показники представлено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (нижнього (Lq) та верхнього (Uq) квартилів). Для порівняння числових характеристик використовували U-тест Манна-Уїтні (для двох незалежних груп), тест Крускала-Волліса (для трьох незалежних груп). Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Ступінь взаємозв'язку між кількісними показниками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи на тему: «Впровадження елементів нейро-розвиткового догляду за передчасно народженими дітьми та їх катанестичне спостереження» (шифр 0120U104281, терміни виконання 01.01.2020-31.12.2022).

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень допаміну у сечі немовлят становив 132,20 [104,80; 183,70] пг/мл. Він був значно вищим у дітей, яким проводилася ШВЛ порівняно з тими, які не потребували інвазивної вентиляційної підтримки (164,60 [110,00; 253,70] пг/мл проти 123,20 [98,65; 158,70] пг/мл), $p=0,030$, та асоціювався із ступенем тяжкості дихальних розладів ($H=5,84$; $p=0,049$). Виявлено, що показники допаміну були значно нижчі у двійнят у порівнянні із немовлятами, що народилися від одноплідної вагітності (113,70 [78,75; 164,70] пг/мл проти 145,10 [111,80; 208,50] пг/мл), $p=0,017$.

Рівень β-ендорфіну у сечі передчасно народжених немовлят становив 29,87 [20,61; 46,94] пг/мл. Даний показник був значно вищим у двійнят у порівнянні із немовлятами, які народилися від одноплідної вагітності (38,30 [21,97; 59,61] пг/мл проти 27,80 [19,66; 39,16] пг/мл), $p=0,046$. Рівень β-ендорфіну був значно нижчим у дітей із судомним синдромом ($p=0,039$).

Рівень серотоніну у сечі передчасно народжених немовлят становив 23,49 [16,13; 32,19] нг/мл. Немовлята, народженні шляхом кесарського розтину, мали значно вищі показники серотоніну порівняно з тими, хто народився природним шляхом (25,62 [18,87; 38,53] нг/мл проти 17,41 [13,36; 27,89] нг/мл, $p=0,017$). Рівень серотоніну був дещо вищим у двійнят у порівнянні із немовлятами, які народилися від одноплідної вагітності (27,19 [18,87; 41,75] нг/мл проти 21,98 [14,41; 29,70] нг/мл), однак статистичної достовірності не встановлено ($p=0,073$).

Дослідження встановило позитивні кореляційні зв'язки між рівнем серотоніну та β-ендорфіну у дітей, які потребували механічної вентиляції ($r=0,68$; $p<0,001$) та при наявності неонатальних судом ($r=0,59$; $p<0,001$). Також виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями β-ендорфіну та серотоніну у передчасно народжених двійнят ($r=0,72$, $p<0,001$).

Висновки. Це проспективне когортне дослідження показало, що важкі дихальні розлади у передчасно народжених дітей асоціювалися зі зниженням рівня допаміну, при цьому рівні серотоніну та β-ендорфіну були взаємопов'язаними. Неонатальні судоми були пов'язані зі зниженням рівня β-ендорфіну, при цьому був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем β-ендорфіну та серотоніну. Показники допаміну були значно нижчі, а рівень ендорфіну вірогідно вищим у двійнят порівняно з немовлятами, народженими від одноплідної вагітності. Рівень серотоніну був значно вищим у дітей, народжених шляхом кесаревого розтину. Гестаційний вік, маса при народженні, стать, ранній сепсис та ВШК не були пов'язані з підвищенням або зниженням рівню маркерів хронічного болю та стресу у передчасно народжених немовлят.

Ключові слова: хронічний біль; стрес; передчасно народжені немовлята; дофамін; β-ендорфін; серотонін.

Contact Information:

Halyna Pavlyshyn – Professor, MD, PhD, Head of Pediatrics Department No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail: halynapavlishin@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4106-2235

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

Iryna Sarapuk – MD, PhD, Associate Professor of Pediatrics Department No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail: prostoirusya@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-4206-0995

Kateryna Kozak – MD, PhD, Associate Professor of Pediatrics Department No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-5328-4647

Tamara Zaitseva - postgraduate student of the Department of Pediatrics No2 of of Pediatrics Department No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

E-mail: zajtseva_tyur@tdmu.edu.ua

Контактна ынформація:

Павлишин Галина Андріївна – професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

e-mail: halynapavlishin@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4106-2235

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-2220-2018>

Сарапук Ірина Мирославівна – к.мед н, доцент кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

e-mail: prostoirusya@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-4206-0995

Козак Катерина Валеріївна – к.мед н, доцент кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

e-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-5328-4647

Тамара Зайцева – аспірант кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

E-mail:zajtseva_tyur@tdmu.edu.ua



Received for editorial office on 17/12/2022
Signed for printing on 15/02/2023

UDC: 616.34-039.31-053.3-07-085.82
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.2

EFFECTIVENESS OF POSTURAL THERAPY IN INFANTS WITH FREQUENT INTESTINAL COLIC

T. Sorokman, V. Ostapchuk

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

Summary

Infantile colic is a general term used to describe excessive crying, abdominal pain, and discomfort in the first months of life, and it causes stress for parents and concern for clinicians. Colic in babies is common all over the world. The Rome criteria offer diagnostic criteria for functional gastrointestinal symptoms but do not discuss their treatment. Manipulative treatments are considered effective interventions to reduce the severity of symptoms.

The aim of the study. *To evaluate the effectiveness of postural therapy in infants with intestinal colic.*

Methods. *The current prospective cohort study used data from a mother-child cohort. 37 "mother-child" pairs (age of babies from 2 weeks to 4 months) were under observation. Two observation groups were created by the method of simple randomization: Group I - 17 infants who received traditional therapy (preparations based on simethicone, prokinetics, enzymes, antispasmodics, in case of significant flatulence, a gas removal tube or microenema was used), Group II - 20 infants who received postural therapy.*

To reveal the statistical difference between indicators in groups distributed normally, the Student's t-criterion of reliability was used, the degree of significance - r. The probability of the difference between relative values was determined by the Fisher's angular transformation method (Pφ).

The research design and all the methods used in this study were reviewed and approved by the bioethics commission of the Bukovinian State Medical University (protocol No. 8, dated 02/17/2023).

The study was carried out as part of the research work «Early diagnosis, treatment and prevention of combined pathology of the gastrointestinal tract and thyroid gland in children» (state registration number 0116U002937, implementation period 02.2016-11.2022).

Results of the study. *In 81.1% of babies, colic started after the 2nd week of life, in 18.9% - after the 1st month of life. The average age of onset of symptoms was 1.1 ± 0.1 months. Initially, colic occurred less often (1-2 times a week) and lasted up to 15 minutes, with age, their frequency and duration increased. We identified the main risk factors for the development of colic in babies: younger age of parents ($F = 0.529, p = 0.001$), mother's smoking ($F = 0.498, p = 0.01$), hypodynamia of the mother during pregnancy ($F = 0.511, p = 0.02$), positive history of the father regarding functional diseases of the gastrointestinal tract ($F = 0.788, p = 0.004$), positive history of the mother regarding functional diseases of the gastrointestinal tract ($F = 0.489, p = 0.01$), food allergy in the mother ($\Phi = 0.476, p = 0.02$), food allergy in the father ($F = 0.329, p = 0.05$), early (up to 3 months) transfer of the child to mixed or artificial feeding ($F = 0.324, p = 0.05$), hypoxic-ischemic CNS damage ($F = 0.467, p = 0.05$), body weight at birth < 2900 g ($F = 0.531, p = 0.01$). The dynamics of symptoms in children of both observation groups was almost the same, with the exception of such signs of colic as flatulence and grunting, which disappeared faster by 2.7 ± 0.6 days in children who were on postural therapy. The frequency of colic attacks also decreased. Positive dynamics of body weight gain were noted in infants of both groups.*

Conclusions.

- 1. The average age of onset of intestinal colic symptoms in infants was 1.1 ± 0.1 months.*
- 2. The relationship between the age of the parents, the mother's smoking and the mother's hypodynamia during pregnancy, a positive history of the parents regarding functional diseases of the gastrointestinal tract, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system and a birth weight of less than 2900 g and intestinal colic in infants was established.*
- 3. The use of postural therapy in infants with intestinal colic is an effective method of their treatment, which is confirmed by the positive dynamics of symptoms, a decrease in the frequency and duration of colic attacks, a sufficient increase in body weight and does not require the cost of medication.*

Key words: *Babies; Intestinal Colic; Postural Therapy.*

Infant colic is a general term used to describe excessive crying, abdominal pain, and discomfort in the first months of life, and it can cause stress and anxiety for parents and clinicians. Colic in babies is common all over the world. They are registered from 6% [1] 9.3% [2] to 23% [3] of infants. According to Rome Criteria IV, Section G4, the diagnostic features are: recurrent, prolonged periods of crying, restlessness, or irritability for which there is no obvious cause and which cannot be relieved by home remedies; the age of the infant is less than 5 months at the time of onset or cessation of symptoms; absence of signs of delayed physical

development and other diseases [4]. According to these criteria, the prevalence of infantile colic is 10-15%, while according to the Roman III criteria, it is 6% [1, 5]. Although the algorithms attempt to separate the various functional gastrointestinal symptoms, in real life many infants actually have a combination of these symptoms [6]. About half of infants have one or more functional gastrointestinal symptoms, with regurgitation, constipation, and colic each accounting for approximately 20-25%. Currently, factors contributing to the development of baby colic are considered to be the morpho-functional immaturity of the autonomic nervous

system and peripheral innervation of the intestine, the immaturity of the enzymatic system of the digestive organs, disturbances in the formation of the intestinal microbiome in children in the first months of life, peculiarities of the qualitative composition of intestinal gas, hyperperistalsis of the intestine, which leads to temporary digestion and absorption disorders [7-11]. Functional gastrointestinal symptoms are almost never a reason to stop breastfeeding, but general practitioners and pediatricians, when parents ask for advice about such manifestations, very often change the nutritional formula, namely, change the infant formula. However, the Rome criteria offer diagnostic criteria for functional gastrointestinal symptoms but do not discuss their treatment. The NHS reported that the treatment of functional gastrointestinal disorders cost more than £65 million per year [12]. Although colic usually resolves in infants by six months of age, there is some evidence of long-term consequences for both children and parents [13]. Manipulative treatments such as manual therapy and osteopathy have been suggested as interventions to reduce the severity of symptoms [14].

As double-blind, placebo-controlled, prospective intervention trials are very limited in this field, we attempted in this article to provide a first summary of the results of postural therapy in children with intestinal colic.

Aim

To evaluate the effectiveness of postural therapy in infants with intestinal colic.

Methods

The current prospective cohort study used data from a “mother-child” cohort. 37 “mother-child” pairs (age of babies from 2 weeks to 4 months) were under observation. The average age of children at the time of diagnosis was 2.3 ± 0.1 months. The main symptoms were crying (100%) and vomiting (100%). Criteria for inclusion in the study: full-term children aged 2 weeks to 4 months, presence of signs of intestinal colic according to Rome IV criteria (section G4), weight gain for age, satisfactory general condition. Exclusion criteria of the study: premature children, age older than 4 months, presence of “red flags” (frequent regurgitation, fever, vomiting more than 5 times a day, respiratory distress, lethargy, presence of pathological impurities in stools, developmental delay, insufficient growth for age body weight).

According to the results of the questionnaire of the parents of the babies, probable risk factors for the development of intestinal colic were analyzed.

Two observation groups were created by the method of simple randomization: Group I - 17 infants who received traditional therapy (preparations based on simethicone, prokinetics, enzymes, antispasmodics, in case of significant flatulence, a gas removal tube or microenema was used), Group II - 20 infants who received postural therapy after each awakening (1- lateral position: with one hand, as in everyday feeding, the mother holds the child and spreads her legs slightly to the sides, the other hand passes under the knee joint. The diaper should be loosened so that it does not press on the abdominal muscles; 2 - behind the back to the parents: the child should be supported under the knee joint, the baby's back rests on the mother's chest or is fixed by the hands of an adult). The effectiveness of the treatment was assessed by the general condition, quality of body weight gain, frequency and duration of colic attacks, regurgitation.

The data of clinical observations were statistically processed on a personal computer ACER Intel® Core™ i3-7020 CPU @ 2.30GHz in the operating system Windows 10 using the programs “Microsoft Office Excel” and “STATISTICA 10”. The averaged data are given as $M \pm m$, where M is the arithmetic mean value, m is the error of the arithmetic mean. The normality of the distribution of indicators was assessed using the Shapiro-Wilk W-test. To reveal the statistical difference between indicators in groups distributed normally, the Student's t-criterion of reliability was used, the degree of significance - r. The probability of the difference between relative values was determined by the Fisher's angular transformation method (Pφ).

The research design and all the methods used in this study were reviewed and approved by the bioethics commission of the Bukovinian State Medical University (protocol No. 8, dated 02/17/2023).

The study was carried out as part of the research work «Early diagnosis, treatment and prevention of combined pathology of the gastrointestinal tract and thyroid gland in children» (state registration number 0116U002937, implementation period 02.2016-11.2022).

Results of the study

In 81.1% of babies, colic started after the 2nd week of life, in 18.9% - after the 1st month of life. The average age of onset of symptoms was 1.1 ± 0.1 months. The frequency of clinical signs in infants with intestinal colic is presented in Fig. 1.

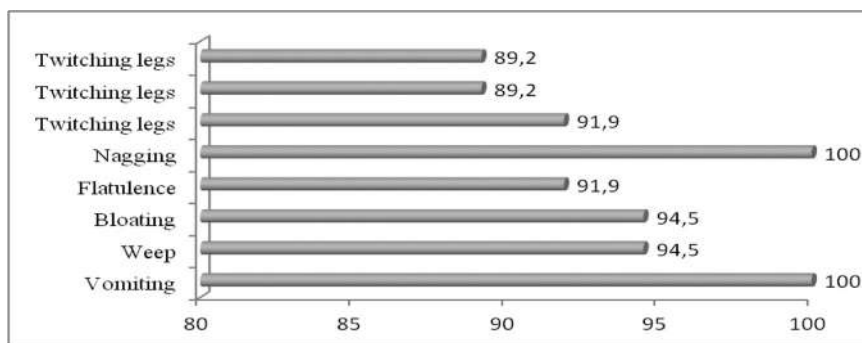


Fig. 1 Frequency of clinical symptoms in infants (%)
Initially, colic occurred less often (1-2 times a week) and lasted up to 15 minutes, with age, their frequency and duration increased (Fig. 2).

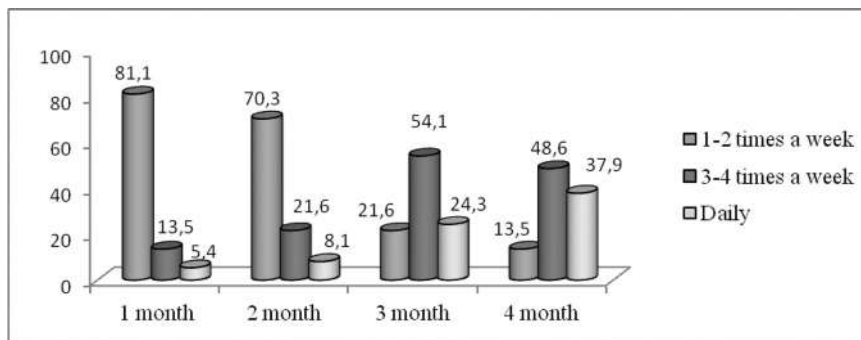


Fig. 2 Frequency of occurrence of colic in infants depending on age (%)

We identified the main risk factors for the development of colic in babies: younger age of parents ($F = 0.529$, $p = 0.001$), mother's smoking ($F = 0.498$, $p = 0.01$), hypodynamia of the mother during pregnancy ($F = 0.511$, $p = 0.02$), positive history of the father regarding functional diseases of the gastrointestinal tract ($F = 0.788$, $p = 0.004$), positive history of the mother regarding functional diseases of the gastrointestinal tract ($F = 0.489$, $p =$

0.01), food allergy in the mother ($F = 0.476$, $p = 0.02$), food allergy in the father ($F = 0.329$, $p = 0.05$), early (up to 3 months) transfer of the child to mixed or artificial feeding ($F = 0.324$, $p = 0.05$), hypoxic-ischemic CNS damage ($F = 0.467$, $p = 0.05$), body weight at birth < 2900 g ($F = 0.531$, $p = 0.01$). The use of traditional and postural therapy in babies with colic led to a gradual decrease in the severity of most symptoms (table).

Table

Dynamics of clinical symptoms in infants with intestinal colic depending on the method of treatment

Clinical sign	Group I (%) n=17			Group II (%) n=20			p
	3 days	7 days	10 days	3 days	7 days	10 days	
Vomiting	11,8	29,4	52,9	10,0	30,0	50,0	>0,05
Weep	5,8	35,3	52,9	15,0	30,0	50,0	>0,05
Bloating	17,6	35,3	47,1	15,0	30,0	50,0	>0,05
Flatulence	35,2	35,2	29,4	20,0	20,0	55,0	<0,05
Nagging	41,2	35,2	23,5	20,0	30,0	50,0	<0,05
Twitching legs	17,6	35,3	47,1	15,0	30,0	55,0	>0,05
Sleep disturbance	5,8	35,3	52,9	15,0	30,0	55,0	>0,05
Change in bowel movements	11,8	29,4	52,9	10,0	30,0	50,0	>0,05

Note: p - probability, comparison with the group I

By the 10th day of treatment, the main clinical symptoms of intestinal colic disappeared in most (91.9%) of the babies who were under observation. Only 8.1% of children had individual clinical symptoms (vomiting, stool pattern, flatulence). The dynamics of symptoms in children of both observation groups was almost the same, with the exception of such signs of colic as flatulence and grunting, which disappeared faster by 2.7 ± 0.6 days in children who

were on postural therapy. The frequency of colic attacks also decreased (Fig. 3). One infant of group I and 2 infants of group II, in whom the frequency of colic did not decrease, were diagnosed with lactase deficiency, which required additional administration of enzyme therapy. We noted positive dynamics of body weight gain in infants of both groups (average monthly gain of 660.5 ± 120.7 g and 674.8 ± 118.3 g, $p < 0.05$).

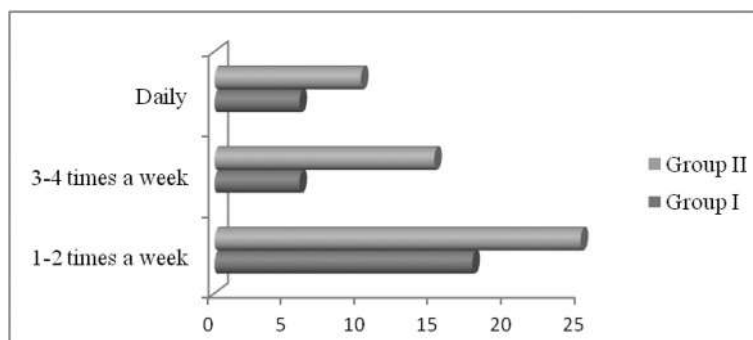


Fig. 3 The frequency of colic attacks in children depending on the method of treatment

Discussion

The prevalence of intestinal colic in infants is quite high, but it is higher among European infants [15] and lower among Asian infants [16]. A possible explanation for the differences in the prevalence of colic lies in the different interpretations of this condition. The results of the study [17] indicate that maternal perinatal health status associated with infant pain may be an important factor to consider in understanding the reporting and prevalence of colic, abdominal pain, and pain or other discomfort that lead to a visit to the doctor.

Our study found that colic was more often observed in the evening or at night. Like other researchers, we failed to find a significant difference in the prevalence of colic between exclusively breastfed and formula-fed infants, but early transfer of infants to mixed or formula feeding was a risk factor for the development of colic [18, 19]. In contrast to the study [20], we and other researchers [17] did not establish a relationship between the prevalence of colic in infants and the social status of parents. However, the conducted study showed a relationship between the age of the parents, smoking of the mother and hypodynamia of the mother during pregnancy, a positive history of the parents regarding functional diseases of the gastrointestinal tract, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system and body weight at birth of 2900 g and less and intestinal colic in infants. The importance of the influence of these factors was partially confirmed in the study [21].

We did not investigate the effect of cow's milk in the diet of a nursing mother on the incidence of intestinal colic in infants, but research [22-24] documented the effectiveness of removing cow's milk from the diet of a formula-fed infant and from the diet of a nursing mother. There are educational programs for preparing parents to deal with children's colic

Reference

1. de Morais MB, Toporovski MS, Tofoli MHC, Barros KV, Silva LR, Ferreira CHT. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Brazilian Infants Seen in Private Pediatric Practices and Their Associated Factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(1):17-23. doi: 10.1097/MPG.0000000000003469
2. Cordeiro Santos ML, da Silva Júnior RT, de Brito BB, França da Silva FA, Santos Marques H, Lima de Souza Gonçalves V, et al. Non-pharmacological management of pediatric functional abdominal pain disorders: Current evidence and future perspectives. *World J Clin Pediatr.* 2022;11(2):105-19. doi: 10.5409/wjcp.v11.i2.105
3. Muhardi L, Aw MM, Hasosah M, Ng RT, Chong SY, Hegar B, et al. A Narrative Review on the Update in the Prevalence of Infantile Colic, Regurgitation, and Constipation in Young Children: Implications of the ROME IV Criteria. *Front Pediatr [Internet].* 2022[cited 2023 Feb 28];9:778747. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.778747/full> doi: 10.3389/fped.2021.778747
4. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
5. Wei Z, Yang Q, Yang Q, Yang J, Tantai X, Xing X, et al. Rome III, Rome IV, and Potential Asia Symptom Criteria for Functional Dyspepsia Do Not Reliably Distinguish Functional From Organic Disease. *Clin Transl Gastroenterol [Internet].* 2020[cited 2023 Feb 28];11(12):e00278. Available from: https://journals.lww.com/ctg/Fulltext/2020/12000/Rome_III,_Rome_IV,_and_Potential_Asia_Symptom.12.aspx doi: 10.14309/ctg.0000000000000278
6. Huang H, Wang C, Lin W, Zeng Y, Wu B. A population-based study on prevalence and predisposing risk factors of infant functional gastrointestinal disorders in a single center in Southern Fujian. *Front Pediatr [Internet].* 2022[cited 2023 Feb 28];10:993032. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.993032/full> doi: 10.3389/fped.2022.993032
7. Gordon M, Biagioli E, Sorrenti M, Lingua C, Moja L, Banks SS, et al. Dietary modifications for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2018[cited 2023 Feb 28];10(10):CD011029. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011029.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD011029.pub2
8. Ahmed M, Billoo AG, Iqbal K, Memon A. Clinical Efficacy Of Lactase Enzyme Supplement In Infant Colic: A Randomised Controlled Trial. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(12):1744-7.
9. Li X, Xu Y. Unraveling the Molecular Mechanisms of Fructus Anisi Stellati as a Remedy for Infantile Colic by Network Pharmacology. *Evid Based Complement Alternat Med [Internet].* 2020[cited 2023 Feb 28];2020:9210304. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/ecam/2020/9210304.pdf> doi: 10.1155/2020/9210304
10. Mai T, Fatheree NY, Gleason W, Liu Y, Rhoads JM. Infantile Colic: New Insights into an Old Problem. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(4):829-44. doi: 10.1016/j.gtc.2018.07.008

[25-27]. Also in the scientific literature there is data on the use of non-medicinal methods of eliminating intestinal colic [28-30]. Recently, attention has been drawn to the use of postural therapy in infants with intestinal colic, i.e. preventive holding and carrying, use of a baby carrier or landing to simulate a sitting position. This helps to relax the muscles of the small pelvis, and the pose with the legs tightly brought to the stomach helps to get rid of excessive gas accumulation, easing the condition of the child [17]. In our study, the use of progressive therapy in babies with intestinal colic showed a fairly high efficiency. Undoubtedly, such a practice does not guarantee 100% elimination of colic, but it usually helps to reduce their expression and has a number of advantages, namely, reducing the financial costs of medicines and forming a special emotional contact between the baby and the parents, which will create a foundation for trusting relationships in the future.

Conclusions

1. The average age of the onset of symptoms of intestinal colic in infants was 1.1 ± 0.1 months and were manifested by crying and vomiting (100%).

2. The relationship between the age of the parents, the mother's smoking and the mother's hypodynamia during pregnancy, a positive history of the parents regarding functional diseases of the gastrointestinal tract, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system and a birth weight of less than 2900 g and intestinal colic in infants was established.

3. The use of translational therapy in infants with intestinal colic is an effective method of their treatment, which is confirmed by the positive dynamics of symptoms, a decrease in the frequency and duration of colic attacks, a sufficient increase in body weight and does not require the cost of medication.

11. Kim JH, Lee SW, Kwon Y, Ha EK, An J, Cha HR, et al. Infantile Colic and the Subsequent Development of the Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28(4):618-29. doi: 10.5056/jnm21181
12. Glanville J, Ludwig T, Lifschitz C, Mahon J, Miqdady M, Saps M, et al. Costs associated with functional gastrointestinal disorders and related signs and symptoms in infants: a systematic review protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2016[cited 2023 Feb 28];6(8):e011475. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/6/8/e011475.full.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2016-011475
13. Narang M, Shah D. Oral lactase for infantile colic: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2023 Feb 28];22(1):468. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-022-03531-8.pdf> doi: 10.1186/s12887-022-03531-8
14. Dobson D, Lucassen PL, Miller JJ, Vlioger AM, Prescott P, Lewith G. Manipulative therapies for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012[cited 2023 Feb 28];12:CD004796. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004796.pub2/full#0> doi: 10.1002/14651858.CD004796.pub2
15. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, Tabbers MM, Staiano A, et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in European Infants and Toddlers. *J Pediatr.* 2020;221:107-14. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.02.076
16. Chia LW, Nguyen TVH, Phan VN, Luu TTN, Nguyen GK, Tan SY, et al. Prevalence and risk factors of functional gastrointestinal disorders in Vietnamese infants and young children. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2023 Feb 28];22(1):315. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-022-03378-z.pdf> doi: 10.1186/s12887-022-03378-z
17. Desprée AW, Mägi CO, Småstuen MC, Glavin K, Nordhagen L, Jonassen CM, et al. Prevalence and perinatal risk factors of parent-reported colic, abdominal pain and other pain or discomforts in infants until 3 months of age - A prospective cohort study in PreventADALL. *J Clin Nurs.* 2022;31(19-20):2784-96. doi: 10.1111/jocn.16097
18. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(3):207-16. doi: 10.5223/pghn.2019.22.3.207
19. Gondim MMB, Goulart AL, Morais MB. Prematurity and functional gastrointestinal disorders in infancy: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2022;140(4):540-6. doi: 10.1590/1516-3180.2021.0622.R1.29102021
20. Canivet CA, Ostergren PO, Rosén AS, Jakobsson IL, Hagander BM. Infantile colic and the role of trait anxiety during pregnancy in relation to psychosocial and socioeconomic factors. *Scand J Public Health.* 2005;33(1):26-34. doi: 10.1080/14034940410028316
21. Scarpato E, Salvatore S, Romano C, Bruzzese D, Ferrara D, Inferrera R, et al. Prevalence and Risk Factors of Functional Gastrointestinal Disorders: A Cross-Sectional Study in Italian Infants and Young Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(2):e27-35. doi: 10.1097/MPG.0000000000003653
22. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R. Cow's milk-induced gastrointestinal disorders: From infancy to adulthood. *World J Clin Pediatr.* 2022;11(6):437-54. doi: 10.5409/wjcp.v11.i6.437
23. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2016;58(1):1-11. doi: 10.24953/turkjp.2016.01.001
24. Fioocchi A, Barrio-Torres J, Dupont C, Howells HE, Shamir R, Venter C, et al. Hydrolyzed rice formula for dietary management of infants with cow's milk allergy. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2022[cited 2023 Feb 28];15(12):100717. Available from: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(22\)00093-X/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(22)00093-X/fulltext) doi: 10.1016/j.waojou.2022.100717
25. Gordon M, Gohil J, Banks SS. Parent training programmes for managing infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019[cited 2023 Feb 28];12(12):CD012459. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012459.pub2/full#0> doi: 10.1002/14651858.CD012459.pub2
26. Barlow J, Bergman H, Kornør H, Wei Y, Bennett C. Group-based parent training programmes for improving emotional and behavioural adjustment in young children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016[cited 2023 Feb 28];2016(8):CD003680. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003680.pub3/full#0> doi: 10.1002/14651858.CD003680.pub3
27. Bemanalizadeh M, Badihian N, Khoshhali M, Badihian S, Hosseini N, Purpirali M, et al. Effect of parenting intervention through "Care for Child Development Guideline" on early child development and behaviors: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2023 Feb 28];22(1):690. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-022-03752-x.pdf> doi: 10.1186/s12887-022-03752-x
28. Buffone F, Monacis D, Tarantino AG, Dal Farra F, Bergna A, Agosti M, et al. Osteopathic Treatment for Gastrointestinal Disorders in Term and Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2023 Feb 28];10(8):1525. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/10/8/1525> doi: 10.3390/healthcare10081525
29. Gorka AM, Nauta F, Bijlsma MW, et al. Current treatment practice of functional abdominal pain disorders in children: A multicenter survey. *Indian J Gastroenterol.* 2022;41(4):369-377. <https://doi.org/10.1007/s12664-022-01253-4>
30. Carnes D, Plunkett A, Ellwood J, Miles C. Manual therapy for unsettled, distressed and excessively crying infants: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 28];8(1):e019040. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/8/1/e019040.full.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2017-019040

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПОСТУРАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У НЕМОВЛЯТ ІЗ ЧАСТИМИ КИШКОВИМИ КОЛЬКАМИ

Т.В. Сорокман, В.Г. Остапчук

Буковинський державний медичний університет
(Україна, Чернівці)

Резюме

Дитячі кольки – це загальний термін, який використовується для позначення надмірного плачу, болю в животі та дискомфорту в перші місяці життя, і вони викликають стрес у батьків та занепокоєння в клініцистів. Кольки у немовлят розповсюджені в усьому світі. Римські критерії пропонують діагностичні критерії для функціональних симптомів шлунково-кишкового тракту, але не обговорюють їх лікування. Маніпулятивні методи лікування розглядаються як ефективні втручання для зменшення тяжкості симптомів.

Мета. Оцінити ефективність постуральної терапії в немовлят із кишковими кольками.

Матеріали і методи. У поточному проспективному когортному дослідженні використовувалися дані, отримані від когорти «мати-дитина». Під спостереженням знаходилися 37 пар «мати-дитина» (вік немовлят від 2 тижнів до 4 місяців). Методом простої рандомізації створено дві групи спостереження: I група – 17 немовлят, які отримували традиційну терапію (препарати на основі симетикону, прокінетики, ферменти, спазмолітики, при значному метеоризмі застосовували газовідвідну трубку чи мікроклізму), II група – 20 немовлят, яким виконували постуральну терапію.

Для виявлення статистичної різниці між показниками в групах, розподілених нормально, застосовувався t-критерій достовірності Ст'юдента, ступінь значимості – p. Вірогідність різниці між відносними величинами визначалася методом кутового перетворення Фішера (Pф).

Дизайн дослідження та всі методи, використані в цьому дослідженні, розглянуто та схвалено комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 8 від 17.02.2023).

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Рання діагностика, лікування і профілактика поєднаної патології шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози у дітей» (номер державної реєстрації 0116U002937, термін виконання 02.2016-11.2022 рр.).

Результати. У 81,1% немовлят кольки розпочиналися після 2 тижня життя, у 18,9% - після 1-го місяця життя. Середній вік появи симптомів становив $1,1 \pm 0,1$ місяця. Спочатку кольки виникали рідше (1-2 рази на тиждень) та тривали до 15 хвилин, з віком їх частота та тривалість збільшувалися. Нами виділено основні фактори ризику розвитку кольки у немовлят: молодший вік батьків ($\Phi = 0,529$, $p = 0,001$), тютюнопалінням матері ($\Phi = 0,498$, $p = 0,01$), гіподинамією матері під час вагітності ($\Phi = 0,511$, $p = 0,02$), позитивний анамнез у батька щодо функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту ($\Phi = 0,788$, $p = 0,004$), позитивний анамнез у матері щодо функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту ($\Phi = 0,489$, $p = 0,01$), харчова алергія у матері ($\Phi = 0,476$, $p = 0,02$), харчова алергія у батька ($\Phi = 0,329$, $p = 0,05$), раннє (до 3 місяців) переведення дитини на змішане або штучне вигодовування ($\Phi = 0,324$, $p = 0,05$), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС ($\Phi = 0,467$, $p = 0,05$), маса тіла при народженні < 2900 г ($\Phi = 0,531$, $p = 0,01$). Динаміка симптомів у дітей обох груп спостереження була майже однаковою, за виключенням таких ознак кольки як метеоризм та бурчання, які в дітей, що знаходилися на постуральній терапії, зникали швидше на $2,7 \pm 0,6$ дні. Зменшувалася також частота нападів кольки. Відзначено позитивну динаміку прибавки маси тіла у немовлят обох груп.

Висновки

1. Середній вік появи симптомів кишкових кольок у немовлят становив $1,1 \pm 0,1$ місяця.
2. Встановлено зв'язок між віком батьків, тютюнопалінням матері та гіподинамією матері під час вагітності, позитивним анамнезом у батьків щодо функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту, гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС та масою тіла при народженні менше 2900г та кишковими кольками у немовлят.
3. Застосування постуральної терапії у немовлят із кишковими кольками є ефективним методом їх лікування, що підтверджується позитивною динамікою симптомів, зменшенням частоти та тривалості нападів кольки, достатньою прибавкою маси тіла та не потребує витрат на ліки.

Ключові слова: немовлята; кишкові кольки; постуральна терапія.

Contact Information:

T. Sorokman - MD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>

ResearcherID: C-8219-2017

Контактна інформація:

Сорокман Таміла Василівна – д.мед.н., професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: t.sorokman@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>

ResearcherID: C-8219-2017

V. Ostapchuk - PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: ostapchukvalentina15@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2595-4770>

Остапчук Валентина Григорівна - к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: ostapchukvalentina15@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2595-4770>



Received for editorial office on 15/01/2023
Signed for printing on 20/02/2023

UDC: 612.133+616-089.5+613.95
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.3

CHANGES IN THE INDICATORS OF ABDOMINAL ARTERIAL CIRCULATION WHEN APPLYING VARIOUS ANESTHETIC TECHNIQUES IN CHILDREN

Yu. V. Semkovych

Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Ivano-Frankivsk National Medical University
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Summary

Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome result from increased intra-abdominal pressure. In addition, intra-abdominal hypertension has been reported to be an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality.

The study aimed to compare the efficacy and the effect of various anesthetic techniques using regional anesthesia on the indicators of abdominal arterial circulation in anterior abdominal wall surgery in children.

Materials and Methods. *The study included 90 children at the age of 7-18 years. All children underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia and were divided into 3 groups: Group I included 30 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using morphine; Group II comprised 30 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the transversalis fascia plane block combined with the quadratus lumborum block 4 via a single injection; Group III included 30 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the TFPB.*

The manuscript was approved by the Ethics Committee of the Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", as evidenced by an Excerpt from the Minute of the Committee Meeting No. 2 dated February 24, 2022.

The results obtained were statistically processed using statistical measures of variation, correlation analysis, Student's t-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The proportions were statistically compared by using a z-test.

The study is a fragment of the research project of the Department of Children Diseases of Postgraduate Medical Education Faculty, Ivano-Frankivsk National Medical University "Health Status and Adaption of Children from the Precarpathian Region with Somatic Diseases, Their Prevention" 2021-2026, state registration number 0121U111129; the author is a co-researcher.

Results and Discussion. *The analysis of acute pain on the selected scales found significantly higher indicators of acute pain on the FLACC scale in the group of conventional anesthesia (Group I, $p < 0.001$) as compared to Group II, where the TFPB in combination with the QLB-4 was used. The analysis of the Likert scale responses found that, over the course of treatment, there was a significant reduction in pain indicators among patients of Group II as compared to those in Group I and Group III ($p < 0.001$). High pain intensity in children who received conventional anesthesia led to a prolonged length of hospital stay and increased IAP (FLACC scale ($r_{x,y} = 0.38 \pm 0.16$, $p = 0.02$)).*

Conclusions. *A combination of regional anesthesia techniques and conventional anesthesia leads to a reduction in IAP, and increase in APP, a decrease in the resistance index in the superior mesenteric artery and shortens the length of hospital stay as compared to conventional anesthesia management.*

Keywords: *Children; Regional Anesthesia; Myofascial Blocks; Opioids.*

Introduction

The abdomen is a closed space enclosed by the spine, pelvis, diaphragm, and abdominal wall. The elasticity of the walls and character of abdominal contents determine the pressure within the abdominal cavity at a given time. Intra-abdominal pressure (AIP) is defined as the steady-state pressure concealed within the abdominal cavity [1]. Abdominal pressure varies depending on the patient's physiological status, increases with aspiration, use of abdominal muscles, and increase in fluid volume (e.g., ascites, blood). AIP is also affected by conditions limiting abdominal cavity expansion (e.g., third-spacing, burn eschars, contractures). Normal IAP ranges between 0 - 10 mm Hg. One study indicated that in children whose IAP was measured directly through the peritoneal dialysis catheter following cardiac surgery, median IAP was found to be 4 mm Hg with a range of 1 - 8 mm Hg [2]. Abdominal perfusion pressure (APP), similar to cerebral perfusion pressure, is defined as

the mean arterial pressure minus IAP. In adults, it has been considered as a more accurate predictor of visceral perfusion. Increased IAP is an adverse complication often diagnosed in the postoperative period in children; it has a negative effect on organ functioning and can result in multiple organ failure [3]. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome result from increased IAP. Nevertheless, routine IAP measurement is not frequently used in pediatric practice and is not regarded as the standard for most intensive care units [4]. In addition, intra-abdominal hypertension has been reported to be an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality [5-10]. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome are as follows: decreased compliance of the abdominal wall after abdominal surgery, increased intraluminal content, ascites, hepatomegaly, abdominal tumors, capillary leak syndrome in septic shock, congenital

diaphragmatic hernia, gastroschisis [11].

Abdominal wall surgeries account for 88% of all pediatric surgeries. To provide analgesia and protect from aggressive surgical management, due to psychological characteristics of children, general anesthesia is used; however, the main reason for using this type of anesthesia is that pediatric anesthesiologists have insufficient knowledge of the technique and methods of regional anesthesia due to the prevalence of the myth about excessive invasiveness of regional analgesia [12]. Analgesic efficacy of different types of regional anesthetic blocks has not been studied sufficiently; therefore, peripheral nerve blocks can have advantages over central nerve blocks due to their safety and analgesia duration [13, 14]. As the perioperative pain control may involve long-term and persistent opioid use, the application of regional anesthesia, as a part of multimodal approach to pain management, results in reducing opioid use after surgery, thereby providing an adequate postoperative analgesia as compared to opioids [15].

In general, despite the advantages of this analgesia type, the implication of regional anesthesia techniques is still insufficient [16, 17]. According to the recently published data, peripheral nerve blocks were used only in 25.5% out of 12 million surgeries; regional anesthesia techniques were used in 3.3% of these cases only [18]. If opioids had a universal effect and caused no side effects, there would be no acute pain. For success of regional anesthesia, it should be indicated correctly, block the target nerve, and use the appropriate technique and equipment [19-22]. In addition, regional anesthesia should be an integral part of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) program, while opioids should be avoided whenever possible due to their unfavorable side effects [23-27].

The aim of the study was to compare the efficacy and the effect of various anesthetic techniques using regional anesthesia on the indicators of abdominal arterial circulation in anterior abdominal wall surgery in children.

Materials and Methods

The study included 90 (49 boys and 41 girls) children at the age of 7-18 years who were treated at the surgical department of a Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Ivano-Frankivsk, Ukraine, and underwent anterior abdominal wall surgery for inguinal hernia, appendicitis using different analgesic techniques during 2020-2022. Inclusion criteria were children with inguinal hernia and appendicitis ASA grades I-II at the age of 7-18 years, with the mandatory parental consent to involve their child in clinical research. Exclusion criteria included children less than 7 years of age; those with ASA grade III or higher, mental disorders, neoplasms, or tumors, acute or inflammatory processes of any etiology and localization, sepsis, shock; those who previously underwent lower abdominal surgery; those who experienced pain for six months prior to surgery; those who refused to participate in the research; children whose parents refused to give consent and children who gave no consent.

All children were divided into 3 groups: Group I included 30 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using morphine; Group II comprised 30 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the transversalis fascia plane block (TFPB) combined with the quadratus lumborum block 4 (QLB-4) via a single injection; Group III included 30 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the TFPB.

All children underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia. Postoperative pain management included multimodal analgesia. The assessment of acute pain and the quality of pain management was carried out by means of the Visual Analogue Scale (VAS), the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) scale, the Likert psychometric survey scale. The VAS, FLACC, and Likert scale scores were determined 6, 12, 72 hours after surgery and at discharge in all children.

Examination by ultrasonography involving gray scale (B-mode), color flow, and spectral Doppler imaging allows for timely assessment of central hemodynamics and early detection of inadequate pain management. Abdominal arterial circulation was assessed by means of a Philips Lumify handheld ultrasound device using a low-frequency (2-5 MHz) convex transducer.

All clinical and laboratory studies were conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects". According to the Law, prior to a subject's participation in the study, a written informed consent form was signed by each subject (parents/adult guardians). The manuscript was approved by the Ethics Committee of the Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", as evidenced by an Excerpt from the Minute of the Committee Meeting No. 2 dated February 24, 2022.

The results obtained were statistically processed using statistical measures of variation, correlation analysis, Student's t-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The proportions were statistically compared by using a z-test.

The study is a fragment of the research project of the Department of Children Diseases of Postgraduate Medical Education Faculty, Ivano-Frankivsk National Medical University "Health Status and Adaptation of Children from the Precarpathian Region with Somatic Diseases, Their Prevention" 2021-2026, state registration number 0121U111129; the author is a co-researcher. Results and Discussion

The assessment of children's age, body weight, and gender found no difference, indicating a representative sample. The analysis of acute pain on the selected scales revealed that from the moment of awakening after surgery until the discharge time, children of Group I (conventional anesthesia, $p < 0.001$) had significantly higher indicators of acute pain on the FLACC scale as compared to Group II, where the TFPB in combination with the QLB-4 was used. The comparison of the indicators in Group I and Group III revealed significantly lower rates in

Group III only in the postoperative period (7.29 ± 0.13 vs 5.13 ± 0.18 , $p_2 < 0.001$) and on the first day after surgery (4.31 ± 0.19 vs 2.97 ± 0.09 , $p_2 < 0.001$). Meanwhile, single-shot TFPB combined with the QLB-4 was found to result in reducing pain intensity throughout the entire treatment period ($p_3 < 0.001$), except for the first postoperative day (2.80 ± 0.13 vs 2.97 ± 0.09 , $p_3 > 0.05$) (Table 1).

The comparison of pain intensity between Group I and Group II found a statistically significant difference in the VAS score throughout the entire treatment period ($p < 0.001$). The same comparison between Group I and Group III confirmed the difference only in the postoperative period and six hours postoperatively ($p < 0.001$), with no significant difference until discharge. Children who received the combined regional block responded to pain management better than those receiving the TFPB alone (Table 1).

The analysis of the Likert scale responses found the following: according to the Fisher's least significant difference (LSD) test for pairwise comparison of groups, over the course of treatment, patients of Group II had significantly lower pain indicators as compared to those in Group I and Group III ($p < 0.001$). The application of the combined regional block in Group II was accompanied by significantly lower postoperative pain intensity – by 1.72 and 1.7 times, as compared to Group I and Group III (5.93 ± 0.19 in Group II vs 10.57 ± 0.18 and 10.12 ± 0.15 in Group I and Group III, respectively, $p < 0.001$). At the time of discharge, pain intensity was lower in Group II – by 1.87 and 1.55 times, respectively, as compared to other anesthetic techniques (3.50 ± 0.15 in Group II vs 6.57 ± 0.14 and 5.45 ± 0.22 in Group I and Group III, respectively, $p < 0.001$) (Table 1).

Table 1

Acute pain assessment scales

		Group I n=30	Group II n=30	Group III n=30	P ₁	P ₂	P ₃
		M±m	M±m	M±m			
FLACC	immediately after surgery	7.29±0.13	4.57±0.14	5.13±0.18	<0.001	<0.001	<0.05
	six hours after surgery	6.29±0.17	3.73±0.17	5.87±0.17	<0.001	>0.05	<0.001
	twelve hours after surgery	5.26±0.17	3.20±0.14	4.92±0.09	<0.001	>0.05	<0.001
	one day after surgery	4.31±0.19	2.80±0.13	2.97±0.09	<0.001	<0.001	>0.05
	three days after surgery	3.77±0.18	2.40±0.18	3.32±0.16	<0.001	>0.05	<0.001
	at discharge	3.26±0.19	1.77±0.14	2.86±0.07	<0.001	>0.05	<0.001
VAS	immediately after surgery	7.54±0.11	4.33±0.15	4.9±0.16	<0.001	<0.001	<0.05
	six hours after surgery	6.63±0.14	3.70±0.17	4.07±0.20	<0.001	<0.001	>0.05
	twelve hours after surgery	5.66±0.16	3.10±0.15	5.12±0.22	<0.001	>0.05	<0.001
	one day after surgery	4.6±0.18	2.97±0.16	4.08±0.19	<0.001	>0.05	<0.001
	three days after surgery	3.89±0.15	2.27±0.14	3.47±0.16	<0.001	>0.05	<0.001
	at discharge	3.17±0.19	1.73±0.13	2.7±0.14	<0.001	>0.05	<0.001
Likert	before surgery	13.8±0.16	13.53±0.21	13.17±0.19	>0.05	<0.05	>0.05
	after surgery	10.57±0.18	5.93±0.19	10.12±0.15	<0.001	>0.05	<0.001
	at discharge	6.57±0.14	3.50±0.15	5.45±0.22	<0.001	<0.001	<0.001

Notes:

- p₁* - a statistically significant difference between Group I and Group II;
- p₂* - a statistically significant difference between Group I and Group III;
- p₃* - a statistically significant difference between Group II and Group III.

The analysis of the correlation coefficient between pain intensity and length of stay suggested that high pain intensity in children who received conventional anesthesia led to a prolonged length of hospital stay (FLACC scale ($r_{x,y} = 0.38 \pm 0.16$, $p = 0.02$). In patients of Group I, a moderate positive correlation was seen. In addition, in children of Group III who received the TFPB alone, there was a moderate positive correlation on the VAS (VAS ($r_{x,y} = 0.42 \pm 0.18$, $p = 0.02$) (Table 2).

The analysis of IAP indicators confirmed increasing IAP in the group of opioid anesthesia (14.9 ± 2.2 mm Hg after surgery, 14.4 ± 4.1 mm

Hg 12 hours following surgery, 14.9 ± 2.0 mm Hg 24 hours after surgery, 10.1 ± 1.8 mm Hg 72 hours postoperatively, $p < 0.05$), which was not observed in patients treated with regional anesthesia techniques (Table 3). Patients who received opioid anesthesia had the lowest

APP 24 hours following surgery (52.2 ± 2.6 mm Hg, $p < 0.05$) as compared to patients who received regional myofascial blocks (69.5 ± 2.8 mm Hg and 63.5 ± 2.8 mm Hg in Group II and Group III, respectively), that was a sign of IAP normalization and, probably, the adequacy of pain management and elimination of intra-abdominal hypertension

frequently present in the postoperative period after abdominal surgeries.

To confirm the difference between the methods of analgesia and intra-abdominal hypertension assessment, blood flow in the superior mesenteric artery and renal arteries was studied. In children receiving opioids for pain management (Group I), 12, 24, and 72 hours after surgery, high resistive indices (IR) in the superior mesenteric artery were found

- 0.94 ± 0.02 , 0.90 ± 0.04 and 0.83 ± 0.07 ($p < 0.05$), respectively, while in children who received myofascial blocks, these indices were within the normal range (0.60 ± 0.03 , 0.60 ± 0.01 , 0.67 ± 0.07 and 0.64 ± 0.03 , 0.62 ± 0.02 , 0.68 ± 0.07 in Group II and Group III, respectively), that pathogenetically reflected the block of microcirculatory blood flow and, as a result, ineffective pain management when using traditional anesthesia methods only (Table 3).

Table 2

Correlation between pain intensity and length of stay

Group I	FLACC/length of stay	$r_{xy} = -0.38 \pm 0.16$	$p = 0.02$
	VAS/length of stay	$r_{xy} = 0.14 \pm 0.16$	$p = 0.39$
	Likert/length of stay	$r_{xy} = -0.12 \pm 0.17$	$p = 0.51$
Group II	FLACC/length of stay	$r_{xy} = -0.07 \pm 0.19$	$p = 0.70$
	VAS/length of stay	$r_{xy} = 0.09 \pm 0.18$	$p = 0.62$
	Likert/length of stay	$r_{xy} = -0.06 \pm 0.18$	$p = 0.77$
Group III	FLACC/length of stay	$r_{xy} = 0.16 \pm 0.17$	$p = 0.41$
	VAS/length of stay	$r_{xy} = 0.42 \pm 0.18$	$p = 0.02$
	Likert/length of stay	$r_{xy} = -0.04 \pm 0.19$	$p = 0.82$

Table 3

Changes in the indicators of abdominal circulation and intra-abdominal pressure (M±m)

Indicators	Study period			
	immediately after surgery	12 hours after surgery	24 hours after surgery	72 hours after surgery
Opioid anesthesia, n=30				
IAP, mm Hg	$14.9 \pm 2.2^*$	$14.4 \pm 4.1^{*,**}$	$14.9 \pm 2.0^{*,**}$	$10.1 \pm 1.8^{*,**}$
APP, mm Hg	$60.8 \pm 4.4^*$	$55.5 \pm 3.2^{*,**}$	$52.2 \pm 2.6^{*,**}$	$52.4 \pm 6.0^{*,**}$
IR (a.mes.sup.)	0.79 ± 0.02	$0.94 \pm 0.02^{*,**}$	$0.90 \pm 0.04^{*,**}$	$0.83 \pm 0.07^{*,**}$
IR (a.renal.dex.)	0.70 ± 0.04	$0.97 \pm 0.03^{*,**}$	$0.96 \pm 0.08^{*,**}$	$0.89 \pm 0.03^{*,**}$
IR (a.renal.sin)	0.78 ± 0.02	$0.91 \pm 0.03^{*,**}$	$0.94 \pm 0.04^{*,**}$	$0.85 \pm 0.02^{*,**}$
General anesthesia and QLB+TFPB, n=30				
IAP, mm Hg	6.7 ± 2.2	5.4 ± 4.1	5.8 ± 2.0	5.2 ± 1.8
APP, mm Hg	70.4 ± 4.4	69.2 ± 4.0	69.5 ± 2.8	68.3 ± 5.4
IR (a.mes.sup.)	0.74 ± 0.04	0.60 ± 0.03	0.60 ± 0.01	0.67 ± 0.07
IR (a.renal.dex.)	0.64 ± 0.04	0.63 ± 0.04	0.72 ± 0.04	0.68 ± 0.04
IR (a.renal.sin)	0.68 ± 0.06	0.64 ± 0.04	0.68 ± 0.04	0.68 ± 0.04
General anesthesia and TFPB, n=30				
IAP, mm Hg	9.1 ± 2.2	7.4 ± 4.1	5.9 ± 2.0	5.4 ± 1.8
APP, mm Hg	64.4 ± 4.4	65.2 ± 4.0	63.5 ± 2.8	65.3 ± 5.1
IR (a.mes.sup.)	0.74 ± 0.04	0.64 ± 0.03	0.62 ± 0.02	0.68 ± 0.07
IR (a.renal.dex.)	0.68 ± 0.06	0.63 ± 0.04	0.70 ± 0.04	0.69 ± 0.05
IR (a.renal.sin)	0.70 ± 0.08	0.66 ± 0.04	0.72 ± 0.02	0.78 ± 0.07

Notes:

* - a statistically significant difference in the indicators between Group I and Group II, ($p < 0.05$);

** - a statistically significant difference in the indicators between Group I and Group III, ($p < 0.05$).

The results obtained may be indicative of the following: patients receiving general anesthesia have high acute pain scores on the FLACC, VAS, and Likert scales. The efficacy of regional anesthesia techniques combined with conventional anesthesia is based on the possibility to affect various mechanisms of pain

generation, both central and peripheral. Regional analgesia using a local anesthetic (bupivacaine 0.25% solution) allows for significant reducing the need for opioids, while their combination can restore the analgesic potential of the latter.

The analysis of the length of stay in the surgical

department revealed that children who underwent conventional anesthesia stayed at the hospital much longer as compared to those who received regional anesthesia (3.28±0.24 days in Group I vs 2.1±0.16 and 3.0±0.30 days in Group II and Group III, respectively, $p<0.05$). Children who received the

QLB-4 combined with the TFPB were discharged from the hospital on day 2.1±0.16, while children who were treated with the TFPB only – on day 3.0±0.30 ($p<0.05$), that indicated the efficacy of the proposed method of combining regional blocks via a single injection (Table 4).

Table 4

Length of stay in the surgical department

Indicator	Group I n=30	Group II n=30	Group III n=30
	M±m	M±m	M±m
Length of stay in the department	3.28±0.24	2.1±0.16*	3.0±0.30*

Note:

* - a statistically significant difference in the corresponding age groups as compared to Group I ($p<0.05$).

Conclusions

1. Acute pain assessment in the postoperative period should become a routine pediatric practice in Ukraine.

2. The application of pain assessment scales - FLACC, VAS and Likert psychometric survey scale, allows for timely diagnosis and early treatment with analgesics that can be regarded as a measure for the prevention of chronic pain, the prevalence of which can reach up to 40%.

3. Ultrasound-guided myofascial blocks in pediatric anesthesiology are safe and effective.

4. A combination of regional anesthesia techniques and conventional anesthesia leads to a reduction in IAP, an increase in APP, a decrease in the RI in the superior mesenteric artery and shortens the length of hospital stay as compared to conventional anesthesia management.

5. The TFPB combined with the QLB-4 via a single injection is a priority over the TFPB alone, that is confirmed by pain assessment scales and length of hospital stay.

Sources of funding: self-financing.

Reference

1. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med.* 2006;32(11):1722-32. doi: 10.1007/s00134-006-0349-5
2. Davis PJ, Koottayi S, Taylor A, Butt WW. Comparison of indirect methods of measuring intra-abdominal pressure in children. *Intensive Care Med.* 2005;31(3):471-5. doi: 10.1007/s00134-004-2539-3
3. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med.* 2005;33(2):315-22. doi: 10.1097/01.ccm.0000153408.09806.1b
4. Ejike JC, Bahjri K, Mathur M. What is the normal intra-abdominal pressure in critically ill children and how should we measure it? *Crit Care Med.* 2008;36(7):2157-62. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817b8c88
5. Horoz OO, Yildizdas D, Sari Y, Unal I, Ekinci F, Petmezci E. The relationship of abdominal perfusion pressure with mortality in critically ill pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 2019;54(9):1731-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.105
6. Reintam BA, Regli A, De Keulenaer B, Kimball EJ, Starkopf L, Davis WA, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Intra-Abdominal Hypertension in Critically Ill Patients-A Prospective Multicenter Study (IROI Study). *Crit Care Med.* 2019;47(4):535-42. doi: 10.1097/CCM.0000000000003623
7. Divarci E, Karapinar B, Yalaz M, Ergun O, Celik A. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg.* 2016;51(3):503-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.03.014
8. Thabet FC, Ejike JC. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pediatrics. A review. *J Crit Care.* 2017;41:275-82. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.06.004
9. De Waele JJ, Ejike JC, Leppäniemi A, De Keulenaer BL, De Laet I, Kirkpatrick AW, et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pancreatitis, paediatrics, and trauma. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(3):219-27. doi: 10.5603/AIT.a2015.0027
10. Liang YJ, Huang HM, Yang HL, Xu LL, Zhang LD, Li SP, et al. Controlled peritoneal drainage improves survival in children with abdominal compartment syndrome. *Ital J Pediatr [Internet].* 2015[cited 2023 Feb 12];41:29. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-015-0134-6> doi: 10.1186/s13052-015-0134-6
11. Rogers WK, Garcia L. Intraabdominal Hypertension, Abdominal Compartment Syndrome, and the Open Abdomen. *Chest.* 2018;153(1):238-50. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.023
12. Залецький БВ, Дмитрієв ДВ. Сучасні методи регіонарного знеболення періопераційного періоду у дітей в абдомінальній хірургії. Біль, знеболення і інтенсивна терапія. 2019;3:7-11. doi: 10.25284/2519-2078.3(88).2019.177371
13. Альбокрінов АА, Фесенко УА. Варіабельність серцевого ритму за різних видів регіонарної анестезії передньої черевної стінки у дітей. Біль, знеболення і інтенсивна терапія. 2015;3:24-9. doi: 10.25284/2519-2078.3(72).2015.84579
14. Semkovych Ya, Dmytriiev D. (2022) Elevated serum TLR4 level as a potential marker for postsurgical chronic pain in pediatric patients with different approaches to analgesia. *Front. Med.* 9:897533. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.897533>
15. Semkovych Ya, Dmytriiev D. (2022) Genetic influences on pain mechanisms. *Wiadomości Lekarskie, P.* 1776-1781/ doi: <https://doi.org/10.36740/wlek202207130>
16. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(7):691-7. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898
17. Brogi E, Kazan R, Cyr S, Giunta F, Hemmerling TM. Transversus abdominal plane block for postoperative

analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anaesth.* 2016;63(10):1184-96. doi: 10.1007/s12630-016-0679-x

18. Shi WZ, Miao YL, Yakoob MY, Cao JB, Zhang H, Jiang YG, et al. Recovery of gastrointestinal function with thoracic epidural vs. systemic analgesia following gastrointestinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(8):923-32. doi: 10.1111/aas.12375

19. Gabriel RA, Ilfeld BM. Use of Regional Anesthesia for Outpatient Surgery Within the United States: A Prevalence Study Using a Nationwide Database. *Anesth Analg.* 2018;126(6):2078-84. doi: 10.1213/ANE.0000000000002503

20. Tran DQ, Boezaart AP, Neal JM. Beyond Ultrasound Guidance for Regional Anesthesiology. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(5):556-63. doi: 10.1097/AAP.0000000000000628

21. Garmpi N, Dimitroulis D, Garmpi A, Diamantis E, Spartalis E, Schizas D, et al. Enhanced Recovery After Surgery: Is It Time to Change Our Strategy Regarding Laparoscopic Colectomy? *In Vivo.* 2019;33(3):669-74. doi: 10.21873/invivo.11525

22. Berian JR, Ban KA, Liu JB, Ko CY, Feldman LS, Thacker JK. Adherence to Enhanced Recovery Protocols in NSQIP and Association With Colectomy Outcomes. *Ann Surg.* 2019;269(3):486-93. doi: 10.1097/SLA.0000000000002566

23. Dmytriiev D, Dmytriiev K, Stoliarchuk O, Semenenko A. Multiple organ dysfunction syndrome: What do we know about pain management? A narrative review. *Anaesth. pain & intensive care* 2019;23(1):84-91.

24. Dmytriiev D. Assessment and treatment of postoperative pain in children. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2018;22(3):392-400.

25. Dmytriiev DV, Zaletskiy BV, Dmytriieva KY. Обґрунтування застосування схем мультимодальної аналгезії для післяопераційного знеболення у дітей. *Клінічна хірургія.* 2017;11:54-6. doi: 10.26779/2522-1396.2017.11.54

26. Merella F, Canchi-Murali N, Mossetti V. General principles of regional anaesthesia in children. *BJA Educ.* 2019;19(10):342-8. doi: 10.1016/j.bjae.2019.06.003

Tamura T, Shuichi Y, Ito S, Shibata Y, Nishiwaki KA. Crossover Healthy Volunteers Study of Quadratus Lumborum Block to Detect the Paravertebral Space Dissemination. In: *The Anesthesiology Annual Meeting [Internet]; 2017 Oct 21; American Society of Anesthesiologists (ASA), USA.* 2017[cited 2023 Feb 18];A1158. Available from: <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2017&index=18&absnum=3967>

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ АБДОМІНАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО КРОВООБІГУ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ МЕТОДИК ЗНЕБОЛЕННЯ У ДІТЕЙ

Я.В. Семкович

**КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»,
Івано-Франківський національний медичний університет
(м. Івано-Франківськ, Україна)**

Резюме

Внутрішньочеревна гіпертензія і абдомінальний компартмент-синдром виникають внаслідок підвищеного внутрішньочеревного тиску. Крім того, повідомляється, що внутрішньочеревна гіпертензія є незалежним фактором ризику смертності в педіатричному відділенні інтенсивної терапії.

Метою дослідження було порівняти ефективність та вплив різних методів знеболення із використанням методик регіонарної аналгезії на показники абдомінального артеріального кровообігу при оперативних втручаннях на передній черевній стінці у дітей.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 90 дітей віком 7-18 років, яким виконувалось оперативне втручання на передній черевній стінці під загальним знеболенням. I групу склали 30 дітей, оперованих на передній черевній стінці під загальним знеболенням із використанням морфіну. II групу склали 30 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота, в поєднанні з блокадою квадратного м'яза попереку із одного уколу. III групу склали 30 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота.

Стаття пройшла комісію з питань етики на базі КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня ІФОР», що підтверджується витягом з протоколу комісії №2 від 24.02.2022 року.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, критерію Стьюдента. Вірогідними вважались відмінності при $p < 0,05$. Порівняння часток здійснювалось за допомогою z-критерія.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб ПО ІФНМУ: «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика», номер державної реєстрації 0121U11129, терміни виконання 2021-2026 рр., автор є співвиконавцем теми.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз гострого болю згідно вибраних шкал встановив, що достовірно вищі показники гострого болю за шкалою FLACC у пацієнтів групи традиційного знеболення (I група, $p < 0,001$) порівняно із II групою, де використовувався комбінований міофасціальний блок. II група мала значно нижчий показник болю за опитувальником Likert на етапі всього лікування в порівнянні з I та III групами ($p < 0,001$). Висока інтенсивність болю в дітей, яким використовувалось традиційне знеболення веде до зростання внутрішньочеревного тиску ($p < 0,05$) та тривалості перебування (шкала FLACC ($rx, y = 0,38 \pm 0,16$, $p = 0,02$)).

Висновки. Регіонарні методики знеболення в комплексі із традиційною аналгезією приводять до зниження внутрішньочеревного тиску, зростання абдомінального перфузійного тиску та зниження індексу резистентності в брижовій артерії, а також скорочення термінів перебування у стаціонарі, порівняно із виключно традиційною анестезією.

Ключові слова: діти; регіонарна аналгезія; міофасціальні блоки; опіоїди.

Contact Information:

Yaroslav Semkovych – medical director of Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Associate of Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

e-mail: semkovych.doc@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8319-022X>

Researcher ID: AAY-7049-2020

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57853725600>

Контактна інформація:

Семкович Ярослав Васильович – медичний директор КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня», к.мед.н., доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: semkovych.doc@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8319-022X>

Researcher ID: AAY-7049-2020

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57853725600>



Received for editorial office on 10/01/2023

Signed for printing on 20/02/2023

UDC: 616.662-089.8-06-055.5:28-553-536.86
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.4

FEWER KNOTS IN CIRCUMCISION
ARE ASSOCIATED WITH LESS
POSTOPERATIVE PAIN:
A RETROSPECTIVE
COMPARATIVE STUDY

Süleyman Sağır^{1,2}, *Mustafa Azizoğlu*³,
*Müslüm Ergün*²

Islahiye State Hospital, Department of Urology¹
(Gaziantep, Turkey),
Istanbul Atlas University Department of Urology²
(Istanbul, Turkey),
Dicle University, Department of Pediatric Surgery
Section of Pediatric Urology³
(Diyarbakır, Turkey)

Summary

Male circumcision is the most frequently performed surgical procedure among Muslim and Jewish communities, mainly for medical, religious, and traditional reasons (1-4). In the USA, circumcision is frequently performed for cosmetic purposes. Although it is seen as a simple procedure, it is quite prone to complications like other surgical procedures. The early and long-term complications of circumcision are well known and the overall complication rate has been reported between 0.2% and 3.9%. Common complications associated with circumcision are acute bleeding, pain, edema, wound infection, and unnecessary foreskin. Rare complications include meatal stenosis, urethral fistula, partial and total glandular amputations, glandular necrosis, penile curvature, and penile rotation. In addition, keloid formation and scar hypertrophy are some rare complications that cause poor cosmetic appearance.

The aim of paper: *Our aim in this study was to investigate the effect of the number of sutures placed during circumcision on postoperative pain, infection, bleeding amount, and analgesic need in children.*

Materials and methods: *A total of 715 patients who applied to our hospital for circumcision requests between November 2019 and January 2022 were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into three groups according to the number of knots used during the surgical procedure: Group 1 (8 sutures), group 2 (6 sutures), and group 3 (4 sutures). The patients were evaluated in terms of whether they needed analgesics in the postoperative period (1-hour), bleeding status, and whether this bleeding needed re-intervention.*

Results: *The average age of the participants in the study was 4.06±2.51 years, and the average weight was 18.66±7.07 kg. The operation was completed using 8 sutures (group 1) in 47.5%, 6 sutures (group 2) in 27.7%, and 4 sutures (group 3) in 24.9% of the patients. Postoperative infection developed in 2.8% of the participants, and bleeding was observed in 25.1%. The number of participants who needed analgesia for the first hour after the operation was 66.8%. The median value of the postoperative pain scale was 5 (range: 1-9), and those with a pain scale of 5-9 were 65.5%. There was no significant difference between the groups in terms of age, weight, development of infection, and bleeding ($p>0.05$). Analgesia was needed in 88.7% of those in group 1, 69.9% of those in group 2, and 21.6% of those in group 3 ($p<0.001$). A score (MPOS) of 5 or higher was found in 86.8% of those in group 1, 71% of those in group 2, and 18.6% of those in group 3 ($p<0.001$).*

Conclusions: *our study showed that group 3 (4 sutures) achieved lower pain scores, less analgesic consumption, and lower agitation scores after circumcision compared to other groups.*

Keywords: *Children; Circumcision; Pain.*

Introduction

Male circumcision is the most frequently performed surgical procedure among Muslim and Jewish communities, mainly for medical, religious, and traditional reasons (1-4). In the USA, circumcision is frequently performed for cosmetic purposes (1,5). There are many circumcision techniques. In general, sleeve resection, dorsal slit, guillotine, Gomco clamp, Mogen clamp, plastibell, taraclamp, smart clamp are used according to the surgeon's preference (5). There are many studies showing the potential medical benefits of neonatal circumcision such as preventing urinary tract infections (6). A meta-analysis showed that urinary tract infections (UTIs) were present in the first 3 months of life in 2.4% of circumcised males and 20.1% of an uncircumcised males presenting with fever (7). In addition, this procedure may reduce penile cancer rates, improve penile topical hygiene, reduce the risk of HIV infection (8-11), and help reduce cervical cancer rates in female partners (12-14).

Although it is seen as a simple procedure, it

is quite prone to complications like other surgical procedures (15). The early and long-term complications of circumcision are well known and the overall complication rate has been reported between 0.2% and 3.9%. Common complications associated with circumcision are acute bleeding, pain, edema, wound infection, and unnecessary foreskin. Rare complications include meatal stenosis, urethral fistula, partial and total glandular amputations, glandular necrosis, penile curvature, and penile rotation (16-18). In addition, keloid formation and scar hypertrophy are some rare complications that cause poor cosmetic appearance (19).

Our aim in this study was to investigate the effect of the number of sutures placed during circumcision on postoperative pain, infection, bleeding amount, and analgesic need in children.

Materials and methods

Patients and surgical techniques

A total of 715 patients who applied to our hospital for circumcision requests between November 2019

and January 2022 were retrospectively analyzed. Since all surgical procedures were planned to be performed under anesthesia, the procedure was performed after the preoperative evaluation of the patients was completed.

In all patients, circumcision was performed by cutting the prepuce with cautery using the guillotine method. Retraction of the prepuce opened the mucosa. The smegma was cleared and then the glans penis was clamped under the clamp. Glans control was performed by looking inside the prepuce. Then, the prepuce tissue was cut with cautery and the skin and mucosa were stripped from the penis in one piece. Bipolar cautery hemostasis was achieved in all children. The skin and mucosa were primarily sutured.

The patients were randomly divided into three groups according to the number of knots used during the surgical procedure: Group 1 (a total of 8 sutures were placed. Sutures were placed at 3,6,9,12 o'clock and one more suture was placed between each of them), group 2 (a total of 6 sutures were placed. Sutures were placed at 2,4,6,8,10,12 o'clock), group 3 (a total of 4 sutures were placed. Sutures were placed at 3,6,9,12 o'clock).

Inclusion criteria

Patients who had no comorbidities and applied for circumcision only for religious reasons were included in the study (n=672).

Exclusion criteria

Children with penile anomalies (buried penis, micropenis, hypospadias, penile chordee), children with testicular abnormalities (hypogonadism, bilateral cryptorchidism, varicocele), children with a history of phimosis, paraphimosis or recurrent UTI that may affect postoperative pain, and a family history of malignant hyperthermia, mental retardation and potential children with any neurological disease associated with agitation symptoms were excluded from the study (n=43).

Evaluation of the complications

After the completion of the surgical procedure, postoperative analgesia was achieved with a dorsal penile nerve block (DPNB) using 0.3 ml/kg 0.5% bupivacaine (5 mg/ml Marcaine). All children were transferred to the post-anesthesia care unit (PACU). Postoperative pain was assessed using the Modified Objective Pain Scale (MOPS) (3), in which each criterion (ie crying, movement, agitation, posture, and verbal) was assessed using a 3-point scale, with a total score between 0 and 10. Table 1 shows the evaluation criteria based on MOPS. The pain was assessed first on arrival at the PACU and then at 1-hour post-surgery. The pain was performed and recorded by an anesthetist blinded to group distribution. For children with a MOPS score of 4, acetaminophen (paracetamol) (Parol 10 mg/ml vial, Atabay Kimya, Istanbul, Turkey) was used at a dose of 15 mg/kg for rescue analgesia. Children were discharged when they had stable vital signs, were able to tolerate oral fluids, and were urinated.

The patients were evaluated in terms of whether they needed analgesics in the postoperative period (1-hour), bleeding status, and whether this bleeding needed re-intervention.

Anesthesia management

Anesthesia was induced in all children by inhalation using 2-3 minimum alveolar concentration (MAC) sevoflurane in a 50/50 O₂eN₂O mixture or intravenously (IV) using 2 mg/kg propofol and 1 mcg/kg fentanyl. After providing adequate depth of anesthesia, a laryngeal mask airway was placed in all children. Anesthesia was maintained using 1 MAC sevoflurane in a 50/50 mixture of O₂eN₂O. Ringer lactate solution was given according to the child's weight. During anesthesia, children were monitored for mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), peripheral oxygen saturation (SPO₂), and capnography.

Ethical approval

Approval was obtained from the Local Ethics Committee on 28.01.2022 (number: E-22686390-050.01.04-11872).

Statistical analysis

The research is a retrospective comparative study. Percentage, mean, standard deviation, median, minimum and maximum were used as descriptive statistics. The chi-square test was used for categorical variables. Whether the data fit normal distribution was tested with the Shapiro-Wilk test. Student's t-test was used for continuous variables showing normal distribution, and Mann-Whitney-U and Kruskal Wallis tests were used for continuous variables not showing normal distribution. In the study, analyzes were made using the SPSS v24.0 package program. The significance level was accepted as p<0.05.

Results

The average age of the participants in the study was 4.06±2.51 years, and the average weight was 18.66±7.07 kg. The operation was completed using 8 sutures (group 1) in 47.5%, 6 sutures (group 2) in 27.7%, and 4 sutures (group 3) in 24.9% of the patients. Postoperative infection developed in 2.8% of the participants, and bleeding was observed in 25.1%. The number of participants who needed analgesia for the first hour after the operation was 66.8%. The median value of the postoperative pain scale was 5 (range: 1-9), and those with a pain scale of 5-9 were 65.5%.

There was no significant difference between the groups in terms of age, weight, development of infection, and bleeding (p>0.05).

In Group 1, 244 (77%) of 319 patients did not have bleeding, 59 (18%) had bleeding in the form of leakage and ended without any intervention, and simple intervention was performed in 16 (5%) patients and the bleeding was controlled. In Group 2, 134 (72%) of 186 patients did not have bleeding, 46 (25%) had bleeding in the form of leakage and ended without any intervention, and simple intervention was performed in 6 (3%) patients and the bleeding was controlled. In Group 3, 125 (75%) of 167 patients did not have bleeding, 39 (23%) had bleeding in the form of leakage and ended without requiring any intervention, and bleeding was controlled by simple intervention in 3 (2%) patients. In our study, no statistically significant difference was found between the groups in terms of bleeding (p=0.196).

Local infection was observed in 7 (2.2%) patients in group 1, 6 (3.2%) patients in group 2, and 6 (3.6%) patients in group 3, and we did not find a significant statistical difference between the groups in terms of local infection development ($p=0.6$).

There was a significant difference between the groups in the postoperative 1-hour analgesia needs ($p<0.001$). Analgesia was needed in 88.7% of those

in group 1, 69.9% of those in group 2, and 21.6% of those in group 3 ($p<0.001$).

There was a significant difference between the groups with postoperative pain scale scores between 5-9 and those with less than 5 ($p<0.001$). A score of 5 or higher was found in 86.8% of those in group 1, 71% of those in group 2, and 18.6% of those in group 3 ($p<0.001$) (Table 2).

Table 1

Modified Objective Pain Scale (MOPS)

Criteria	Finding	Points
Crying	none	0
	consolable	1
	not consolable	2
Movement	none	0
	restless	1
	thrashing	2
Agitation	asleep/calm	0
	mild	1
	hysterical	2
Posture	normal	0
	flexed	1
	holds injury site	2
Verbal	asleep/no complaint	0
	complaints/cannot localize	1
	complaints/can localize	2
Total		10
>5 need for analgesia		

Table 2

Characteristics of the patients

	Group 1 (N=319)		Group 2 (N=186)		Group 3 (N=167)		Total (N=672)		P-value
Age*	3.97	2.7	4.08	2.3	4.24	2.3	4.06	2.51	0.280
WEIGHT*	18.35	7.5	18.82	6.7	19.10	6.6	18.66	7.07	0.180
Local infections**									
No	312	97.8	180	96.8	161	96.4	653	97.2	0.628
Yes	7	2.2	6	3.2	6	4.4	19	2.8	
Bleeding**									
No	244	76.5	134	72.0	125	74.9	503	74.9	0.196
Yes, no need for intervention	59	18.5	46	24.7	39	23.3	144	21.4	
Yes, need for intervention	16	5.0	6	3.3	3	1.8	25	3.7	
MOPS Score**									
<5	42	13.2	54	29.0	136	81.4	232	34.5	<0.001
5--9	277	86.8	132	71.0	31	18.6	440	65.5	
Need for analgesia at postoperative 1-hour**									
No	36	11.3	56	30.1	131	78.4	223	33.2	<0.001
Yes	283	88.7	130	69.9	36	21.6	449	66.8	

Discussions

Male circumcision, the surgical removal of unnecessary prepuce or phimosis from the penis, is one of the oldest surgical procedures in the world. Traditional male circumcision is generally considered the gold standard surgery (20-22). The number of sutures to be placed in traditional circumcision remains unclear. However, some complications such as bleeding, wound infection, pain and unsatisfactory cosmetic results may be seen in these procedures (22,23).

Many factors such as the patient's age, skin type,

genetic and hormonal factors, anatomical features related to the wound site and surgical operation type, inflammation, infection in the wound area, wound tension, and repair techniques affect wound healing (24,25). In our study, we conducted a retrospective study to evaluate the number of sutures placed during circumcision to repair the mucosa and residual preputium tissue, and the risk of postoperative pain, bleeding, and infection.

Despite advances in algorithmic and surgical techniques, postoperative pain remains a major

problem after surgeries. Although simple and easy to perform, male circumcision is associated with significant postoperative pain. Postoperative pain management in children is a must for both medical and ethical reasons. Pain control after circumcision is provided by the use of topical analgesics, systemic administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioid analgesics or local anesthetic techniques (26). Local anesthetic techniques used together with general anesthesia for postoperative analgesia after circumcision are deep penile nerve block (DPNB), caudal block, pudendal block, and topical lidocaine-prilocaine gel application. DPNB is an effective technique that is frequently used together with the anatomical sign technique (27,28). Bellieni et al reviewed 14 studies and reported that the use of DPNB and acetaminophen derivatives or topical analgesic cream dramatically reduced pain, but these authors emphasized that no method completely eliminated pain (29). DPNB was applied to all circumcised children in our study, and the Modified Objective Pain Scale (MOPS) was evaluated by the anesthesiologist in postoperative 1-hour as a pain scale after circumcision. There was a significant difference between the groups in the postoperative 1-hour analgesia needs ($p < 0.001$). Analgesia was needed in 88.7% of those in group 1, 69.9% of those in group 2, and 21.6% of those in group 3 ($p < 0.001$). There was a significant difference between the groups with postoperative pain scale scores between 5-9 and those with less than 5 ($p < 0.001$). A score of 5 or higher was found in 86.8% of those in group 1, 71% of those in group 2, and 18.6% of those in group 3 ($p < 0.001$).

During suturing, the needle enters the dermis and epidermis at right angles and exits at right angles from the opposite side. In the meantime, there may be partial ruptures in the vessels, which may cause bleeding. For this reason, short-spaced and taut sutures may be preferred to control bleeding, or taut sutures may be the continuation of the habit of closing wounds in other incisions (30-32). Bleeding can stop spontaneously during circumcision, or it can be controlled with cautery, compression, and suture during the procedure. In addition to heavy bleeding, we see in daily practice that light bleeding is tried to be controlled with copious stitches for fear of malpractice (30).

There are still different results regarding blood

Reference

1. Aydođdu B, Azizođlu M, Okur MH. Social and psychological effects of circumcision: A narrative review. *janh*. 2022;4(2):264-71. doi: 10.55018/janh.v4i2.110
2. Gerharz EW, Haarmann C. The first cut is the deepest? Medicolegal aspects of male circumcision. *BJU Int*. 2000;86(3):332-8. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00103.x
3. Goldman R. The psychological impact of circumcision. *BJU Int*. 1999;83(1):93-102. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.0830s1093.x
4. Aköz T, Erdoğan B, Görgü M, Aslan G, Altıntaş H. Unusual complications of circumcision. *Plast Reconstr Surg*. 1998;101(7):1915-8. doi: 10.1097/00006534-199806000-00021
5. Laumann EO, Masi CM, Zuckerman EW. Circumcision in the United States. Prevalence, prophylactic effects, and sexual practice. *JAMA*. 1997;277(13):1052-7.
6. Harahap M, Siregar AS. Circumcision: a review and a new technique. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988;14(4):383-6. doi: 10.1111/j.1524-4725.1988.tb03371.x
7. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302-8. doi: 10.1097/INF.0b013e31815e4122
8. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer*. 2005;116(4):606-16. doi: 10.1002/ijc.21009
9. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9562):643-56. doi: 10.1016/S0140

loss during and after circumcision; according to some studies, there are more intraoperative blood loss and a few cases of serious postoperative bleeding (33,34). In our study, similar to the literature, most of the bleeding developed intraoperatively and was controlled with cautery or compression. In Group 1, 244 (77%) of 319 patients did not have bleeding, 59 (18%) had bleeding in the form of leakage and ended without any intervention, and simple intervention was performed in 16 (5%) patients and the bleeding was controlled. In Group 2, 134 (72%) of 186 patients did not have bleeding, 46 (25%) had bleeding in the form of leakage and ended without any intervention, and simple intervention was performed in 6 (3%) patients and the bleeding was controlled. In Group 3, 125 (75%) of 167 patients did not have bleeding, 39 (23%) had bleeding in the form of leakage and ended without requiring any intervention, and bleeding was controlled by simple intervention in 3 (2%) patients. In our study, no statistically significant difference was found between the groups in terms of bleeding ($p = 0.196$).

Wiswell et al. investigated postoperative infections in 100,157 children who underwent circumcision; reported 193 (0.19%) complications, including 62 (0.06%) local infections, 8 (0.007%) bacteremia cases, and 20 (0.02%) urinary tract infection episodes (35). Less common infectious complications include partial necrosis of the penis, osteomyelitis, and staphylococcal septicemia with pulmonary abscesses, Fournier's gangrene, group B beta-hemolytic streptococcal septicemia, necrotizing fasciitis, and staphylococcal scalded skin syndrome (36-38). In our study, local infection was observed in 7 (2.2%) patients in group 1, 6 (3.2%) patients in group 2, and 6 (3.6%) patients in group 3, and we did not find a significant statistical difference between the groups in terms of local infection development ($p = 0.6$).

Conclusions

In conclusion, our study showed that group 3 (4 sutures) achieved lower pain scores, less analgesic consumption, and lower agitation scores after circumcision compared to other groups.

Conflict of interest: No

Acknowledgment: No

Funding: No

6736(07)60312-2

10. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9562):657-66. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60313-4
11. Craig JC, Knight JF, Sureshkumar P, Mantz E, Roy LP. Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *J Pediatr*. 1996;128(1):23-7. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70423-7
12. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1105-12. doi: 10.1056/NEJMoa011688
13. Hayashi Y, Kohri K. Circumcision related to urinary tract infections, sexually transmitted infections, human immunodeficiency virus infections, and penile and cervical cancer. *Int J Urol*. 2013;20(8):769-75. doi: 10.1111/iju.12154
14. Brito MO, Khosla S, Pananookooln S, Fleming PJ, Lerebours L, Donastorg Y, et al. Sexual Pleasure and Function, Coital Trauma, and Sex Behaviors After Voluntary Medical Male Circumcision Among Men in the Dominican Republic. *J Sex Med*. 2017;14(4):526-34. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.01.020
15. Gluckman GR, Stoller ML, Jacobs MM, Kogan BA. Newborn penile glans amputation during circumcision and successful reattachment. *J Urol*. 1995;153;3(1):778-9.
16. Baskin LS, Canning DA, Snyder HM 3rd, Duckett JW Jr. Surgical repair of urethral circumcision injuries. *J Urol*. 1997;158(6):2269-71. doi: 10.1016/s0022-5347(01)68233-8
17. Kaplan GW. Complications of circumcision. *Urol Clin North Am*. 1983;10(3):543-9.
18. Amukele SA, Lee GW, Stock JA, Hanna MK. 20-year experience with iatrogenic penile injury. *J Urol*. 2003;170;4(2):1691-4. doi: 10.1097/01.ju.0000084147.28987.7f
19. Gürünlūođlu R, Bayramiđli M, Numanođlu A. Two patients with penile keloids: a review of the literature. *Ann Plast Surg*. 1997;39(6):662-5. doi: 10.1097/00000637-199712000-00022
20. Xu Y, Li F, Li Z, Guan W, Wu Y, Ouyang Y, et al. A prospective, randomized controlled trial of circumcision in adult males using the CO2 laser: modified technique compared with the conventional dorsal-slit technique. *Photomed Laser Surg*. 2013;31(9):422-7. doi: 10.1089/pho.2013.3550
21. Huang C, Song P, Xu C, Wang R, Wei L, Zhao X. Comparative efficacy and safety of different circumcisions for patients with redundant prepuce or phimosis: A network meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;43:17-25. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.04.060
22. Cao D, Liu L, Hu Y, Wang J, Yuan J, Dong Q, Wei Q. A systematic review and meta-analysis of circumcision with Shang Ring vs conventional circumcision. *Urology*. 2015;85(4):799-804. doi: 10.1016/j.urology.2014.12.007
23. Williams N, Kapila L. Complications of circumcision. *Br J Surg*. 1993;80(10):1231-6. doi: 10.1002/bjs.1800801005
24. Kim JH, Sung JY, Kim YH, Lee YS, Chang HS, Park CS, Roh MR. Risk factors for hypertrophic surgical scar development after thyroidectomy. *Wound Repair Regen*. 2012;20(3):304-10. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00784.x
25. Goodman GJ. Treating scars: addressing surface, volume, and movement to optimize results: part 1. Mild grades of scarring. *Dermatol Surg*. 2012;38(8):1302-9. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02434.x
26. Sayed JA, Fathy MA. Postoperative analgesia for circumcision in children: A comparative study of caudal block versus high dose rectal acetaminophen or EMLA cream. *J Am Science*. 2012;8:512-6.
27. Kirya C, Werthmann MW Jr. Neonatal circumcision and penile dorsal nerve block - a painless procedure. *J Pediatr*. 1978;92(6):998-1000. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80386-2
28. Faraoni D, Gilbeau A, Lingier P, Barvais L, Engelman E, Hennart D. Does ultrasound guidance improve the efficacy of dorsal penile nerve block in children? *Paediatr Anaesth*. 2010;20(10):931-6. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03405.x
29. Bellieni CV, Alagna MG, Buonocore G. Analgesia for infants' circumcision. *Ital J Pediatr [Internet]*. 2013[cited 2023 Feb 14];39:38. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-39-38> doi: 10.1186/1824-7288-39-38
30. Deliaert AE, Van den Kerckhove E, Tuinder S, Noordzij SM, Dormaar TS, van der Hulst RR. Smoking and its effect on scar healing. *Eur J Plast Surg*. 2012;35(6):421-4. doi: 10.1007/s00238-011-0661-3
31. Thorne CH. Techniques and principles in plastic surgery. In: Thorne CH, editor. *Grabb & Smith's plastic surgery*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p.3-15.
32. Durkaya S, Kaptanoglu M, Nadir A, Yilmaz S, Cinar Z, Dogan K. Do absorbable sutures exacerbate presternal scarring? *Tex Heart Inst J*. 2005;32(4):544-8.
33. Somov P, Chan BK, Wilde C, Corbett H. Bleeding after circumcision is more likely in children with lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *J Pediatr Urol*. 2017;13(2):208.e1-4. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.10.023
34. Huang CG, Pan S, Zhou S, et al. Disposable circumcision suture devices versus Shang ring circumcision for management of redundant prepuce or phimosis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Int Androl*. 2017;15(3):108-18.
35. Wiswell TE, Geschke DW. Risks from circumcision during the first month of life compared with those for uncircumcised boys. *Pediatrics*. 1989;83(6):1011-5.
36. Annunziato D, Goldblum LM. Staphylococcal scalded skin syndrome. A complication of circumcision. *Am J Dis Child*. 1978;132(12):1187-8. doi: 10.1001/archpedi.1978.02120370035008
37. Cleary TG, Kohl S. Overwhelming infection with group B beta-hemolytic *Streptococcus* associated with circumcision. *Pediatrics*. 1979;64(3):301-3.
38. Woodside JR. Necrotizing fasciitis after neonatal circumcision. *Am J Dis Child*. 1980;134(3):301-2. doi: 10.1001/archpedi.1980.02130150055015

МЕНША КІЛЬКІСТЬ ВУЗЛІВ ПРИ ОБРІЗАННІ ПОВ'ЯЗАНА З МЕНШИМ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМ БОЛЕМ: РЕТРОСПЕКТИВНЕ ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ*Сулейман Сагір^{1,2}, Мустафа Азізоглу³, Мюслім Ергюн²***Державна лікарня Іслахіє, кафедра урології¹ (Газіантеп, Туреччина),
Стамбульський Атласський університет, кафедра урології² (Стамбул, Туреччина), Університет Дікле,
кафедра дитячої хірургії, секція дитячої урології³ (Діярбакир, Туреччина)****Резюме**

Чоловіче обрізання є найбільш часто виконуваною хірургічною процедурою серед мусульманських і єврейських громад, головним чином з медичних, релігійних і традиційних причин. У США обрізання часто виконується з косметичною метою. Хоча це вважається простою процедурою, вона досить схильна до ускладнень, як і інші хірургічні процедури. Ранні та віддалені ускладнення обрізання добре відомі, і загальна частота ускладнень становить від 0,2% до 3,9%. Поширеними ускладненнями, пов'язаними з обрізанням, є гостра кровотеча, біль, набряк, інфекція рани та непотрібна крайня плоть. Рідкісні ускладнення включають стеноз м'яса, уретральну фістулу, часткові та повні ампутації залоз, некроз залоз, викривлення статевого члена та ротацію статевого члена. Крім того, утворення келоїдів і гіпертрофія рубців є деякими рідкісними ускладненнями, які спричиняють поганий косметичний вигляд.

Мета: Мета цього дослідження полягала в тому, щоб дослідити вплив кількості швів, накладених під час обрізання, на післяопераційний біль, інфекцію, кількість кровотечі та потребу в знеболювальних у дітей.

Матеріали та методи. Ретроспективно проаналізовано 715 пацієнтів, які звернулися до нашої лікарні з проханням про обрізання в період з листопада 2019 року по січень 2022 року. Пацієнти були випадковим чином розділені на три групи відповідно до кількості хірургічних швів, використаних під час оперативного втручання: група 1 (8 швів), група 2 (6 швів) і група 3 (4 шви). Пацієнтів оцінювали з точки зору того, чи потребували вони використання знеболювальних препаратів у післяопераційному періоді (перша година), статус кровотечі та чи потребує ця кровотеча повторного втручання.

Результати: Середній вік учасників дослідження склав $4,06 \pm 2,51$ року, а середня вага – $18,66 \pm 7,07$ кг. Операцію виконано з використанням 8 швів (1 група) у 47,5 %, 6 швів (2 група) — 27,7 %, 4 швів (3 група) — 24,9 % хворих. Післяопераційна інфекція розвинулася у 2,8% учасників, а кровотеча спостерігалася у 25,1%. Кількість учасників, які потребували знеболення протягом першої години після операції, склала 66,8%. Середнє значення шкали післяопераційного болю становило 5 (діапазон: 1-9), а тих, хто мав шкалу болю 5-9, було 65,5%. Достовірної різниці між групами за віком, масою тіла, розвитком інфекції та кровотечами не було ($p > 0,05$). Застосування анальгезії потребували 88,7% пацієнтів 1 групи, 69,9% пацієнтів 2 групи та 21,6% пацієнтів 3 групи ($p < 0,001$). Оцінка (MPOS) 5 або вище була виявлена у 86,8% пацієнтів у групі 1, 71% у групі 2 та 18,6% у групі 3 ($p < 0,001$).

Висновки: Проведене дослідження показало, що діти 3 групи (використання 4 швів) мали нижчі показники болю, рідше потребували споживання анальгетиків і мали нижчий рівень показників збудження після обрізання порівняно з іншими групами.

Ключові слова: Діти; обрізання; біль.

Contact Information:

Süleyman Sağır, İslahiye State Hospital, Department of Urology (Gaziantep, Turkey); Istanbul Atlas University, Department of Urology (Istanbul, Turkey).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5300-8071>

Mustafa Azizoğlu, Dicle University, Department of Pediatric Surgery Section of Pediatric Urology (Diyarbakir, Turkey).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-5203>

Müslüm Ergün, Istanbul Atlas University, Department of Urology (Istanbul, Turkey).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5785>

Контактна інформація:

Сулейман Сагір, Державна лікарня Іслахіє, кафедра урології (Газіантеп, Туреччина), Стамбульський Атласський університет, кафедра урології (Стамбул, Туреччина).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5300-8071>

Мустафа Азізоглу, Університет Дікле, кафедра дитячої хірургії, секція дитячої урології (Діярбакир, Туреччина).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-5203>

Мюслім Ергюн, Університет Дікле, кафедра дитячої хірургії, секція дитячої урології (Діярбакир, Туреччина)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5785>



Received for editorial office on 14/01/2023
Signed for printing on 20/02/2023

УДК: 616.37-002.1-022-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.5

ГОСТРИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ДІТЕЙ

*С.В. Веселий¹, М.Ю. Веселий²,
Є.О. Галінський¹*

Донецький національний медичний університет¹
(м. Лиман, Україна),
Національний університет охорони здоров'я
України ім. П.Л. Шупика²
(м. Київ, Україна)

Резюме

На відміну від дорослого контингенту, гострий панкреатит у дітей є рідкісним захворюванням. Відсутність уніфікованих стандартів діагностики, лікування та реабілітації дітей з гострим деструктивним панкреатитом, а також високі цифри ускладнень та летальності визначили актуальність нашого дослідження.

Матеріали та методи. Було вивчено результати лікування 11 дітей з гострим деструктивним панкреатитом. Вік хворих коливався від 2 до 16 років. Лабораторне обстеження у всіх пацієнтів включало загальні та біохімічні аналізи крові, сечі, перитонеального та торакального ексудату. Всім дітям було проведено ультразвукове дослідження органів живота, грудної порожнини та середостіння, оглядова рентгенографія органів грудної та черевної порожнини. Комп'ютерну томографію виконано 6 пацієнтам (54,5%). Фіброгастродуоденоскопію (ФГДС) було виконано 3 хворим (27,3%). Усіх пацієнтів було прооперовано. У 8 випадках (72,7%) первинно було виконано серединну лапаротомію. У 3 спостереженнях (27,3%) оперативне лікування розпочинали з відеохірургічної ревізії органів живота, надалі переходили на конверсію. Трьом пацієнтам (27,3%) надалі була проведена цистопанкреатоєюноанастомозія. В однієї дитини виконано транскутанне дренивання хибної кісти підшлункової залози під відеохірургічним контролем. Як таргетну терапію застосовували синтетичні аналоги соматостатину та інгібітори протеїназ. Усі хворі отримали тривалу антибактеріальну терапію. У 6 пацієнтів (54,5%) використовували різні методи екстракорпоральної детоксикації.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою стандартних методів з розрахунком відносних величин (абсолютна кількість спостережень, % співвідношення).

Схвалення наукової роботи було отримано від Біоетичної комісії Донецького національного медичного університету (Україна).

Робота є фрагментом ініціативно - пошукової наукової роботи кафедри загальної та дитячої хірургії Донецького національного медичного університету (Україна).

Результати. Ускладнення у ранньому післяопераційному періоді відзначено у 8 дітей (72,7%). До групи найбільш важких ускладнень відносили прогресуючий ферментативно-бактеріальний перитоніт, ранню спайкову кишкову непрохідність, неспроможність цистопанкреатоєюноанастомозу, профузну ерозивну кровотечу з підшлункової залози, цистопанкреатодигестивну норіцію та евентерацію. У ранньому післяопераційному періоді померла 1 дитина 14 років (9,1%), решта пацієнтів була виписана із задовільним станом. Середнє перебування дітей у стаціонарі становило 23,1 доби. У 7 пацієнтів (63,6%) надалі виникли скарги, що характеризують "ентеричний" дискомфорт.

Висновки. Принципи хірургічної та терапевтичної тактики у дітей з гострим деструктивним панкреатитом базуються на диференційованому підході залежно від форми панкреонекрозу та розвитку гнійно-деструктивних ускладнень. Подальшого вивчення вимагають визначення ситуаційної хірургічної тактики, оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами соматостатину та інгібіторів протеїназ, вибір оптимального режиму нутриційної терапії та реабілітації.

Ключові слова: гострий панкреатит; деструкція; діти.

Вступ

Гострий панкреатит є гострим (асептичним) запаленням підшлункової залози демаркаційного типу, в основі якого лежить некробіоз панкреатоцитів і ферментна автоагресія з наступним некрозом і дистрофією підшлункової залози та приєднанням вторинної гнійної інфекції [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Згідно з різними статистичними дослідженнями, захворюваність на гострий панкреатит у всьому світі коливається від 4,9 до 125,35 випадків на 100 тисяч населення. При цьому спостерігається виражена тенденція до збільшення частоти та хронізації процесу [8]. У результаті серед дорослого населення захворюваність на гострий панкреатит постійно зростає. Вважається, що па-

цієнти з гострим панкреатитом становлять 5-10% від загальної кількості госпіталізованих дорослих хворих хірургічного профілю [1, 4]. Серед них у 15-20% випадків розвиток захворювання набуває деструктивного характеру [1, 9, 7]. На початку захворювання основною клініко-морфологічною формою деструкції підшлункової залози є стерильний панкреонекроз. Інфіковані форми панкреонекрозу діагностуються у 25-70% пацієнтів на другому та третьому тижні захворювання. У пізніші терміни (після 21 дня патологічного процесу) розвиваються інші клініко-морфологічні форми гострого деструктивного панкреатиту, найчастіше – панкреатогенний абсцес, інфікована псевдокіста підшлункової залози, внутрішні та

зовнішні панкреато-дигестивні нориці [1, 6, 8, 9, 10]. Летальність у дорослих пацієнтів, незважаючи на застосування сучасних методів консервативного та оперативного лікування, залишається дуже високою [1, 4, 5, 10, 11]. За даними різних авторів, загальна смертність становить 7-15%, а при деструктивних формах досягає 40-70%.

На відміну від дорослого контингенту, гострий панкреатит у дітей є рідкісним захворюванням [2, 12]. У той же час з'являються відомості, що за два останні десятиріччя захворюваність на гострий панкреатит у педіатричних пацієнтів зросла, наближаючись до такої у дорослих [13, 14, 15, 16, 17]. Наразі превалює думка, що гострий (хронічний) панкреатит у пацієнтів дитячого віку розвивається внаслідок поліетіологічного функціонального чи органічного панкреатичного розладу сфінктера Одді. Взагалі, у педіатрії досі існує невизначеність у трактуванні клінічних термінів і, відповідно, класифікацій. Так, крім гострого та хронічного панкреатиту, досить широко використовується термін "реактивний" панкреатит, з яким конкурують поняття "диспанкреатизм" та "панкреатодуоденальна дискоординація" [2, 15]. До етіологічних чинників, які провокують розвиток гострого панкреатиту у дитячому віці, крім аномалій розвитку, відносять дигестивні порушення, харчову токсикоінфекцію, отруєння (зокрема лікарські), механічні ушкодження підшлункової залози, автоімунну агресію тощо. [2, 3, 13, 15, 18]. Літературні джерела наводять як поодинокі спостереження дітей з гострим деструктивним панкреатитом, так і досить об'ємні спостереження, де кількість хворих, що спостерігаються, становить кілька десятків осіб [19].

Діагностика, зокрема оцінка тяжкості стану дитини з гострим деструктивним панкреатитом, і навіть лікувальна тактика, залишаються предметом дискусії. Загальні діагностичні маркери, як-то – визначення активності панкреатичних ферментів у крові, сечі, перитонеальному та торакальному секреті, динаміка гомеостатичних показників, а також комплексне інструментальне обстеження (УЗД органів живота, комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія, відеохірургічна діагностика), є стандартними як щодо дорослого, так і щодо педіатричного стаціонару [2, 3, 4, 8, 12, 19, 22, 23]. У той же час ендоскопічна візуалізація фатерова сосочка та ретроградна панкреатохолангіографія (ЕРПХГ), а за показаннями – ендоскопічна дуоденопапілотомія, не знайшли належного застосування в умовах дитячого хірургічного стаціонару [9, 13]. Так само, на відміну від дорослих пацієнтів, має свої особливості лікувальна тактика у дітей із гострим деструктивним панкреатитом. Статистичні дослідження свідчать, що загальна летальність у дітей із гострим панкреатитом становить 2,1%, а у дітей із гострим деструктивним панкреатитом летальність сягає 50% [17, 19, 23].

Таким чином, відсутність уніфікованих стандартів діагностики, лікування та реабілітації дітей з гострим деструктивним панкреатитом, а також високі цифри ускладнень та летальності, визначили актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження

Оптимізація діагностики, покращення резуль-

татів лікування та реабілітації дітей з гострим деструктивним панкреатитом.

Матеріали та методи

Було вивчено результати лікування 11 дітей з гострим деструктивним панкреатитом, які отримували лікування у дитячих хірургічних стаціонарах Донецької області (Україна) протягом останніх 15 років. Пацієнтів чоловічої статі було 7 (63,6%), жіночої статі – 4 (36,4%). Вік хворих коливався від 2 до 16 років. У віці 2 років було госпіталізовано 1 дитину (9,1%), 5-7 років – 3 дітей (27,3%), 10-12 років – 3 (27,3%), 14-16 років – 4 (36,4%) хворих. Пацієнтів віком до 2 років, у віковому проміжку 3-4 роки, 8-9 років, а також старше 16 років не спостерігали. Таким чином, більшість хворих захворіли у віці 10-16 років (63,6%). Тривалість клінічних проявів захворювання на момент надходження до стаціонару становила у 3 (27,3%) хворих до 24 годин, у 4 (36,4%) – 24,1-48 годин, у 3 (27,3%) – 48,1-96 годин та у 1 дитини (9,1%) – 5 діб.

Функціональне порушення кишечника, гастродуоденопанкреатопатія, холецистопатія (з різним трактуванням діагнозів в індивідуальній карті амбулаторного хворого) відзначені в анамнезі у 3 дітей (27,3%). У тому числі у 2 дівчаток 7 та 15 років та в одного підлітка 16 років. Вивчення етіологічних факторів, які стали тригером гострого деструктивного панкреатиту у наших пацієнтів, виявило переваження аліментарних причин, постійного або одноразового порушення дієти в 45,5% випадків (5 спостережень). У 2 дітей (18,2%), 7 та 12 років, дебютом захворювання з'явилася гостра харчова токсикоінфекція. У 2 пацієнтів (18,2%) з гострим деструктивним панкреатитом причиною захворювання була тупа травма живота, в одному випадку внаслідок кримінального інциденту, в іншому випадку – падіння на кермо велосипеда з типовою "точкою застосування". У однієї пацієнтки (9,1%) 10 років гострий деструктивний панкреатит виник на 5 добу після перенесеного оперативного втручання внаслідок розвитку повної ранньої спайкової странгуляційної кишкової непрохідності. Раніше цю хвору оперували з приводу гострого криптогенного пельвіоперитоніту. У однієї дитини 2 років (9,1%) причину розвитку гострого деструктивного панкреатиту встановити не вдалося. У хлопчика 14 років, який помер на фоні лікувальних заходів, під час автопсії було виявлено кільцеподібну підшлункову залозу, яка протягом життя не викликала клінічних проявів хронічного дуоденостазу та ентеричного дискомфорту.

У всіх пацієнтів під час надходження у лікарню спостерігалися виражена клінічна симптоматика та явища інтоксикації, аж до розвитку токсичного шоку. За винятком дитини 2 років, решта пацієнтів скаржилася на біль у животі. Характер болю варіював від помірного, постійного, локалізованого до періодичного (переймоподібного), вираженого. Біль локалізували переважно у власній епігастральній ділянці, обох підребер'ях, навколопупкової ділянці та фланках. Психомоторне збудження було у 3 дітей (27,3%) 14-16 років, гіподинамія та адинамія також були діагностовані у 27,3% випадків. Один пацієнт 2 років (9,1%)

був доставлений у непритомному стані. У всіх дітей при надходженні була підвищена температура тіла, при цьому в більшості спостережень (63,6%) лихоманка мала фебрильний характер, двоє дітей лихоманили субфебрильно (18,2%) і ще у двох дітей (18,2%) лихоманка була піретичною. Клінічні прояви інтоксикації варіювали від блідості та сухості шкірних покривів та бачених слизових оболонок до пирогенії, ознобу, сплутаності свідомості, олігурії та олігоанурії.

Об'єктивне клінічне дослідження при надходженні до стаціонару виявило у 8 хворих (72,7%) симетричне здуття живота, різке ослаблення участі в акті дихання, розливу болючість і пасивний дефанс передньої черевної стінки, позитивні симптоми "роздратування очеревини" – Щьоткіна-Блюмберга, Воскресенського, Роздольського. Лише у 4 пацієнтів (36,4%) під час вступу виявлено (описано) позитивні симптоми гострого панкреатиту – Мейо-Робсона, Дежардена, Шоффара, Воскресенського, Губергриця-Скульського. В одного хворого (9,1%) 14 років клінічне дослідження виявило асиметрію живота, контурацію петель кишечника на передній черевній стінці, позитивні симптоми Валя, Склярова, Лотейзен.

Лабораторне обстеження у всіх хворих включало загальні та біохімічні аналізи крові та сечі. Вивчали та оцінювали активність панкреатичних ферментів у плазмі крові, сечі, перитонеальному та торакальному ексудаті, динаміку гомеостатичних показників (лейкоцитоз, гематокрит, глюкоза, електроліти крові). Крім загальноприйнятих клініко-лабораторних методів дослідження, всім дітям було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів живота, грудної порожнини та середостіння, оглядова рентгенографія органів грудної та черевної порожнини. Комп'ютерну томографію (КТ) виконано 6 пацієнтам (54,5%). Магнітно-резонансну томографію (МРТ) не проводили. Фіброгастроуденоскопію (ФГДС) було виконано 3 хворим (27,3%).

Усіх пацієнтів було прооперовано. Остаточний діагноз підтверджувався після оперативного втручання та подальшого патогістологічного дослідження видалених тканин. У 8 випадках (72,7%) первинно була виконана серединна лапаротомія, ревізія черевної порожнини, панкреатооментобурсостомія, напіввідкрите дренивання сальникової сумки, черевної порожнини та заочеревинної клітковини. Резекція великого сальника виконана у 5 пацієнтів (45,5%), апендектомія – у 1 дитини (9,1%). Трьом хворим (27,3%) була виконана холецистостомія, у 2 випадках (18,2%) – пункція напруженого жовчного міхура. У 3 спостереженнях (27,3%) оперативне лікування розпочинали з відеохірургічної ревізії органів живота, надалі переходили на конверсію (традиційну лапаротомію). У однієї пацієнтки (9,1%) спочатку було виконано лапаротомію та роз'єднання спайок, а через 5 діб – релапаротомію з приводу прогресуючого ферментативного перитоніту. Трьом пацієнтам (27,3%) зі сформованими хибними кістами тіла та хвоста підшлункової залози проведена цистопанкреатоєюностомія в термін від 3 місяців до 14 місяців після початку захворювання. У одного пацієнта (9,1%) 5 років, через 27 діб після тупої травми

живота та консервативної терапії, виконано транскутанне дренивання хибної кісти підшлункової залози під відеохірургічним контролем.

Консервативне (інтенсивне) лікування включало інфузійну регідраційну терапію, корекцію гомеостазу та ОЦК, усунення дизелектролітемії та порушення КОС, тканинної гіпоксії. Усі хворі отримали тривалу (2-3 курси) антибактеріальну терапію (карбапенеми, цефалоспорины III та IV поколінь, у дітей старшої вікової групи – фторхінолони), антифунгальні препарати (Ністатин, Флуконазол). У якості таргетної терапії застосовували синтетичні аналоги соматостатину (Сандостатин, Октреотид) та інгібітори протеїнази (Контрікал, Гордокс, Контривен). Симптоматична терапія включала використання засобів, що надають блокуючий вплив на аденозинові рецептори – ксантини, фентоламін, гангліолітики, анальгезуючі препарати. У 6 пацієнтів (54,5%) використовували різні методи екстракорпоральної детоксикації (гемосорбція, плазмаферез, гемофільтрація, ультрафіолетове опромінення аутокрові).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою стандартних методів з розрахунком відносних величин (абсолютна кількість спостережень, % співвідношення).

Схвалення наукової роботи було отримано від Біоетичної комісії Донецького національного медичного університету (Україна).

Робота є фрагментом ініціативно - пошукової наукової роботи кафедри загальної та дитячої хірургії Донецького національного медичного університету (Україна).

Результати та їх обговорення

Характер ранніх післяопераційних ускладнень у хворих, що спостерігалися, представлений у табл. 1. Ми прагнули аналізувати кожен випадок розвитку ускладнення, що, на нашу думку, дозволяє об'єктивно проаналізувати умови їх розвитку, виявити тенденції, встановити закономірності. З 11 пацієнтів, що спостерігалися, ускладнення в ранньому післяопераційному періоді відзначені у 8 (72,7%). Щоправда, за тяжкістю та ймовірністю несприятливого результату в повному обсязі їх не можна вважати рівнозначними. До групи найбільш важких ускладнень відносили прогресуючий ферментативно-бактеріальний перитоніт, ранню спайкову кишкову непрохідність, неспроможність цистопанкреатоєюноанастомозу, профузну внутрішньочеревинну (позаочеревинну) ерозивну кровотечу з підшлункової залози, цистоакреатодигестивний свищ та евентерацію. Занепокоєння за долю дитини викликало формування інфільтрату та абсцесу живота. Набагато менш небезпечними, хоч і небажаними ускладненнями, були лігатурні нориці, інфільтрати м'яких тканин та нагноєння рани.

Ускладнення у більшості хворих відзначені у поєднанні, вони потенціювали один одного, що визначає доцільність пошуку маркерів, що визначають ускладнений перебіг гострого деструктивного панкреатиту, вироблення показань до оперативного лікування та еферентної терапії до розвитку незворотних ускладнень. Переваги прогностованої чи так званої "планової" релапаротомії перед реанімаційними заходами не викликає

сумнівів. Результат розвитку післяопераційних ускладнень залежав від їхньої нозологічної характеристики. Розвиток у пацієнтів прогресуючого ферментативно-бактеріального перитоніту, абсцедуючого оментиту, евентерації, повної ранньої спайкової кишкової непрохідності, ерозивної кровотечі з підшлункової залози вимагало виконання релапаротомії. Зовнішній панкреатодигес-

тивний свищ, який виник у результаті часткової неспроможності цистопанкреатоєюноанастомозу, закрився внаслідок консервативних заходів. У одного пацієнта (9,1%) 5 років, після транскутанного дренивання хибної кісти підшлункової залози під відеохірургічним контролем, дренаж був видалений через 4 місяці після оперативного лікування на тлі зникнення кістозного утворення.

Таблиця 1

Ранні післяопераційні ускладнення у дітей із гострим деструктивним панкреатитом

Ускладнення	абс.	%
Прогресуючий ферментативно-бактеріальний перитоніт	1	9,1
Абсцес черевної порожнини (панкреатогенний абсцес)	1	9,1
Інфільтрат черевної порожнини	2	18,2
Нагноєння рани, лігатурний свищ	4	36,4
Часткова рання спайкова кишкова непрохідність	2	18,2
Повна рання спайкова кишкова непрохідність	1	9,1
Часткова неспроможність цистопанкреатоєюноанастомозу, зовнішній цистопанкреатодигестивний свищ	1	9,1
Ерозивна кровотеча із підшлункової залози	1	9,1
Евентерація	1	9,1
Абсцедуючий оментит	1	9,1
Псевдокіста підшлункової залози (стерильна, інфікована)	4	36,4

Середнє перебування дітей із гострим деструктивним панкреатитом у дитячому хірургічному стаціонарі становило 23,1 доби. У ранньому післяопераційному періоді померла 1 дитина 14 років (9,1%) на тлі прогресуючого ферментативно-бактеріального перитоніту, поліорганної недостатності та ендотоксичного шоку. Таким чином, загальна летальність становила 9,1%.

Катамнестичне спостереження виявило, що у 7 пацієнтів (63,6%) надалі виникли скарги, що характеризують "ентеричний" дискомфорт. Загалом, дигестивні функціональні порушення відповідали гастроентеропатії, що характеризувалася періодичними дисфагічними та диспепсичними явищами. Ці пацієнти перебувають на диспансерному спостереженні у гастроентеролога. У 2 дітей (18,2%) розвинулася спайкова хвороба, що проявлялася епізодами часткової спайкової кишкової непрохідності. Остання ліквідувалася консервативними заходами. Доля 2 хворих (18,2%) невідома.

Обговорення

Наявність великої кількості "уніфікованих" класифікацій, алгоритмів діагностики, лікування та реабілітації гострого деструктивного панкреатиту не може охопити всі аспекти цієї проблеми. Ще більшою мірою це твердження може відноситися до педіатричної групи хворих у зв'язку з рідкістю даного захворювання.

Окрема класифікація гострого панкреатиту у дітей не розроблена, проте класифікація В.С. Савельєва із співавторами (2001) досі задовольняє переважну більшість вітчизняних хірургів. Відповідно до цієї класифікації, розрізняють три форми гострого панкреатиту: набряковий панкреатит, стерильний панкреонекроз та інфікований панкреонекроз. Стерильний панкреонекроз де-

зінтегрують за характером некротичного ураження (жировий, геморагічний, змішаний), за поширеністю (дрібноосередковий, великоосередковий, субтотально-тотальний), по локалізації (головки, хвоста та всіх відділів підшлункової залози). До ускладнень гострого панкреатиту відносять парапанкреатичний інфільтрат, панкреатогенний абсцес, ферментативний і бактеріальний перитоніт, септичну флегмону заочеревинної клітковини, ерозивну кровотечу, механічну жовтяницю, стерильну та інфіковану псевдокісту підшлункової залози, внутрішні та зовнішні дигестивні свищі [17, 21]. Очевидно, поділ клініко-морфологічних форм залежно від термінів захворювання малозастосовний у дитячому віці. У наших пацієнтів з інфікованими формами панкреонекрозу та панкреатогенним абсцесом відзначався бурхливий перебіг патологічного процесу, ускладнення верифікувалися протягом першого тижня захворювання, фактично – перебігом кількох діб. Щодо формування псевдокісти підшлункової залози (4 спостереження – 36,4%), клінічні та візуальні (ультрасонографічні, КТ) прояви були діагностовані до кінця другого – початку третього тижня захворювання.

Основою попереднього діагнозу та вихідної оцінки тяжкості гострого панкреатиту у дітей є внутрішньосиндромна клінічна диференціація, яка передбачає виділення як власне нозологічної конфігурації (панкреатиту), так і діагностику набрякової форми, стерильного та інфікованого панкреонекрозу [20]. При первинному зверненні до стаціонару діагноз "гострий панкреатит" був виставлений лише у 4 пацієнтів (36,4%), у решти хворих нозології варіювали від функціонального порушення кишечника до гострого апендициту, перитоніту та кишкової непрохідності. У медичній карті стаціонарного хворого у більшості па-

цієнтів (63,6%) ми не зустріли опис таких загальноприйнятих симптомів гострого панкреатиту, як Дежардена, Шоффара, Мейо-Робсона, Губергріца-Скульського, Мюссі-Георгієвського, Воскресенського тощо.

Тяжкість стану дітей з гострим панкреатитом визначається ступенем виразності глибоких порушень гомеостазу та поліорганних порушень, у тому числі, серцево-легеневою, печінковою, нирковою, церебральною та метаболічною недостатністю. У дорослих пацієнтів з гострим панкреатитом розроблені та апробовані досить численні системи інтегральної оцінки (шкали) тяжкості стану. Найбільш популярні такі як "Шкала Ranson" (1972), "Шкала Imrie" (Glasgow, 1984), "Шкала APACHE II" (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, 1981-1985), "Атлантська класифікація тяжкості панкреатиту" 1992 рік), та інші монофакторні (Інтерлейкін-6 і т.п.) та мультифакторні (SAPS-1984, MODS-1995, SOFA-1996) системи оцінки тяжкості, визначення клінічної форми та прогнозу перебігу та результату захворювання [21]. Звертає на себе увагу факт, що практично всі ці діагностичні шкали були розроблені наприкінці минулого сторіччя і надалі лише удосконалювалися та модифікувалися. У педіатричній практиці їх використання було обмежено з кількох причин. По-перше, для повного обстеження та точної клінічної оцінки стану потрібно як мінімум 48 годин динамічного спостереження, що є недоцільною "розкішшю" в умовах гіперергічної форми розвитку патологічного процесу, що характерно для дитячого віку в цілому. По-друге, позитивна прогностична цінність цих шкал спостерігалася лише у 46-60% випадків; чутливість їх становила лише 50-70%.

У даний час найбільш значущими біохімічними маркерами, які характеризують ступінь тяжкості гострого панкреатиту, вважаються концентрація С-реактивного білка, лактатдегідрогенази та прокальцитоніну у сироватці крові хворої дитини. Крім лабораторних показників, тяжкість стану дитини з гострим деструктивним панкреатитом характеризують клінічні та інструментально-діагностичні критерії, що визначають ступінь поширеності та характер ураження підшлункової залози, а також синтопічних органів та анатомічних ділянок. Ми змушені відзначити, що у переважній більшості наших пацієнтів "клінічні межі" між стерильним та інфікованим гострим деструктивним панкреатитом були розмиті, не кажучи про те, що у більшості дітей (63,6%) нозологічний діагноз був виставлений після досить тривалого спостереження та лікування в умовах стаціонару. Це призводило до пролонгації оперативного втручання та ускладнювало подальші реабілітаційні заходи. У той же час, відсутність достовірних критеріїв, які дозволяють диференціювати ранню, асептичну фазу захворювання від "панкреатогенної" інфекції та панкреонекрозу, дозволяє нам скептично ставитися до дискусії про передчасну експлоративну або, навпаки, пролонговану операцію у дітей з гострим деструктивним панкреатитом.

Очевидно, у дитячій хірургічній практиці досі відсутні чіткі принципи диференційованого хірургічного лікування хворих із гострим деструктивним панкреатитом. Вибір оптимального термі-

ну оперативного лікування, обсягу втручання на підшлунковій залозі та жовчовивідних шляхах, способи дренування черевної порожнини та заочеревинного простору залишаються дискусійними. Єдине твердження, яке одноставно підтверджується зараз, полягає в тому, що відеохірургічне втручання є обов'язковим лікувально-діагностичним методом [22]. На жаль, лапароскопія не завжди дозволяє оцінити обсяг та характер ураження підшлункової залози та заочеревинного простору. У той же час, відеолапароскопія дозволяє малоінвазивно виконувати декомпресію жовчного міхура і хибних кіст підшлункової залози, спостерігати і "програмовано" санувати черевну порожнину та заочеревинний простір у динаміці в післяопераційному періоді, особливо в умовах прогресуючого ферментативно-септичного перитоніту.

Традиційно методи операцій, спрямованих на дренування черевної порожнини та заочеревинного простору у хворих з гострим деструктивним панкреатитом, поділяють на закритий, відкритий та напіввідкритий. Із самого визначення зрозуміло, що закритий метод дренування має на увазі максимальне збереження анатомічної цілісності черевної порожнини, у тому числі, сальникової сумки. До найбільш популярних "закритих дренувань" відносяться лапароскопічна або мінілапаротомна декомпресія жовчного міхура, санація та дренування черевної порожнини та заочеревинного простору, некрсеквестректомія, накладання панкреатооментобурсостоми. Відкритий метод дренуючих операцій передбачає використання широких (традиційних) лапаротомних доступів і використовується у разі субтотального або тотального панкреонекрозу, при великих флегмонах заочеревинного простору, у разі необхідності проведення релапаротомії (у тому числі, після попереднього відкритого або напіввідкритого дренування черевної порожнини та заочеревинного простору). Нарешті, відкриту лапаротомію виконують у разі відсутності спеціального інструментарію чи достатнього досвіду хірурга. Напіввідкритий метод дренування являє собою виконання широкої традиційної лапаротомії, після якої власне лапаротомна рана ушивається наглухо, а комбіновану систему дренажів виводять через окремі контрапертури у бічних і поперекових ділянках живота.

Ендоскопічна візуалізація фатерова сосочка та ретроградна панкреатохолангіографія, а також ендоскопічна папілотомія не знайшли у педіатричній практиці належного застосування.

Тактика та методи комплексної консервативної терапії у дітей з гострим панкреатитом часто викликають розбіжності у фахівців. Безперечним твердженням є лікування дитини в умовах відділення реанімації (інтенсивної терапії). Основою таргетної терапії є антибактеріальна терапія та блокада медіатозу, у тому числі, секреторної функції підшлункової залози та дигестивної системи в цілому. Вважається, що основою вибору антибактеріальних препаратів є мікробіологічні дослідження. Насправді ж превалює емпіричне призначення антибіотиків широкого спектру дії, зокрема "профілактичних", і потенціяція антибактеріального ефекту препаратами метронідазолу [23]. Препаратами вибору (базис-терапії) є

карбапенемами, фторхінолонами та β-лактамами антибіотики (цефалоспорины IV-V покоління). Антибактеріальна терапія у дітей з гострим деструктивним панкреатитом тривала, включає як мінімум III курси, і продовжується до повного зникнення проявів системної запальної реакції та місцевих проявів. Таким чином, середня тривалість застосування антибіотиків становить 3-4 тижні. Після другого курсу доцільним є призначення антифунгальних препаратів.

До цього часу не розроблено і не апробовано блокаду медіадозу та секреторної функції підшлункової залози та дигестивної системи у дітей з гострим деструктивним панкреатитом. Це пов'язано з віковими фармакологічними обмеженнями застосування антиметаболітів, соматостатину та його синтетичних аналогів, а також інгібіторів протеїнази у педіатричній практиці. Крім того, в сучасній літературі все наполегливіше просувається теза про відсутність доказових даних щодо ефективності застосування інгібіторів протеїнази у хворих з панкреонекрозом та, відповідно, відсутністю рекомендацій для їх клінічного застосування. Тим не менш, незважаючи на описаний в інструкції "обмежений досвід застосування у дітей" та протипоказання до застосування - "дитячий вік до 18 років", уявляється абсолютно необхідним включення до базової терапії поєднання синтетичних аналогів соматостатину (Октреотид, Сандостатин) та інгібіторів протеїнази (Контрикал, Гордокс, Контривен).

Інтенсивна терапія у дітей з гострим деструктивним панкреатитом, так само як і застосування різних методів екстракорпоральної детоксикації, жодних нозологічних або синдромальних особливостей не мають. Проведення цих заходів визначається, насамперед, технічними можливостями лікувального закладу.

Нутриційна терапія та дієта у дітей з гострим деструктивним панкреатитом є найважливішим компонентом терапії та реабілітації. Тривале, протягом двох або трьох тижнів, парентеральне харчування, яке рекомендується у дорослих пацієнтів з панкреонекрозом, не може бути рекомендоване дітям [2, 13]. Термін парентерального харчування та відмова від природного прийому їжі у педіатричного контингенту хворих має бути мінімізований та індивідуалізований, визначається часом "позитивної відповіді" на комплексне лікування, у тому числі, відновленням дигестивної функції шлунково-кишкового тракту у післяопераційному періоді. Виняток становлять діти, у яких після операції виникає стійка дисфагія та диспепсія, що проявляються вираженим парезом кишечника III-IV ступеню, діареєю, аспіраційним синдромом, гіперамілаземією та гіперліпаземією. Але й у таких випадках повну відмову від ентерального харчування пролонгувати понад 7-10 діб нераціонально. У цій ситуації розробляється індивідуаль-

ний режим ентерального живлення з поступовим наростанням темпу та обсягу глюкозо-сольових розчинів та імітуючих ферментовану харчову грудку та хімус поживних сумішей. Доцільним є поступовий перехід від низькокалорійних поживних сумішей (Амінокарб) до нормокалорійних (Нутрізон, Nestle Peptamen, Nestle Modulen) і гіперкалорійних (Ovomix HC) поживних сумішей у міру відновлення травної функції шлунково-кишкового тракту. Нутриційну підтримку через назосюнальний зонд нашим пацієнтам не проводили.

Всі діти, які перенесли гострий деструктивний панкреатит, у подальшому страждають на тривалі прояви гастроентеричного дискомфорту, внаслідок чого вимагають продовження лікування в амбулаторних умовах та тривалої реабілітації. Значна частина пацієнтів повторно поступає на лікування у педіатричний та дитячий хірургічний стаціонар. При цьому проведення багатоцентрових доказових досліджень для вивчення та вирішення проблем діагностики, тактики та методів лікування, реабілітації дітей з гострим деструктивним панкреатитом надзвичайно утруднено через рідкість цього важкого захворювання в педіатричній практиці.

Висновки

1. Основним етіопатогенетичним механізмом критичного стану у дітей з гострим деструктивним панкреатитом є некробіоз панкреатоцитів та ферментна автоагресія з наступним асептичним та септичним некрозом підшлункової залози, які на тлі ферментативно-гнійного перитоніту та абдомінально-торакальної деструкції визначають розвиток поліорганної недостатності.

2. У дітей з гострим деструктивним панкреатитом ускладнення в ранньому післяопераційному періоді спостерігалися у 72,7% випадків, загальна летальність становила 9,1%.

3. Принципи хірургічної та терапевтичної тактики у дітей з гострим деструктивним панкреатитом базуються на диференційованому підході залежно від форми панкреонекрозу та розвитку гнійно-деструктивних ускладнень.

4. Наявність невирішених проблем у лікуванні та реабілітації дітей з гострим деструктивним панкреатитом потребує подальшого вивчення та проведення досліджень. Насамперед це стосується визначення ситуаційної хірургічної тактики, оцінки ефективності комбінованої терапії препаратами соматостатину та інгібіторів протеїнази, вибору оптимального режиму нутритивної терапії та реабілітації.

Джерело фінансування: за рахунок власних коштів.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Spagnolo DM, Greer PJ, Ohlsen CS, Mance S, Ellison M, Breze C, et al. Acute and Chronic Pancreatitis Disease Prevalence, Classification, and Comorbidities: A Cohort Study of the UK BioBank. Clin Transl Gastroenterol [Internet]. 2022[cited 2023 Jan 10];13(1):e00455. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8806365/> doi: 10.14309/ctg.0000000000000455
2. Oppenlander KE, Chadwick C, Carman K. Acute Pancreatitis: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician. 2022;106(1):44-50.

3. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*. 2022;82(12):1251-76. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4
4. Wang Y, Li L. Predictive values of C-reactive protein for the therapeutic effects of ulinastatin combined with somatostatin in severe acute pancreatitis and for the severity of gastrointestinal failure. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):3165-71. doi: 10.3892/etm.2018.6577
5. Valverde-López F, Martínez-Cara JG, Redondo-Cerezo E. Acute pancreatitis. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(11):556-63. doi: 10.1016/j.medcli.2021.12.012
6. Purschke B, Bolm L, Meyer MN, Sato H. Interventional strategies in infected necrotizing pancreatitis: Indications, timing, and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2022;28(27):3383-97. doi: 10.3748/wjg.v28.i27.338
7. Boonthai A, Tanpowpong P, Puttanapitak C, Aeesoa S, Losty PD, Molagool S. Acute Pancreatitis in Childhood: A 10-Year Experience From A Thai University Surgical Center. *Pancreas*. 2022;51(7):808-13. doi: 10.1097/MPA.0000000000002109
8. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1994-2007. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.269
9. Kemper M, Izbicki JR, Bachmann K. Surgical Treatment of Chronic Pancreatitis: The State of the Art. *Chirurgia (Bucur)*. 2018;113(3):300-6. doi: 10.21614/chirurgia.113.3.300
10. Mao W, Li K, Zhou J, Chen M, Ye B, Li G, et al. Prediction of infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis by the modified pancreatitis activity scoring system. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(1):69-78. doi: 10.1002/ueg2.12353
11. Kozhakhmetov SK, Rustemova KR, Iginov NS, Akyshev OK, Ismatov AU, Sagatov IY, et al. Modern principles of treatment of acute destructive pancreatitis. *Bulletin of surgery in Kazakhstan*. 2022;70:9-13. doi: 10.35805/BSK20221011
12. Kramer C, Jeffery A. Pancreatitis in children. *Crit Care Nurse*. 2014;34(4):43-52. doi: 10.4037/ccn2014533
13. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, Balakrishnan K, Barth B, Bitton S, et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):159-76. doi: 10.1097/MPG.0000000000001715
14. Srinath AI, Lowe ME. Pediatric pancreatitis. *Pediatr Rev*. 2013;34(2):79-90. doi: 10.1542/pir.34-2-79
15. Mekitarian FE, Carvalho WB, Silva FD. Acute pancreatitis in pediatrics: a systematic review of the literature. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(2):101-14. doi: 10.2223/JPED.2163
16. Abdelbasit AE. Childhood Pancreatitis. In: Rodrigo Luis, editor. *Pancreatitis - Treatment and Complications*. InTech, Crossref. Mar. 2012. p. 3-56. doi: 10.5772/30195
17. Chery I E, Garipey, Chee Y Ooi, Asim Maqbool, Kate M Ellery. Demographics and risk factors for pediatric recurrent acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021; 37(5):491-497. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000764>
18. Peter Szatmary, Tassos Grammatikopoulos, Wenhao Cai, et al. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment. 2022; 82(12): 1251–1276. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4.
19. Nadhem O, Salh O. Acute Pancreatitis: An Atypical Presentation. *Case Rep Gastroenterol*. 2017;11(2):359-63. doi: 10.1159/000475920
20. Nadhem O, Salh O. Acute Pancreatitis: An Atypical Presentation. *Case Rep Gastroenterol*. 2017;11(2):359-63. doi: 10.1159/000475920
21. Литвин АА, Филатов АА, Сычев СИ, Прокопцов АС. Современные системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита. *Вестник клуба панкреатологов*. 2018;3(40):4-9.
22. Deepti Verakomma. Pediatric pancreatitis: outcomes and current understanding. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2020; 25(1): 22–27.
23. Poropat G, Goričanec K, Lacković A, Kresović A, Lončarić A, Marušić M. Systematic Review with Trial Sequential Analysis of Prophylactic Antibiotics for Acute Pancreatitis. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2023 Feb 11];11(9):1191. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/9/1191> doi: 10.3390/antibiotics11091191
24. Huber W, Algül H. Treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Internist (Berl)*. 2019;60(3):226-34. doi: 10.1007/s00108-019-0558-y
25. Nakai Y, Shiomi H, Hamada T, Ota S, Takenaka M, Iwashita T, et al. Early versus delayed interventions for necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *DEN Open* [Internet]. 2022[cited 2023 Feb 12];3(1):e171. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9549879/> doi: 10.1002/deo2.171

ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS IN CHILDREN

S. Veselyy¹, M. Veselyy², E. Galinskij¹

Donetsk National Medical University (Lyman, Ukraine)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv Ukraine)

Summary

Unlike adults, acute pancreatitis in children is a rare disease. The absence of unified standards for the diagnosis, treatment and rehabilitation of children with acute destructive pancreatitis, as well as high rates of complications and mortality, determined the relevance of our study.

Materials and methods. Materials and methods. The results of treatment of 11 children with acute destructive pancreatitis were studied. The age of the patients ranged from 2 to 16 years. Laboratory examination in all patients included general and biochemical analyzes of blood, urine, peritoneal and thoracic exudate. All children underwent an ultrasound examination of the abdomen, chest cavity and mediastinum, and plain radiography of the chest and abdominal cavity. Computed tomography was performed in 6 patients (54.5%). Fibrogastroduodenoscopy (FGDS) was performed in 3 patients (27.3%). All patients underwent surgery. In 8 cases (72.7%), a median laparotomy was performed initially. In 3 observations (27.3%), surgical treatment began with video surgical revision of the abdominal organs, and then switched to conversion. Three patients (27.3%) subsequently underwent cystopancreatic jejunostomy. In one child, transcatheter drainage of a false pancreatic cyst was performed under video surgical control. Synthetic somatostatin analogs and proteinase inhibitors were used as targeted therapy. All patients received long-term antibacterial therapy. Various methods of extracorporeal detoxification were used in 6 patients (54.5%).

Statistical processing of the research results was carried out using standard methods with the calculation of relative values (absolute number of observations, % ratio).

The approval of the scientific work was received from the Bioethical Commission of the Donetsk National Medical University (Ukraine).

The work is a fragment of proactive research work of the Department of General and Children's Surgery of the Donetsk National Medical University (Ukraine).

Results. Complications in the early postoperative period were noted in 8 children (72.7%). The group of the most severe complications included progressive enzymatic bacterial peritonitis, early adhesive intestinal obstruction, failure of cystopancreatic ileal anastomosis, profuse arrosive hemorrhage from the pancreas, cystopancreaticodigestive fistula and eventation. In the early postoperative period, 1 child aged 14 years (9.1%) died, and the rest of the patients were discharged in satisfactory condition. The average hospital stay for children was 23.1 days. In 7 patients (63.6%), complaints characterized by "enteric" discomfort occurred later.

Conclusions. The principles of surgical and therapeutic tactics in children with acute destructive pancreatitis are based on a differentiated approach depending on the form of pancreatic necrosis and the development of purulent and destructive complications. Further study requires determination of situational surgical tactics, assessment of the effectiveness of combined therapy with somatostatin and proteinase inhibitors, selection of the optimal regimen of nutritional therapy and rehabilitation.

Keywords. Acute pancreatitis; Destruction; Children.

Контактна інформація:

Веселий С.В. – професор кафедри загальної та дитячої хірургії Донецького національного медичного університету (м. Лиман, Україна).

e-mail: veselyysv@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7988-8214>

Веселий М.Ю. – очний аспірант кафедри дитячої хірургії НУОЗ України імені П.Л.Шупика (м. Київ, Україна).

e-mail: nyveseliy@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4340-4924>

Галінський Є.О. – лікар-інтерн кафедри загальної та дитячої хірургії Донецького національного медичного університету (м. Лиман, Україна).

e-mail: galinskiyweight@gmail.com

Contact Information:

S.Veselyy – MD, Professor, Professor of the Department of General and Pediatrics Surgery of the Donetsk National Medical University of Ukraine (Lyman, Ukraine).

e-mail: veselyysv@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7988-8214>

M.Veselyy – postgraduate student of the Department of Pediatrics Surgery Shupyk National Healthcare University of Ukraine, NAMN Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: nyveseliy@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4340-4924>

Ye. Halinskiy – intern doctor of the Department of General and Pediatrics Surgery of the Donetsk National Medical University of Ukraine (Lyman, Ukraine).

e-mail: galinskiyweight@gmail.com

Надійшло до редакції 15.01.2023 р.

Підписано до друку 20.02.2023 р.



UDC:616.23/.24-007.17-018-092-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.6

MORPHOLOGICAL EVOLUTION AND
DIAGNOSIS OF BRONCHOPULMONARY
DYSPLASIA IN VERY PRETERM INFANTS

A.O. Menshykova¹, D.O. Dobryanskyi¹,
O.Y. Kovalyk²

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Ministry of Health of Ukraine¹,
Communal nonprofit enterprise of Lviv regional
council «Lviv Regional Pathology Bureau»²
(Lviv, Ukraine)

Summary

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains one of the most common and severe diseases in very preterm infants, which can cause death. Since the first description of BPD in 1967, not only understanding of the disease's nature, its definition, classification, epidemiology, features of the clinical course, diagnosis, prevention, treatment, and prognosis but the specific autopsy histopathological features have changed. The primarily reason for these is considered a change in the population of sick and dead infants as a result of improving clinical practice, increasing the survival rates of the most immature neonates, and reducing the incidence of severe BPD forms and the associated mortality.

The BPD form that has been described initially is now called "old" BPD and is characterized by significant lung injury. In the smallest neonates, who were treated with exogenous surfactant, the histopathological signs of the disease changed, determining the need to modify the theoretical concept of BPD. The leading feature of the new BPD form was the disorder of lung development and formation, not their injury. Morphologically, this was manifested by a reduced number and simplified structure of acini, changes in the capillary structure with less obvious fibrosis of the lungs. Such morphometric methods as the radial alveolar count and the count of mean number of alveoli intercepts can be used for the histopathological diagnosis of a simplified lung structure. The use of these techniques helps to objectively assess lung growth retardation. Although the number of cases of "new" BPD currently prevails, some autopsies are still characterized by histopathological changes typical for the "old" form of the disease. A combination of classic and new features is also possible. When establishing a pathological diagnosis of BPD, it is essential to consider all specific histopathological changes that may indicate the presence and severity of the disease, as well as its role in thanatogenesis. This is important not only for the correct postmortem diagnosis of BPD, but also for the studying of various disease phenotypes.

The article describes the main histopathological characteristic of various BPD forms, as well as methods of evaluating the simplified lung structure.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; histopathology; preterm infants.

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common chronic lung disease in preterm infants, which increases the frequency of negative long-term consequences [1,2,3]. It is known that clinical symptoms of BPD, primarily chronic oxygen dependence, are associated with certain histopathological changes in the affected lungs, which are found at autopsy in dead infants [4,5]. However, due to the polyetiological nature of the disease, the morphological changes in the lungs are different, which leads to the differences in the modern clinical phenotypes of BPD [6,7]. Accordingly, studying the pathomorphological features of different phenotypes of BPD is essential for understanding the differences in the mechanisms of lung damage that determine the course and prognosis of the disease [8].

In 1967, Northway et al. [9] first described BPD as a chronic lung disease that developed mainly in premature infants after severe respiratory distress syndrome (RDS), which required treatment with mechanical lung ventilation and high oxygen concentrations ($\geq 80\%$) for at least 24 hours. The authors presented clinical, radiological and histopathological data of 32 infants (19 of them died). The average gestational age and birth weight of the dead babies were 31 weeks and 1660 g, and those of the surviving babies were 34 weeks and 2234 g, respectively. Age at death ranged from 2

days to 11 months.

Typical histopathological changes that characterized the lungs of dead infants at the age of 10-20 days had significant injury and partial regeneration of the airway epithelium; widespread meta- and hyperplasia of mucosal cells in the bronchi and bronchioles; progressive fusion with the formation of spherically limited groups of emphysematous alveoli surrounded by areas of atelectasis; gross focal thickening of basement membranes and the presence of collagen in the interseptal spaces, as well as interstitial edema. After 30 days of life, in the lungs of infants who died of BPD, focal groups of emphysematous alveoli associated with bronchioles with obvious peribronchial smooth muscles hypertrophy were found; significant diversity of alveolar epithelium; widespread metaplasia with exfoliation of mucous membrane cells; generalized focal thickening of basement membranes with separation of capillaries from alveolar epithelium; vascular hypertensive changes; increasing reticulin, collagen fibrils and elastin fibers in the alveolar septa, as well as extensive fibrosis were described (Fig. 1). Macrophages and histiocytes were found in the airway exudate, and their quantity increased with the pathological process development [9].

The authors proposed to distinguish four stages of chronic lung disease - the acute period of RDS (the 1st

stage, which lasts 2-3 days), the regeneration period (the 2nd stage, 4-10 days), the period of transformation into chronic lung disease (the 3rd stage, 10-20 days) and the period of chronic lung disease (stage 4, later one month) [9]. A few decades later, Cherukupalli et al. similarly described the histopathology of the period of acute lung injury (RDS), as well as the proliferative, early, and late recovery phases in 48 infants who died from RDS or BPD [10].

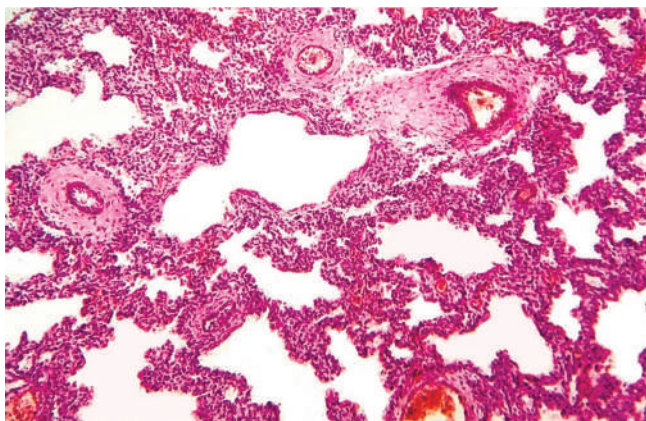


Figure 1. Lung tissue section from the infant with a gestational age of 31 weeks who died in 1 month and 10 days after birth. Fibrosis of interalveolar septa, changes in lung vessels (adventitious sclerosis, smooth muscle hyperplasia). Hematoxylin and eosin, x100

Numerous studies confirmed the described Northway et al. histopathological changes in the lungs of infants with BPD. However, most of them neither contained quantitative data nor analyzed the detected changes depending on the gestation age [4]. At the same time, as early as 1982, one of the publications described a critical decrease in the number of alveoli (10% of the norm) in a 33-month-old child who was born with a gestation age of 30 weeks and died of BPD [11].

As described by Northway et al. histopathological changes in the lungs of deceased infants are now called "old" BPD and are associated with lung injury caused by the harmful effects of endotracheal intubation, mechanical ventilation, and high oxygen concentrations. Death in such infants is mainly a consequence of severe respiratory failure in combination with a pulmonary heart [12].

The introduction of new methods of treatment and care of preterm infants, as well as more survival of the most immature babies, caused not only changes in the clinical course of the disease but also the morphological evolution of BPD. The infants described in the study by Northway et al. today die infrequently and survive mostly without chronic respiratory sequelae. Under the influence of the wider use of antenatal steroid prophylaxis, non-invasive respiratory support, and exogenous surfactant, as well as new safer methods of mechanical ventilation, the morphological signs of injury to immature lungs have changed. The change in the histological features of BPD in the post-surfactant era formed the concept of the "new" BPD [5]. Preterm birth during the canalicular and saccular stages of lung ontogenesis with the beginning of pulmonary gas exchange interrupts the normal development of the lungs, disrupting the processes of formation of alveoli and pulmonary vessels [13]. These changes are the main features of the "new" BPD, which can develop in

extremely preterm babies who neither had severe RDS nor required mechanical ventilation after birth [5].

The histopathological features of the "new" BPD are mainly established on autopsies, biopsy data [14,15], as well as in experimental animal studies. Husain et al. [14] analyzed autopsy data from 22 BPD patients (14 surfactant-treated infants and 8 infants managed without surfactant administration), comparing them with data from 15 age-matched controls. The gestational age of most infants with BPD was less than 30 weeks. The authors described a smaller number of simplified alveoli, minor airway damage, a smaller number of dysmorphic capillaries in combination with less significant arterial changes, variable airway smooth muscle hyperplasia, and variable interstitial fibroproliferation. These changes were proposed as histopathological features of the "new" BPD. Alveolar septal fibrosis was significantly less and generally more diffuse in surfactant-treated infants. Instead, as a histopathological marker of new BPD, the authors proposed the presence of large alveoli with a small number of secondary septa in the distal acini of the lungs. In all lung samples obtained from patients with BPD at a postmenstrual age of more than 40 weeks the formation of alveoli was disturbed, which was confirmed by objective morphometric methods. The use of exogenous surfactant did not accelerate the formation of acini in the lungs of infants with BPD [14]. Simplification of distal lung acini and absence of alveolar septa were also the main changes in all lung biopsies studied by Coalson [15]. At the same time, the degree of cell infiltration and fibrosis in simplified alveolar structures was variable [15].

The main histopathological differences between "old" and "new" BPD were summarized by Coalson [15] and Hayes et al. [16] (Table 1).

In practice, several morphometric methods can be used to confirm a smaller number of alveoli in an infant's lungs. The method of radial counting of the number of alveoli (radial alveolar count, RAC) [17] determines the number of alveoli that are crossed by a perpendicular line drawn from the center of the respiratory bronchiole to the edge of the acinus (the nearest septal division or the edge of the pleura) (Fig. 2) [18]. This method provides determination of the reliable lung growth index during intrauterine, early and late postnatal development, as well as during childhood [19, 20]. It was established that counting in 40 fields of view is more accurate than counting in 10 fields [20]. However, regardless of the number of fields of view used, the same magnification must be applied and the average value calculated. Lung study using this method in a cohort of stillborn fetuses and dead newborn babies made it possible to determine the approximate normal number of alveoli for different age children groups (Table 2) [20].

Another morphometric method to assess the degree of lung alveolarization is the calculation of the average number of alveolar septa crossed by a standard ruler (mean linear intercept, MLI). This indicator, determining the size of the alveoli, also reflects the degree of the structure simplification, which is compensated by an increase in their size. It is determined by counting the number of alveolar septa that fall on a 1-mm ruler placed in the center of the field (Fig. 3). All fields of view should have the same

magnification [21]. The following formula is used [14]:

$$Lm = N \times L/m,$$

where Lm is the average number of alveolar septa

crossed by a standard ruler, N is the number of fields of view, L is the length of the ruler (1 mm), and m is the number of alveolar septa.

Table 1

**Evolution of the histopathological of BPD according to Coalson [15]
in the modification of Hayes et al. [16]**

Old BPD	New BPD
<ul style="list-style-type: none"> • Alternating areas of atelectasis and emphysema • Obvious airway epithelial lesions (hyperplasia and squamous cell metaplasia) • Reduction of the internal surface area and alveoli • Airway smooth muscles hyperplasia • Significant fibroproliferation • Obvious vascular hypertensive changes 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced, large and simplified alveoli (alveolar hypoplasia, reduced acinar complexity) • Mild airway epithelium lesions • Variable airway smooth muscles hyperplasia • Variable interstitial fibroproliferation • Reduced number of dysmorphic capillaries • Milder arterial/arteriolar vessels lesions • Less alveolar septal fibrosis, but more diffuse

Table 1

**Estimated number of alveoli, determined by radial counting,
in different age groups of fetuses and infants [20]**

Gestational age, weeks	The average number of alveoli in one field	Postnatal age, months	The average number of alveoli in one field	Gestational age, weeks	The average number of alveoli in one field	Postnatal age, months	The average number of alveoli in one field
18	1.5	1	6.7	32	3.4	80	11.1
19	1.6	2	7.4	33	3.6	90	11.2
20	1.7	3	7.8	34	3.8	100	11.3
21	1.8	4	8.1	35	4.0	110	11.4
22	1.9	5	8.3	36	4.3	120	11.5
23	2.0	6	8.5	37	4.5	130	11.6
24	2.1	8	8.8	38	4.8	140	11.7
25	2.3	10	9.0	39	5.1	150	11.7
26	2.4	20	9.7	40	5.4	160	11.8
27	2.5	30	10.1	41	5.7	170	11.9
28	2.7	40	10.4	42	6.0	180	11.9
29	2.8	50	10.6	43	6.4	190	12.0
30	3.0	60	10.8	44	6.75	200	12.0
31	3.2	70	11.0	44	6.75	200	12.0

The described morphometric methods should be used for the diagnosis of "new" BPD in cases without classic histopathological sign of this disease as alveolar septa fibrosis. If the infant's postmenstrual age exceeds 40 weeks, the ratio of the radial alveolar count (RAC) to the mean linear intercept (MLI) less than 30 is diagnostic for "new" BPD [14].

This disease phenotype is also characterized by reduced secondary alveolar septation, which is a sign of alveoli structure simplification (Fig. 4).

In addition to determining the RAC and MLI, it is important to assess the presence and spread of fibrosis in the lung tissue. Fibrosis in the lungs can be focal, if it is limited to several separate acini, or diffuse, if it is present in all parts of the lungs (Fig. 5). It is also necessary to assess the presence or absence of necrotizing bronchiolitis, which is caused by the harmful effects of high oxygen concentrations and gas pressure during mechanical ventilation [14].

The concept of "new" BPD is mainly based on the "arrest of growth" of the lungs, and not on their injury [5,22]. However, there are currently signs that BPD is changing again. The number of infants requiring tracheostomy and mechanical ventilation is increasing due to the increased survival of extremely preterm with extremely low birth weight babies with complex medical

problems [7]. In particular, the frequency of BPD in children with gestational age 23 weeks is about 78%, among which 58% is severe form of the disease [23]. Therefore, early mortality and survival with severe BPD remain a clinical challenge [6,24]. Differences in injury and repair patterns probably result from multiple lung dysmaturity phenotypes that are caused by antenatal and postnatal risk factors, as well as genetic background [25]. Thus, lung damage, which leads to the occurrence of BPD, is not uniform, and is manifested by various changes in lung structure. [26]. Therefore, during the histological examination, it is essential to consider morphological signs of both "old" and "new" BPD.

An important point is making the diagnosis of BPD, which remains controversial despite the established criteria, as they are not perfect [27,28]. Currently, the definition and classification of BPD of the US National Institutes of Health (2001) as modified by Walsh et al. are recommended for use (2003). Diagnosis according to this classification is made by the presence of at least 28 days of oxygen dependence after birth [29,30]. At the same time, some preterm babies with significant lung injury may die before reaching 28 days of life from severe respiratory failure caused by existing BPD. In such a situation, according to the current classification, there is formally no basis for making

a clinical diagnosis of BPD, which may be the reason for discrepancies between clinical and pathological diagnoses. The National Institute of Child Health and Human Development (2016) proposed changes and clarifications to the classification and definition of BPD [31]. One of the new recommendations is the possibility to make a clinical diagnosis of BPD before preterm infant has reached 28 days of postnatal age in the case of death after 14 days of life due to persistent parenchymal lung disease and severe respiratory failure in the absence of other causes (e.g., necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, episode of sepsis, etc.). However, this classification is not valid and is at the stage of discussion and testing. At the

same time, an accurate pathological diagnosis of BPD, which takes into account all possible histopathological signs of this disease, is an important element of confirming the clinical diagnosis, as well as making the diagnosis when typical morphological changes in the lungs are already present, but the clinical criteria of the disease have not reached yet. On the other hand, the presence of histopathological changes in the lungs of a deceased infant, characteristic of BPD, does not automatically mean that BPD is the cause of the death of such a baby. In order to make such a conclusion, it is necessary to be sure that the infant really died from respiratory failure due to typical lung injury, and not because the other reasons mentioned above.

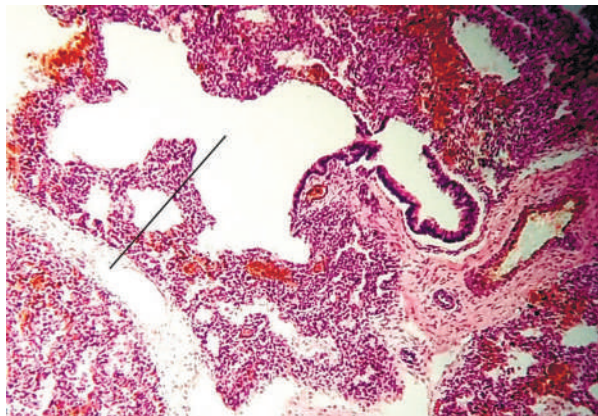


Figure 2. Lung tissue section from an infant with a gestational age of 27-28 weeks who died in 12 days after birth. Simplified alveolar structure of the lungs. The number of alveoli by radial count is 2. Hematoxylin and eosin, x100.

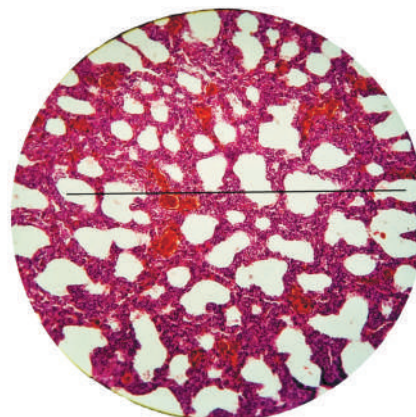


Figure 3. Lung tissue section from an infant with a gestational age of 27-28 weeks who died in 12 days after birth. Simplified alveolar structure of the lungs. Counting the number of alveolar septa crossed by a standard 1 mm ruler (description in the text). The number of alveolar septa is 5. Hematoxylin and eosin, x100.

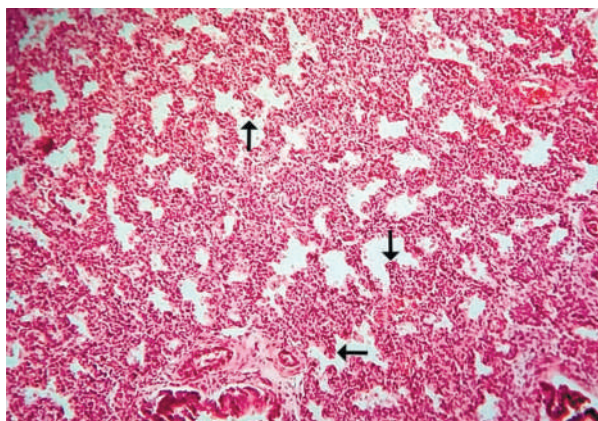


Figure 4. Lung tissue section from an infant with a gestational age of 26 weeks who died in 17 days after birth. Interalveolar septa are wide with increased cytotis, impaired formation of secondary alveolar septations (reduced number). Areas of formation of secondary septations are marked with arrows. Hematoxylin and eosin, x100.

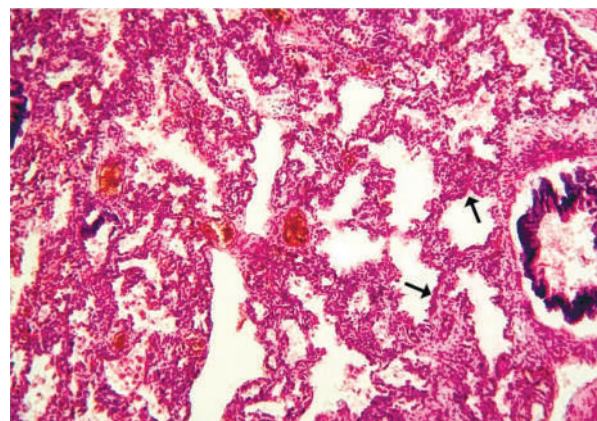


Figure 5. Lung tissue section from an infant with a gestational age of 31 weeks who died in 1 month and 10 days after birth. Widespread septal fibrosis in the lungs. Areas with the most obvious fibrosis are marked with arrows. Hematoxylin and eosin, x100.

Therefore, extremely premature infants who die today with "new" BPD show minimal fibrosis and injury of the respiratory tract against a background of striking reduction in the number of alveoli and impaired microvessel development. These histopathological findings demonstrate that processes which interrupt

normal lung development rather than lung injury cause the "new" BPD. Accordingly, the correct description and assessment of histopathological changes in the lungs are important not only for the correct postmortem diagnosis of BPD, but also for the studying of various disease phenotypes.

Reference

1. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* [Internet]. 2018[cited 2023 Mar 10];16(1):36. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12967-018-1417-7.pdf> doi: 10.1186/s12967-018-1417-7
2. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(11):1721-31. doi: 10.1080/14767058.2019
3. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-9. doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC
4. O'Brodovich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(3):694-709. doi: 10.1164/arrd.1985
5. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999;46(6):641-3. doi: 10.1203/00006450-199912000-00007
6. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2016;181:12-28.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082
7. Day CL, Ryan RM. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):210-3. doi: 10.1038/pr.2016.201
8. Thekkevedu RK, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med*. 2017;132:170-7. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.014
9. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-68. doi: 10.1056/NEJM196702162760701
10. Cherukupalli K, Larson JE, Rotschild A, Thurlbeck WM. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(4):215-29. doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199610)22:4<215::AID-PPUL1>3.0.CO;2-L
11. Sobonya RE, Logvinoff MM, Taussig LM, Theriault A. Morphometric analysis of the lung in prolonged bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 1982;16(11):969-72. doi: 10.1203/00006450-198211000-00014
12. Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):421-4. doi: 10.1164/rccm.201611-2386ED
13. Baker CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):306-14. doi: 10.1097/MOP.0000000000000095
14. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol*. 1998;29(7):710-7. doi: 10.1016/s0046-8177(98)90280-5
15. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):73-81. doi: 10.1016/s1084-2756(02)00193-8
16. Hayes D, Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration*. 2010;79:425-36. doi: 10.1159/000242497
17. Ortega-Martínez M, Gutiérrez-Marín A, Coronado-Hernández I, Cerda-Flores RM, Ancer-Arellano A, de-la-Garza-González C, et al. Radial alveolar count assessment in the aging. In: Méndez-Vilas A, editor. *Microscopy: advances in scientific research and education*. Microscopy Book Series: Formatex; 2014:344-7.
18. Emery JL, Mithal A. The number of alveoli in the terminal respiratory unit of man during late intrauterine life and childhood. *Arch Dis Child*. 1960;35(184):544-7. doi: 10.1136/adc.35.184.544
19. Cooney TP, Thurlbeck WM. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 1-postnatal lung growth. *Thorax*. 1982;37(8):572-9. doi: 10.1136/thx.37.8.572
20. Cooney TP, Thurlbeck WM. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 2-intrauterine and early postnatal lung growth. *Thorax*. 1982;37(8):580-3. doi: 10.1136/thx.37.8.580
21. Dunnill MS. Quantitative methods in the study of pulmonary pathology. *Thorax*. 1962;17(4):320-28. doi: 10.1136/thx.17.4.320
22. Jobe AH. The new BPD. *NeoReviews* [Internet]. 2006[cited 2023 Mar 10];7(10):e531-45. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/7/10/e531/88605/The-New-BPD?redirectedFrom=fulltexthttps://doi.org/10.1542/neo.7-10-e531> doi: 10.1542/neo.7-10-e531
23. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959
24. Guaman MC, Gien J, Baker CD, Zhang H, Austin ED, Collaco JM. Point Prevalence, Clinical Characteristics, and Treatment Variation for Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*. 2015;32(10):960-7. doi: 10.1055/s-0035-1547326
25. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019[cited 2023 Mar 10]; 5(1):78. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0127-7.pdf> doi: 10.1038/s41572-019-0127-7
26. Jobe AH, Abman SH. Bronchopulmonary Dysplasia: A Continuum of Lung Disease from the Fetus to the Adult. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):659-60. doi: 10.1164/rccm.201904-0875ED
27. Jobe AH, Steinhorn R. Can We Define Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr*. 2017;188:19-23. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.064
28. Меньшикова АО, Добрянський ДО. Нові підходи до визначення та класифікації бронхолегеневої дисплазії в передчасно народжених дітей. *Неонатол хіп перінат мед*. 2021;3(41):21-6. doi: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.3
29. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060
30. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305-11. doi: 10.1542/peds.2004-0204
31. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043

МОРФОЛОГІЧНІ ЕВОЛЮЦІЯ І ДІАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ

А.О. Меньшикова¹, Д.О. Добрянський¹, О.Я. Ковалик²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України¹,
Комунальне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради
«Львівське обласне патологоанатомічне бюро»² (м.Львів, Україна)

Резюме

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається одним з найпоширеніших і найтяжчих захворювань у значно недоношених немовлят, яке може бути причиною їх смерті. Від першого опису БЛД у 1967 р. змінились не лише розуміння природи цього захворювання, його визначення, класифікація, епідеміологія, особливості клінічного перебігу, діагностика, профілактика, лікування і прогноз, але і специфічні гістопатологічні ознаки, які виявляють на автопсії у померлих дітей. Це насамперед пов'язано зі зміною популяції хворих і померлих немовлят внаслідок удосконалення клінічної практики, покращення показників виживання найбільш незрілих дітей, зменшення частоти тяжких форм БЛД і пов'язаної з ними летальності. Форма БЛД, яка була описана початково, сьогодні має назву «старої» БЛД і характеризується значним ураженням легень. У найменших новонароджених дітей, яких лікували екзогенним сурфактантом, гістологічні ознаки захворювання змінились, визначаючи потребу модифікації теоретичної концепції БЛД. Провідною ознакою нової форми БЛД було порушення розвитку і формування легень, а не їх ураження. Морфологічно це виявлялось зменшеною кількістю та спрощеною будовою ацинусів, змінами у структурі капілярів з менш явним фіброзом легень. Для гістопатологічної діагностики спрощеної будови легень можна застосувати такі морфометричні методики як-от радіальний підрахунок кількості альвеол та підрахунок середньої кількості альвеолярних перегородок. Застосування цих методик допомагає об'єктивно оцінити затримку росту легень. Хоча кількість випадків «нової» БЛД на сьогодні переважає, частину автопсій все ще характеризують гістопатологічні зміни, характерні для «старої» форми захворювання. Можливим є також поєднання класичних і нових ознак. Встановлюючи патологоанатомічний діагноз БЛД, важливо враховувати усі специфічні гістопатологічні зміни, які можуть свідчити за наявність і тяжкість захворювання, а також його роль у танатогенезі. Це є важливими не лише для правильної посмертної діагностики БЛД, а і для вивчення різних фенотипів цього захворювання.

У статті описані основні гістопатологічні ознаки, характерні для різних форм БЛД, а також методи оцінки спрощеної будови легень.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія; гістопатологія; передчасно народжені немовлята.

Contact Information:

Dmytro Dobryanskyi - MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Anna Menshykova - MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: anna.menshykova.ua@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9596-6091>

ResearcherID: ABB-1969-2021

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192264596>

Меньшикова Анна Олексіївна - к.мед.н., асистент кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

e-mail: anna.menshykova.ua@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9596-6091>

ResearcherID: ABB-1969-2021

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192264596>

Olya Kovalyk - MD, Communal nonprofit enterprise of Lviv regional council «Lviv Regional Pathology Bureau»

e-mail: olya.kovalyk82@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5665-9347>

Ковалик Ольга Ярославівна – лікар-патологоанатом дитячий Комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро» (м. Львів, Україна)

e-mail: olya.kovalyk82@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5665-9347>



Received for editorial office on 12/01/2023
Signed for printing on 19/02/2023

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

UDC: 616.831-009.24-056.7-07-08-053.66
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.7

GENETIC EPILEPTIC AND
DEVELOPMENTAL ENCEPHALOPATHIES
OF THE EARLY AGE: FROM SYMPTOMS
GENETIC TESTING TO DIAGNOSIS

*L. Kyrylova, O. Yuzva, O. Miroshnykov,
N. Bondarenko, O. Beregela*

SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.
President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Pediatric Neurologist of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)

Summary

Introduction. *The problem of early diagnostics of orphan diseases is relevant for most countries of the world. The challenge for healthcare is to prevent new cases of orphan diseases by providing medical genetic testing and counseling at the stage of family planning. Department of psychoneurology of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine" has been dealing with the problem of orphan diseases since 2012 and has significant experience in their diagnosis and treatment in children.*

The aim of paper: *to develop an algorithm for the genetic diagnosis of epileptic and developmental encephalopathies in children with developmental delay and dimorphic features based on modern data on the application and interpretation of genetic methods. A case which demonstrate the complexity of interpreting the results and algorithms for early diagnosis of patients and the importance of medical and genetic counseling is presented*

Material and methods: *clinical and neurological examination, sleep video-EEG monitoring during night sleep, brain magnetic resonance imaging (3.0T), whole-exome sequencing (WES).*

Results. *The article presents the algorithm of genetic diagnosis of orphan diseases in children with developmental and epileptic encephalopathies, developmental delay, and dimorphic features. A clinical case of a boy with general developmental delay and atonic epileptic seizures is presented. Sleep EEG-monitoring showed epileptiform activity in the stage of slow-wave sleep localized in the central-parietal and left temporal areas in the form of benign childhood epileptiform patterns.*

Whole-exome sequencing detected a variant of uncertain significance (VUS) c.5887C>T(p.Arg1963Cys) of SON gene in a heterozygous state, which leads to the replacement of arginine to cysteine. Mutations in the SON gene in the heterozygous state have been described in patients with Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome (OMIM: 617140).

Conclusions: *It is important for pediatricians and neurologists to be aware of orphan diseases in children with developmental and epileptic encephalopathies and developmental delay. Genetic tests are wide available but they require competent interpretation by clinicians. After obtaining the results, it is important to compare the obtained result with the phenotype of patient. In case the phenotype of patient match and the results of genetic test, (detected VUS) this mutation could be etiological factor of the disease. In our case, the clinical signs coincided with those described in 2015 by the authors of the first description of Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome, and therefore genetic testing helped to verify the final diagnosis. Therefore genetic counseling is extremely important for detection of etiology and prognosis of early developmental and epileptic encephalopathies/*

Keywords: *Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome; autism spectrum disorder; epilepsy; whole-exome sequencing; medical and genetic counseling; variant of uncertain significance.*

Introduction

Protection of mother and child health is one of the global problems that humanity must deal with for the sake of its own survival on the planet. According to the richest man in the world, Elon Musk, the decline in the birth rate and perinatal losses is one of the 3 global threats to the existence of humanity. In preserving the health of the population, an important role is assigned to medical and genetic counseling, which should be carried out at the stage of pregnancy planning in all cases when the family already has a child with a neurodevelopmental disorder or developmental delay. However, one of the conditions for its implementation is a clearly established nosological diagnosis of a child with a neurodevelopmental disorder or other neurological disorder.

Development delay is a common complaint of most parents who consult with a pediatric neurologist. Delays may occur in the areas of motor function, speech and language, cognitive, play, and social skills.

The etiology of developmental delay and neurodevelopment disorders in children is heterogeneous, namely, genetic, infectious and metabolic. In some cases, developmental delay is the only clinical sign, while in others it belongs to the spectrum of symptoms of a certain syndrome. It is important to differentiate between delay and regression, which often occurs in epileptic or epileptiform encephalopathies (EE).

Epileptic encephalopathies (EE) Epileptic encephalopathies refer to a group of disorders in which the unremitting epileptic activity contributes to severe cognitive and behavioral impairments above and beyond what might be expected from the

underlying pathology alone, and these can worsen over time leading to progressive cerebral dysfunction. The presence of continuous epileptiform activity of the cerebral cortex exceeds the clinical manifestations expected only from the main brain pathology (for example, cortical malformation), which may worsen over time and lead to progressive cerebral dysfunction [1]. In most cases, EE can cause not only the regression of social and communication skills, but also lead to restricted and repetitive behavior and other symptoms of autism spectrum disorder (ASD) [2,3].

Cohort studies in the USA showed that the incidence rate of EE and other forms of epilepsy is highest among children under 5 years of age (> 60/100,000). Some population studies have shown a much higher incidence in children under 5 years of age than in older children (82.1-118 vs. 46/100,000 children). Recent prospective population-based studies have found an incidence of 195/100,000 live births, which is higher than previous studies in developed countries [4-6].

The course of EE can be static or progressive. Over time, with EE, both individual cognitive or language functions of the child, as well as the entire development as a whole, can regress, leading to the development of ASD. In children, both epileptic seizures and interictal epileptiform activity of the brain by itself can be noted, which is manifested by changes in the electroencephalogram in EE without convulsive attacks, but can directly worsen the child's cognitive functions and behavior. These disorders can vary greatly in severity and occur at any age. Timely treatment of seizures and pathological changes displayed on the EEG can not only reduce the frequency of seizures, but also improve the child's cognitive, communicative, language and behavioral development [7-9].

The etiological factor of EE in children is heterogeneous and includes several causes, such as structural, infectious, metabolic and genetic. According to the literature, there are monogenic forms of epilepsy caused by a mutation in one gene and polygenic forms as a result of mutations in several genes. Genetic causes of epilepsy fall into two categories:

- 1) genes associated with primary epilepsy;
- 2) genes associated with neurological disorders in which epilepsy may be a symptom.

It is especially difficult to establish a correct diagnosis when developmental delay is one of the signs of an orphan disease. Due to the fact that they are rare in the population, patients visit more than one specialist before the correct diagnosis is made, while in 40% of cases a rare disease is misdiagnosed at least once. It was found that it takes about 4.8 years on average from the first symptoms of an orphan disease to the establishment of an accurate diagnosis [10]. Although the term "orphan diseases" was first introduced into the medical nomenclature in 1983, today about 8,000 nosologies are known [11]. About 80% of rare diseases are genetically determined and most of them have a progressive course and significantly worsen the quality of life of the child [12]. Almost 75% of orphan diseases appear in early childhood and in 30% of cases children die

before the age of 5 [13,14].

The introduction into clinical practice of such genetic research as next generation sequencing (NGS - next generation sequencing), which allows for genome analysis, made a certain breakthrough in the diagnosis of orphan genetic, including epileptic encephalopathy. In recent years, a number of monogenic syndromes manifested by epileptic and developmental encephalopathy have been discovered. In particular, genes whose mutations are associated with the development of epileptic and developmental encephalopathy include ARX, CDKL5, SLC25A22, STXBP1 and SPTAN1 and many others [15,16].

The difficulty of interpreting the results of genetic research is illustrated by the clinical case of the diagnosis of Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome in a boy with cognitive and speech development delayed and epileptic seizures, which were not diagnosed in time.

In this article, we present a clinical case of a de novo mutation of the SON gene in a child who was treated for 3 years with a diagnosis of epileptic encephalopathy and undifferentiated mitochondrial dysfunction with myopathic syndrome. This case of Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome is described for the first time in Ukraine and demonstrate the complexity of the process of diagnosing of orphan diseases.

Clinical case

The 3-year-old boy was admitted to psychoneurology department with complaints from his mother for the child's motor, psychology and language development delay, atonic epileptic seizures (falls).

From the anamnesis it is known that the child was born from the second pregnancy, which was uneventful (the daughter from the first pregnancy was healthy). The delivery was timely, by caesarean section. Birth weight - 3350 g, body length - 51 cm, Apgar score - 9 points. For age of year, he was observed for problem that child could not eat liquid food (powdering, pouring through the nose). Motor, psychology and language development was delayed. He was operated due to bilateral cryptorchidism at the age of 9 months. He held his head from 11 months, sitting independently from 1 year 2 months, walked independently from 1 year 7 months. Time of time received courses of restorative treatment. He was observed in the medical and genetic center of Kharkiv, with a diagnosis of undifferentiated mitochondrial myopath. In 2019, an MRI of the brain was performed – which showed gray matter heterotopia. In January 2020, ENMG was performed^ EMG signs of the primary muscular process, involvement of spinal cord motoneurons, current denervation changes in the muscles were not detected.

Status objectives - manifestations of body weight deficiency (weight 12 kg). The skin is clean, the mucous membrane of the pharynx is pink. Signs of dysmorphism in the form of macrocephalic syndrome, deep-set eyeballs, drooping of the upper eyelid, strabismus, open nostrils, raised nose (Fig. 1). Heart tones are sonorous and rhythmic. Above the lungs was vesicular breathing. Abdomen is soft, painless. Physiological functions are not disturbed.



Figure 1. A child with Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome (parental consent was obtained for the publication of the photo).

Neurological status - the child is in conscious, responds calmly to the examination, perform individual instructions. He could repeats a few words, but spontaneous speech is absent. The head is macrocephalic, the circumference of the head is 48.5 cm. Convergent braid is more on the right. Muscle tone is reduced D=S, mainly in the lower limbs. Tendon reflexes from the upper limbs are evoked by D=S, alive. Knee reflexes are not evoked, D=S. Independent walking. Babinski's symptom is negative D=S. There were no sensitivity disorders. There were no meningeal symptoms.

During EEG monitoring, changes in brain biorhythms were detected in the form of a diffuse periodic slowing of the main activity. Epileptiform activity is registered during sleep in the central-parietal and left temporal regions. Sharp-slow wave complexes with an amplitude of up to 150 μ V and a frequency of 3-4 Hz, in the form of benign epileptiform patterns of childhood (DEPD).

During the MRI examination of the brain was significant enlarged of subependymal to the lateral ventricles, bilaterally more to the left, single isointense foci measuring 0.5x0.4 cm. Conclusion: MRI signs of heterotopia of the gray matter of the brain.

Tandem mass spectrometry of amino acids and acylcarnitines was performed - according to the results of the analysis, no violation of the content of the investigated metabolites in the blood was detected.

Next-generation sequencing (NGS) research using whole exome sequencing found a SON gene mutation c.5887C>T(p.Arg1963Cys), which is associated with the development of the autosomal dominant Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome. According to the ClinVar database of genetic variants, this variant is characterized as a variant of uncertain significance (VUS – variant of uncertain significance).

After obtaining such a result, the clinician faces an extremely important task, namely, to compare the obtained result with the clinical signs of the described syndrome. Only if the clinical manifestations and VUS match, we can say that this mutation is the etiological factor of the disease. In our case, the clinical signs in the boy coincided with those described

by the pioneers of the Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome; thus, the conducted study helped establish the final diagnosis: Genetically determined epileptic encephalopathy with periventricular heterotopia, mitochondrial dysfunction, myopathic syndrome, congenital cryptorchidism, and psycho-speech delay is caused by a gene mutation SON, or Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome.

Discussion

The discovery of mutations in genes that lead to the development of EE and ASD contributed to the expansion of our knowledge about the causes of the development of these disorders. In addition, with the advent of targeted ("target" - "goal") therapy, new treatment methods are increasingly used purposefully for the treatment of some genetically determined forms of EE and neurodevelopmental disorders [14-17].

In the department of psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases of the State Institution "IPAG named after acad. O.M. Lukyanova National Academy Medical Sciences of Ukraine", we have accumulated some experience in examining children with EE, developmental delay ASD, which were based on EE and were classified as organic or "rare" diseases. Taking into account the data of the world literature and the results of our own research, we developed an algorithm for genetic diagnosis in patients with EE and ASD.

Genetic methods allow in many cases to timely and accurately diagnose the etiology of EE and ASD. Practically, it can help to optimize the diagnostic search time for the patient and his family, give a prognosis regarding the further course of the disease, and also adjust treatment tactics.

However, before genetic testing, it is important to perform the necessary laboratory tests, such as biochemical and metabolic tests, EEG monitoring during night sleep, and neuroimaging (brain MRI) [18]. It is imperative to consult with parents, they should be consulted to discuss the indications, limitations of testing, and the possible consequences of receiving a positive, negative, or ambiguous result (if variants of uncertain value are detected) [19,20].

Indications for genetic testing in EE with manifestations of ASD are:

- presence of a negative prognosis for the course of the disease based on clinical data and EEG results;
- resistance to treatment epileptic seizures without an identified cause;
- suspected congenital metabolic disorder.
- suspicion of a neurodegenerative disease;
- suspicion of a neuro-cutaneous disease (phakomatosis);
- the child has signs of a genetic syndrome, such as delayed motoric development, intellectual disability, multiple congenital anomalies or dysmorphic facial features;
- accompanying neurological disorders (tone disorders, movement disorders, hearing or vision disorders);
- abnormal dimensions of the head circumference (micro- or macrocephaly);
- presence of cases of epilepsy in the family (at least two family members of the first degree of consanguinity)
- early deaths of children in the family or other close family members, the cause of which has not been established.

Current methods of genetic diagnostics include:

- 1) studying of karyotype - used to diagnose chromosomal abnormalities (for example, in multiple developmental defects, dysmorphic facial features);
- 2) chromosomal microarray analysis (CMA), also known as the method of comparative genomic hybridization (array comparative genomic hybridization (CGH)), is used in the presence of dysmorphic facial features, concomitant somatic pathology, developmental defects;
- 3) next generation sequencing (NGS), which may include the study of individual genes (for example, TSC1) or a panel of genes;
- 4) whole exome (WES) and genomic sequencing

(WHS).

A studying of karyotype can be useful in the case of EE in combination with dysmorphic features of the face and signs of lesions of other organs or systems, visual or hearing disorders. Karyotyping can help detect rearrangements such as translocations, aneuploidies, or ring chromosomes.

The method of chromosomal microarray analysis (CMA) is recommended for children with EE and intellectual disability in combination with dysmorphic features of the face, congenital anomalies. CMA allows detection of gene copy number variants, but balanced rearrangements, point mutations, and small exon deletions and duplications may be missed. The diagnostic value of the CMA method for EE is from 5 to 16%.

Monogenic testing should be performed in case of clinical manifestations of EE, which makes it possible to clearly suspect a specific monogenic syndrome, for example, Dravet syndrome, tuberous sclerosis, or GLUT-1 transporter deficiency.

If the clinical picture is undifferentiated and a specific monogenic form of EE cannot be suspected, gene panel studies or whole exome sequencing should be preferred. Gene panels offered by commercial laboratories allow screening of hundreds of genes simultaneously by the method of next generation sequencing (NGS). The effectiveness of gene panel research in EE ranges from 15 to 25%.

However, it should be remembered that the number of genes contained in the panel is usually only about 1% of the entire genome. Therefore, children under 6 years old with a diagnosis of epileptic encephalopathy and ASD are recommended to include genetic testing by the NGS method through whole exome sequencing (WES) in a comprehensive examination (EEG, EEG monitoring during night sleep, MRI of the brain). The effectiveness of WES (examination of the child and parents) in EE ranges from 20 to 40% (Fig. 2).

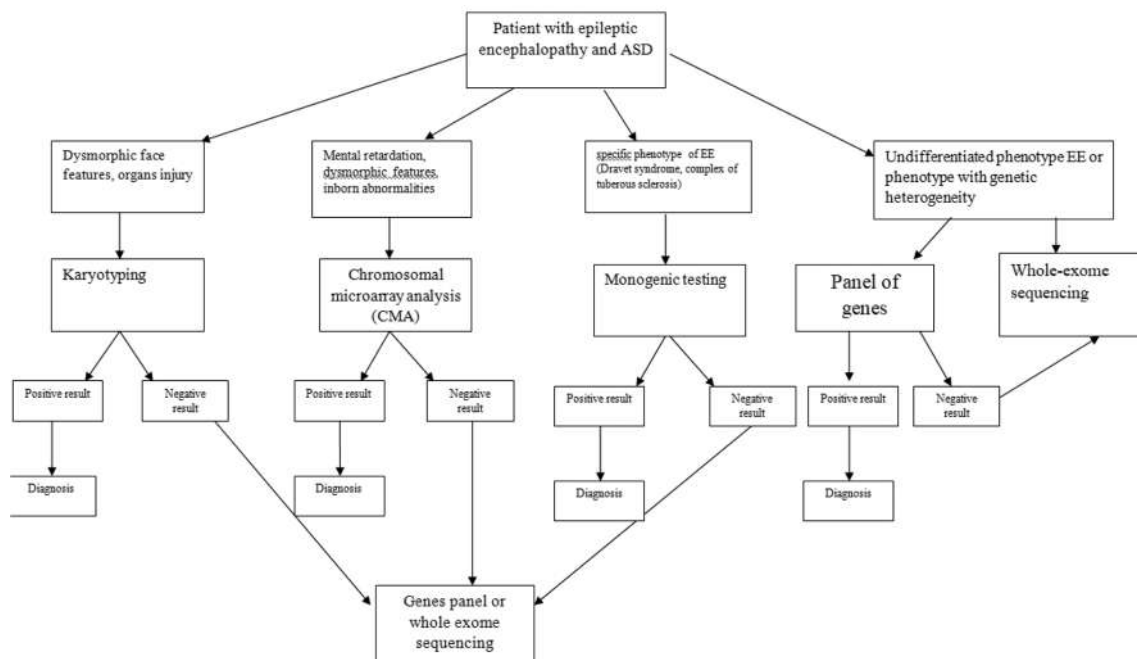


Figure 2. Algorithm for diagnosis of epileptic EE and ASD.

When examining a child with EE and ASD in combination with mental retardation, congenital malformations, dysmorphic features and lesions of internal organs, it is recommended to start genetic examination with karyotyping or chromosomal micrometric analysis. With a specific epileptic encephalopathy phenotype (for example, suspicion of tuberous sclerosis or Dravet syndrome), monogene testing is possible. For an undifferentiated phenotype of epileptic encephalopathy, a gene panel or WES should be performed.

The whole exome sequencing (WES) method is the most accessible and cost-effective today. The method makes it possible to detect inherited or newly formed (de novo) variants of the nucleotide sequence (single nucleotide substitutions, small insertions and deletions - up to 10 bp), which can be the cause of the development of EE with manifestations of ASD. The method is not intended to assess the level of methylation or detect mutations in the mosaic state. In some cases, bioinformatics data analysis allows us to suspect the presence of structural rearrangements (micro deletions and micro duplications). However, this approach is not a recommended method for the analysis of variations in the number of copies of genes (CNV), and the detected rearrangements are subject to mandatory confirmation by a reference method (CMA). Minor structural disorders, uniparental disomy and mosaic variants of the number of gene copies are not detected by sequencing; for this, a validated method of CMA should be used. The absence of structural variants during sequencing does not exclude their presence in the patient. Examination of the parents of the proband or other relatives may be necessary to establish the origin (inherited / de novo) of the detected variant and clarify its pathogenicity.

The obtained NGS results are evaluated according to the criteria and guidelines for interpretation established by the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Test results should always be interpreted in the context of family history, medical history, and current information about the disease. The obtained results are discussed by the patient with the neurologist who referred the patient for examination and the geneticist [19].

The results of genetic testing using the NGS method make it possible to obtain various variants of mutations in genes associated with the development of orphan diseases. According to the classification of the American College of Medical Genetics and Genomics, these variants can be interpreted as follows [20, 21]:

- 1) pathogenic;
- 2) probably pathogenic (likely pathogenic);
- 3) variant of uncertain significance (VUS);
- 4) likely benign;
- 5) benign.

After receiving the results of genetic research, it is necessary to comprehensively approach the conduct of medical and genetic testing at the stage of family planning. In particular, after receiving a pathogenic or probably pathogenic mutation variant in the research results, it is necessary to conduct a study of the parents of the sick child to establish the reliability of the obtained pathogenic mutation. In most cases, orphan diseases are characterized by de

novo mutations with an autosomal dominant type of inheritance, and therefore parents should not have these mutations. However, situations often arise when parents are carriers of genetic mutations in an autosomal recessive state and are manifested only in subsequent generations. Therefore, medical and genetic counseling is extremely important to prevent the spread of orphan diseases in the population.

Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim (ZTTK) syndrome (OMIM 617140) belongs to a group of developmental disorders with heterogeneous clinical manifestations, including intellectual deficit. ZTTK is inherited in an autosomal dominant pattern and is caused by a mutation of the SON gene [22,23]. The SON gene belongs to DNA-coding proteins and is located on chromosome 21q22.11. It consists of 12 exons. Exon 3 is the largest, accounting for 82% of the entire coding region with the majority of SON variants found in patients with ZTTK located in this region [24,25]. All described cases of ZTTK were the result of de novo mutations of the SON gene.

For the first time, a case of ZTTK syndrome was described by Zhu et al. in 2015 in a 5-year-old girl with developmental delay, epilepsy, mild facial dysmorphism, megalencephaly, cerebral white matter hypoplasia, intestinal atresia, and ventricular septal defect. A new heterozygous microdeletion variant c.5753_5756del was discovered, which leads to premature termination of the codon in the SON gene [26]. In 2016, Takenouchi et al. reported the same frameshift variant in the same locus of the SON gene in a boy with similar clinical manifestations [27]. Later, Takita et al. described 7 children with de novo pathogenic variants in the SON gene and found that these variants were associated with a severe multisystem disorder. In 2016, 20 children with de novo pathogenic variants in the SON gene with common phenotypic manifestations and neurodevelopmental disorders were already described [24,28]. Kim et al. also found that SON haploinsufficiency leads to defective RNA splicing of several genes critical for neuron development [29]. According to data from the portal orpha.net, as of 2020, 33 cases of ZTTK syndrome have been registered, and its frequency is estimated at <1:1,000,000 [30].

Clinical manifestations of ZTTK are extremely polymorphic and are currently still being actively investigated. Clinical manifestations can be classified by organs and systems [25-31]:

- 1) Ophthalmological symptoms: optic nerve atrophy, cortical visual disturbances, strabismus, nystagmus.
- 2) Dysmorphic facial features: deep-set eyes, slanted downward palpebral fissure, horizontal eyebrows (Mongoloid type), facial asymmetry, low-set ears, indentation of the middle of the face, protruding forehead, wide bridge of the nose, flattened shortened filter.

3) Systemic symptoms: congenital malformations (quite often of cardiovascular or genitourinary symptoms), joint hypermobility and hypotension. During the neonatal period, persistent feeding difficulties that lead to a lack of physical development.

4) Neurological manifestations: general developmental delay against the background of muscle hypotonia, which becomes pronounced with

age, impaired development of fine motor skills; delayed expressive and receptive language development or autism spectrum disorder. Macrocephalic syndrome. Epileptic syndrome especially at the age of 1 to 6 years.

5) MRI of the brain: abnormalities in the development of gyri, including polymicrogyria, periventricular nodular heterotopias, were noted in some children.

It is known that the SON gene plays a key role in the maturation and differentiation of undifferentiated stem cells. In experiments on mice, it was proved that this gene plays one of the key roles in the migration of neurons of the neural tube in the process of ontogenesis, and its mutations may lead to congenital malformations of the central nervous system (for example, heterotopias or cortical dysplasia) [22]. Haploinsufficiency of the SON gene causes reduced mRNA expression and impaired RNA splicing of many genes that are necessary for nerve cell migration, metabolic processes, kidney and brain development [33-35]. Thus, it was proved that SON, as a regulator of RNA splicing, plays a significant role in neurodevelopment.

In addition to the maturation of the nervous system, the SON gene has an impact on metabolic processes. SON gene mutations may affect mitochondrial metabolism and function in newborns with ZTTK syndrome. Metabolic screening confirmed

mitochondrial dysfunction and O-glycosylation defects in individuals with ZTTK syndrome. A decrease in the level of immunoglobulins A and G is also characteristic of patients with ZTTK syndrome [36].

Conclusions: When faced with a rare disease in a child, a clinician may make a clinical diagnosis of a known syndrome or disease. However, many orphan diseases in children present under the clinical "masks" of diseases such as cerebral palsy, hydrocephalus, epilepsy, mental retardation, and autism spectrum disorders. It is important for a pediatrician to be alert to the detection of orphan diseases and to approach their diagnosis comprehensively, with due regard for clinical signs, etiology, and pathogenesis.

An orphan disease can only be diagnosed if an active search is made to clarify the diagnosis. Genetic tests are available and open up new diagnostic possibilities, but require competent interpretation by a clinical specialist.

Timely treatment is the key to a positive prognosis, and medical genetic counseling at the family planning stage reduces the risk of spreading orphan diseases in the population.

The authors declare no conflict of interest.

Sources of funding: self-financing

Reference

- Morrison-Levy N, Borlot F, Jain P, Whitney R. Early-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies of Infancy: An Overview of the Genetic Basis and Clinical Features. *Pediatr Neurol.* 2021;116:85-94. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.12.00
- McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):304-16. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1
- Srivastava S, Sahin M. Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. *J Neurodev Disord* [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 11];9:23. Available from: <https://jneurodevdisorders.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11689-017-9202-0> doi: 10.1186/s11689-017-9202-0
- Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 11];139(5):e20163908. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/139/5/e20163908/38809/Incidence-and-Prevalence-of-Childhood-Epilepsy-A?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2016-3908
- Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology.* 2012;79(13):1384-91. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c1b55
- El Achkar CM, Olson HE, Poduri A, Pearl PL. The genetics of the epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(7):39. doi: 10.1007/s11910-015-0559-8
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5-TR) [Internet]. Washington: American Psychiatric Association; 2022[cited 2022 Nov 11]. Available from: <https://psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
- Karimi P, Kamali E, Mousavi SM, Karahmadi M. Environmental factors influencing the risk of autism. *J Res Med Sci* [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 11];22:27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5377970/pdf/JRMS-22-27.pdf> doi: 10.4103/1735-1995.200272
- de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med.* 2016;22(4):345-61. doi: 10.1038/nm.4071
- Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *J Rare Disord* [Internet]. 2013[cited 2022 Nov 11];1(2):1-15. Available from: <https://www.engagehealth.com/current-issues/insights-publications/physician-and-patient-perceptions-regarding-physician-training-in-rare-diseases-the-need-for-stronger-educational-initiatives-for-physicians/>
- Bavisetty S, et al. Emergence of pediatric rare diseases. *Rare Dis* [Internet]. 2013[cited 2022 Nov 11];1:e23579. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932940/pdf/rdis-1-e23579.pdf> doi: 10.4161/rdis.23579
- Rare Diseases UK. Key Statistics from the RDUK Report 'Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families'. Available from: <http://raredisease.org.uk/index.htm>
- Limb L, Nutt S, Sen A. Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families [Internet]. *Rare Diseases UK; 2010*[cited 2022 Nov 11]. 37 p. Available from: <https://www.raredisease.org.uk/media/1594/rduk-family-report.pdf>
- The Voice of 12,000 Patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe [Internet]. *EURORDIS - Rare Diseases Eu; 2009*[cited 2022 Nov 11]. 324 p. Available from: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf
- Weiss LA, Escayg A, Kearney JA, Trudeau M, MacDonald BT, Mori M, et al. Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry.* 2003;8(2):186-94. doi: 10.1038/sj.mp.4001241
- Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012;485:237-41. doi: 10.1038/nature10945

17. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, Weckhuysen S, Angriman E, Suls A, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia*. 2015;56(5):685-91. doi: 10.1111/epi.12984
18. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BW, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. 2014;511:344-7. doi: 10.1038/nature13394
19. Zhu X, Petrovski S, Xie P, Ruzzo EK, Lu YF, McSweeney KM, et al. Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: interpreting 119 trios. *Genet Med*. 2015;17(10):774-81. doi: 10.1038/gim.2014.191
20. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
21. Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ, Vrijenhoek T, Kriek M, van Asperen CJ, et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat*. 2015;36(6):648-55. doi: 10.1002/humu.22783
22. Stark Z, Tan TY, Chong B, Brett GR, Yap P, Walsh M, et al. A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders. *Genet Med*. 2016;18(11):1090-6. doi: 10.1038/gim.2016.1
23. Slezak R, Smigiel R, Rydzanicz M, Pollak A, Kosinska J, Stawinski P, et al. Phenotypic expansion in Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim syndrome caused by de novo variants in the SON gene. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 10];8(10):e1432. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1432> doi: 10.1002/mgg3.1432
24. Kim JH, Shinde DN, Reijnders MRF, Hauser NS, Belmonte RL, Wilson GR, et al. De Novo Mutations in SON Disrupt RNA Splicing of Genes Essential for Brain Development and Metabolism, Causing an Intellectual-Disability Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2016;99(3):711-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.029
25. Tokita MJ, Braxton AA, Shao Y, Lewis AM, Vincent M, Kury S, et al. De Novo Truncating Variants in SON Cause Intellectual Disability, Congenital Malformations, and Failure to Thrive. *Am J Hum Genet*. 2016;99(3):720-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.035
26. Takenouchi T, Miura K, Uehara T, Mizuno S, Kosaki K. Establishing SON in 21q22.11 as a cause a new syndromic form of intellectual disability: Possible contribution to Braddock-Carey syndrome phenotype. *Am J Med Genet A*. 2016;170(10):2587-90. doi: 10.1002/ajmg.a.37761
27. Kim JH, Baddoo MC, Park EY, Stone JK, Park H, Butler TW, et al. SON and Its Alternatively Spliced Isoforms Control MLL Complex-Mediated H3K4me3 and Transcription of Leukemia-Associated Genes. *Mol Cell*. 2016;61(6):859-73. doi: 10.1016/j.molcel.2016.02.024
28. Yang Y, Xu L, Yu Z, Huang H, Yang L. Clinical and genetic analysis of ZTTK syndrome caused by SON heterozygous mutation c.394C>T. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2019[cited 2022 Nov 10];7(11):e953. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6825855/pdf/MGG3-7-e953.pdf> doi: 10.1002/mgg3.953
29. Kushary ST, Revah-Politi A, Barua S, Ganapathi M, Accogli A, Aggarwal V, et al. ZTTK syndrome: Clinical and molecular findings of 15 cases and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2021;185(12):3740-53. doi: 10.1002/ajmg.a.62445
30. Castaneda LQ, Orta AS, Pedrero RM, Simarro FS, Bralo MP, Rodríguez MF, et al. Skin and nails abnormalities in a patient with ZTTK syndrome and a de novo mutation in SON. *Pediatr Dermatol*. 2020 ;37(3):517-9. doi: 10.1111/pde.14113
31. Ueda M, Matsuki T, Fukada M, Eda S, Toya A, Iio A, et al. Knockdown of Son, a mouse homologue of the ZTTK syndrome gene, causes neuronal migration defects and dendritic spine abnormalities. *Mol Brain* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 11];13(1):80. Available from: <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-020-00622-4> doi: 10.1186/s13041-020-00622-4
32. Ahn EEE, Higashi T, Yan M, Matsuura S, Hickey CJ, Lo MC, et al. SON protein regulates GATA-2 through transcriptional control of the microRNA 23a~27a~24-2 cluster. *J Biol Chem*. 2013;288(8):5381-8. doi: 10.1074/jbc.M112.447227
33. Kim JH, Park EY, Chitayat D, Stachura DL, Schaper J, Lindstrom K, et al. SON haploinsufficiency causes impaired pre-mRNA splicing of CAKUT genes and heterogeneous renal phenotypes. *Kidney Int*. 2019;95(6):1494-1504. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.025
34. Chiu C, Loth S, Kuhlén M, Ginzler S, Schaper J, Rosenbaum T, et al. Mutated SON putatively causes a cancer syndrome comprising high-risk medulloblastoma combined with café-au-lait spots. *Fam Cancer*. 2019;18(3):353-8. doi: 10.1007/s10689-019-00121-z
35. Vukadin L, Kim JH, Hackwelder TB, Ungerleider N, Flemington E, Ahn, EYE. Hematological Disorders in Human Patients with Son Mutations. *Blood* [Internet]. 2019[cited 2022 Nov 11];134(1):3709. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118616374> doi: 10.1182/blood-2019-130616

ГЕНЕТИЧНІ ЕПІЛЕПТИЧНІ ТА РОЗВИТКОВІ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ РАНЬОГО ВІКУ: ВІД СИМПТОМІВ ДО ДІАГНОЗУ

Л.Г.Кирилова, О.О.Юзва, О.О.Мірошников, Н.Ю.Бондаренко, О.В.Берегела

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

Резюме

Вступ. Проблема ранньої діагностики орфанних (рідкісних або раритетних) захворювань є актуальною для більшості країн світу. Викликом для медицини є попередження нових випадків орфанних захворювань шляхом медико-генетичного консультування на етапі планування сім'ї. Відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» займається проблемою орфанних захворювань з 2012 року і має значний досвід їх діагностики та лікування у дітей.

Мета роботи: розробити алгоритм генетичної діагностики епілептичних та розвиткових енцефалопатій дітей із затримкою розвитку та стигмами дизембріогенезу на основі сучасних даних щодо застосування та інтерпретації методів генетичного дослідження. Навести приклад складності інтерпретації отриманих результатів та алгоритмів ранньої діагностики пацієнтів та важливість проведення медико-генетичного консультування на етапах планування сім'ї.

Матеріал та методи дослідження: загально-клінічний огляд та дослідження неврологічного статусу, відео-ЕЕГ моніторинг під час нічного сну, магнітно-резонансна томографія головного мозку (3,0Т), повноекзомне секвенування (WES).

Результати дослідження. У статті представлено алгоритм генетичної діагностики орфанних захворювань у дітей, що супроводжуються епілептичними енцефалопатіями, затримкою розвитку та синдромом дисморфізму. Наведено приклад клінічного випадку хлопчика із загальною затримкою розвитку та атонічними епілептичними припадками.

При проведенні ЕЕГ-моніторингу нічного сну було виявлено епілептиформну активність у стадії повільного сну, що локалізувалася у центральній-тім'яній та лівій скроневій ділянках у вигляді доброякісних епілептиформних патернів дитинства.

При проведенні повноекзомного секвенування виявлено варіант нуклеотидної послідовності с.5887C>T (р. Arg1963Cys), у гені SON (англ. SON DNA binding protein) в гетерозиготному стані, який призводить до заміни аргініну на цистеїн. Мутації в гені SON в гетерозиготному стані описані у пацієнтів із синдромом Чжу-Токіта-Такенучі-Кім (OMIM: 617140) раніше були представлені у базі даних ClinVar як варіант невизначеного значення (VUS – variant of uncertain significance).

Висновки: Важливо, щоб спеціаліст у галузі педіатрії був обізнаний стосовно виявлення орфанних захворювань. Генетичні дослідження доступні і відкривають нові можливості діагностики, але потребують фахової клінічної лікарської інтерпретації. Після отримання результатів важливим є співставлення отриманих даних і клінічних ознак описаного синдрому. Тільки при відповідності клінічних проявів та результатів генетичного дослідження (наприклад, VUS) ми можемо стверджувати, що саме дана мутація є етіологічним фактором захворювання. У нашому випадку клінічні ознаки співпадали з даними, описаними авторами у 2015 році щодо першого випадку синдрому Чжу-Токіта-Такенучі-Кім, - таким чином, проведене генетичне дослідження допомогло верифікувати остаточний діагноз. Медико-генетичне консультування родин дозволяє проводити профілактику поширення орфанних захворювань в популяції.

Ключові слова: синдром Чжу-Токіта-Такенучі-Кім; розлад аутистичного спектру; епілепсія; повноекзомне секвенування; медико-генетичне консультування; планування сім'ї.

Contact Information:

Lyudmyla Kyrylova, MD, PhD, DSc, head of department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system and orphan diseases, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine), President of the All-Ukrainian Public Organization «Association of Pediatric Neurologist of Ukraine».

e-mail: kirilova.lgr@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153>

Oleksandr Yuzva, researcher in department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system and orphan diseases, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: alexandermmu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223343492>

Oleksandr Miroshnykov, PhD, scientific secretary of SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: a.mirosh@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223339141>

Natalia Bondarenko, PhD, senior researcher in department of nutrition problems and somatic diseases in children, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-002-7982-0970>

Olga Beregela, pediatric neurologist in department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: beregela.ola@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3040-698X>

Контактна інформація:

Кирилова Людмила Григорівна, д.мед.н., завідувач відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна), Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація дитячих неврологів України».

e-mail: kirilova.lgr@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153>

Юзва Олександр Олександрович – к.мед.н., науковий співробітник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).

e-mail: alexandermmu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223343492>

Мірошников Олександр Олександрович - к.мед.н., учений секретар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).

e-mail: a.mirosh@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223339141>

Бондаренко Наталія Юріївна – к.мед.н., старший науковий співробітник відділення проблем харчування та соматичних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-002-7982-0970>

Берегела Ольга Василівна – лікар невролог дитячий відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).

e-mail: beregela.ola@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3040-698X>



Received for editorial office on 08/06/2022

Signed for printing on 17/02/2023

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я / RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN HEALTH CARE PRACTICE

УДК: 616-053.31-085.832.9
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.8

ЛІКУВАЛЬНА ГІПОТЕРМІЯ
НОВОНАРОДЖЕНИХ: РЕКОМЕНДАЦІЇ
UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL GUSTAV
CARUS (М. ДРЕЗДЕН, НІМЕЧЧИНА)

*М. Руйдігер¹, А. Бабінцева²,
Ю. Годованець²*

Саксонський центр фето-неонатального здоров'я,
медичний факультет Карла Густава Каруса
Технічного університету Дрездена ¹
(м. Дрезден, Німеччина)
Буковинський державний медичний
університет МОЗ України ²
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Лікувальна гіпотермія (ЛГ) – сучасний стандарт допомоги новонародженим дітям з терміном гестації ≥ 36 тижнів, які мають прояви помірної та важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Впровадження ЛГ засновано на даних доказової медицини, а чисельні рандомізовані контрольовані дослідження підтверджують її ефективність у достовірному зниженні ризику смерті або тяжкої інвалідності дітей. Сучасні рекомендації наголошують на критичній важливості чітко визначених протоколів проведення ЛГ та її застосування у закладах неонатальної допомоги з можливостями мультидисциплінарного догляду та наявності відповідних ресурсів для проведення комплексного моніторингу та лікування.

У статті представлено локальний протокол проведення ЛГ у відділенні неонатальної інтенсивної терапії університетської клініки Карла Густава Каруса Технічного університету Дрездена (м. Дрезден, Німеччина). ЛГ проводиться новонародженим з проявами помірної або тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, які народилися при терміні гестації $\geq 36+0$ тижнів, мають вік менше 6 годин і не мають ознак значного внутрішньочерепного крововиливу. Критеріями виключення є загроза життю, вроджені вади розвитку, значний внутрішньочерепний крововилив та поганий прогноз. Перевага надається охолодженню всього тіла до внутрішньої температури тіла дитини $33,5^{\circ}\text{C}$. Тривалість охолодження становить 72 години, зігрівання проводиться зі швидкістю $0,2^{\circ}\text{C}$ на годину, після чого забезпечується нормотермія протягом наступних 48 годин.

Комплексний моніторинг стану дитини включає оцінку за шкалою Томпсона, проведення амплітудної та стандартної електроенцефалографії, магнітно-резонансної томографії, контроль показників коагуляції крові, кислотно-лужного стану та газів крові тощо. Підтримуюча терапія спрямована на забезпечення адекватної вентиляційної підтримки з уникненням гіпокапнії, достатнього рідинного навантаження, ефективного знеболення та протисудомної терапії тощо. Акцентована увага на необхідності проведення подальшого катамнестичного спостереження за дітьми, яким була проведена ЛГ.

Ключові слова: асфіксія при народженні; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; лікувальна гіпотермія.

Вступ

Перинатальна асфіксія – патологічний стан, який визначається відсутністю або критичним зменшенням надходження кисню до життєво важливих органів плода/дитини до, під час або відразу після народження. Етіологічні фактори асфіксії є чисельними та включають супутні захворювання матері, плацентарні патології, ускладнення пологів, гестаційний вік більше 40 тижнів, велику масу тіла при народженні, метаболічні розлади, генетичні або епігенетичні аномалії, перинатальні інфекції тощо. Внаслідок порушення плацентарного газообміну перинатальна асфіксія може призвести до гіпоксії, гіперкапнії та/або зниження перфузії органів, у тому числі, головного мозку, та розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) [1, 24, 37, 40].

Починаючи з 2010 року, настанови Міжнародного погоджувального комітету з реанімації (International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR) рекомендують проводити новонародже-

ним дітям з ознаками помірної та важкої ГІЕ лікувальну гіпотермію (ЛГ) – охолодження впродовж 72 годин, починаючи якомога скоріше, але не пізніше перших 6 годин після народження. На даний момент нових доказів для зміни цього керівництва не з'явилося [21, 34, 41].

Сучасні рекомендації наголошують на критичній важливості чітко визначених протоколів проведення ЛГ, які використовуються у рандомізованих контрольованих дослідженнях у країнах з високим рівнем доходу, включаючи суворий контроль температури $33\text{--}34^{\circ}\text{C}$ протягом 72 годин. Доцільним та безпечним є застосування ЛГ у закладах неонатальної допомоги з можливостями мультидисциплінарного догляду та наявності відповідних ресурсів для проведення інфузійної терапії, респіраторної підтримки, пульсоксиметрії, антибіотикотерапії, протисудомної терапії та моніторингу [7, 21, 34]. У країнах з обмеженими ресурсами ЛГ також є рекомендованою для лікування доношених

або майже доношених дітей (докази низької якості), але у фахівців викликає стурбованість застосування засобів для пасивного охолодження та/або пакетів зі льодом. На даний момент представлено результати декількох досліджень щодо проведення ЛГ у країнах з низьким або дуже низьким доходом, які засвідчили протилежні результати [17, 26, 34].

Зниження температури тіла до 33,5°C протягом 72 годин, розпочате протягом перших 6 годин життя, запобігає ризику смерті або неврологічним пошкодженням у доношених новонароджених з помірною та важкою ГІЕ [1, 40]. Даний ефект також був продемонстрований при наступних обстеженнях дітей віком до 6 років [22].

Незважаючи на прогрес, при лікуванні дітей з ГІЕ клініцисти часто стикаються з ситуаціями, які не мають однозначної відповіді у сучасних клінічних настановах або достатнього рівня доказовості за результатами рандомізованих контрольованих досліджень. Наприклад, чи повинні бути охолодженні пізні недоношені новонароджені з ГІЕ? Чи корисне охолодження при легкому ступеню ГІЕ? Чи є поточний час терапевтичного вікна оптимальним, чи його можна скоротити або подовжити? Чи буде ефективним та безпечним охолодження до більш високої або низької температури? Чи інфекція може зменшити ефективність гіпотермічної нейропротекції? [10, 32].

На даний момент немає доказів того, що ЛГ є ефективною та безпечною у пізніх передчасно народжених немовлят [11, 32]. Діючи рекомендації Американської Асоціації Педіатрії визначають термін гестації ≥ 35 0/7 тижнів як найнижчий відповідний термін вагітності для проведення охолодження. На міжнародному рівні деякі країни, включаючи більшість європейських країн, використовують термін гестації ≥ 36 0/7 як найнижчий вік, придатний для початку охолодження. На даний момент триває дослідження NICHD Neonatal Research Network (NCT01793129), яке оцінює безпеку та ефективність гіпотермії всього тіла протягом 72 годин у пізніх передчасно народжених дітей з гестаційним віком від 33 0/7 до 35 6/7 тижнів та з масою тіла ≥ 1500 г у віці < 6 годин після пологів з проявами помірної або тяжкої ГІЕ [31].

Результати нещодавніх досліджень свідчать про те, що ані більша тривалість, ані нижча температура не покращують результат [32]. Наявні дані підкреслюють важливість зосередження на ранньому початку ЛГ впродовж перших 6 годин життя, оскільки відсутні докази позитивного ефекту від пізнього охолодження у період 6-24 годин [13]. Більш глибоке або тривале охолодження не принесе користі, важливо дотримуватися опублікованих протоколів для ЛГ з підтриманням ректальної температури 33,50C протягом 72 годин [3, 19, 36].

Немає достатніх систематичних доказів того, що ЛГ призводить до покращення результату нейророзвитку, а також немає чіткої картини ризиків і побічних ефектів для новонароджених з легким ступенем ГІЕ [6, 14, 30, 32]. Комітет з питань плода при Американській академії педіатрії у 2014 році представив рекомендації щодо застосування ЛГ у немовлят із помірним та важким ступенем ГІЕ, вказавши ймовірну користь і для дітей з легким ступенем патології. У 2021 році розпочате дослі-

дження COOL PRIME, яке вивчає порівняльну ефективність нерандомізованої охолоджувальної терапії проти нормотермії у 500 немовлят з 12 центрів за критеріями включення PRIME. Основним результатом є оцінка розвитку дітей за Бейлі у двохрічному віці, вторинні результати – дані МРТ, тривалість перебування в лікарні, оцінка батьківського стресу та стандартизоване клінічне обстеження [4].

Представлені нижче рекомендації регулюють процедуру проведення ЛГ у відділенні неонатальної та педіатричної інтенсивної терапії Університетської клініки при Університеті Карла Густава Каруса (м. Дрезден, Німеччина). Завідувачем даного відділення є професор, доктор медицини Маріо Рудігер (Mario Rüdiger), який також очолює Саксонський центр фето-неонатального здоров'я та є віце-президентом Німецької спілки перинатальної медицини. Крім того, професор М. Рудігер є засновником благодійного фонду Deutsche Stiftung Kranke Neugeborene (DSKN), основна діяльність якого спрямована на підтримку наукових досліджень в області неонатальної інтенсивної терапії та психологічної допомоги сімей, у яких діти народилися передчасно. Слід відмітити, що завдяки діяльності благодійного фонду, підтримки німецьких колег та громадян, було закуплено два апарати для проведення ЛГ та два апарати для проведення nCRAP у неонатальні відділення КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради та КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» Чернівецької обласної ради. У тому числі, сучасна апаратура придбана для кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини (зав.кафедри – проф. Нечитайло Ю.М.) Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м.Чернівці), яка також була передана для сумісного використання у профільні відділення даних закладів. Зокрема це надало можливість удосконалити навчальний процес в системі безперервного професійного розвитку для лікарів різних спеціальностей у системі післядипломної освіти (рис. 1).



Рис.1. Апарат для проведення ЛГ

Як зазначає проф. М. Рюдігер, не усі представлені рекомендації є «заснованими на доказах», а являють собою компроміс, який забезпечує уніфіковану процедуру. Ця процедура перевіряється через регулярні проміжки часу та за необхідності коригується.

Показання до ЛГ

При народженні кожної дитини слід перевірити чинники ризику асфіксії (ускладненні пологи, необхідність проведення реанімаційних заходів тощо) та ознаки гіпоксії/асфіксії, які включають у тому числі визначення рН крові з артерії пуповини, рН артеріальної крові у перші 60 хвилин життя та дефіцит основ артеріальної крові. Кожна дитина, яка народилася у стані асфіксії, підлягає неврологічному обстеженню!

Якщо ознаки енцефалопатії відсутні, новонародженого слід клінічно спостерігати протягом принаймні 24 годин і за допомогою амплітудної електроенцефалографії (аЕЕГ) – протягом кількох годин, а також слід провести неврологічне спостереження.

На підставі поточних даних і рекомендацій ILCOR, ЛГ показана новонародженим із помірною або тяжкою ГІЕ, які народилися при терміні гестації $\geq 36+0$ тижнів та мають вік менше 6 годин [12]. Якщо у таких дітей є ознаки як «асфіксії», так і «енцефалопатії», починається ЛГ. Показання та початкові дії представлено на рис. 2.

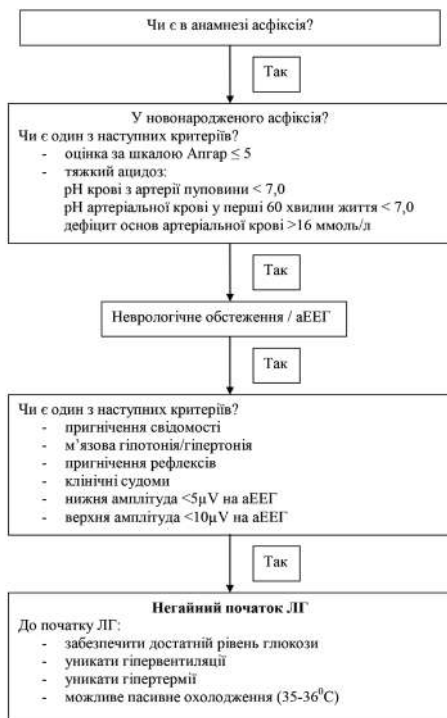


Рис. 2. Критерії ЛГ

Критеріями виключення є загроза життю, вроджені вади розвитку, значний внутрішньочерепний крововилив та поганий прогноз.

Якщо на момент діагностики вік дитини від 6 до 24 годин, можна розглянути також ЛГ.

Процедура ЛГ

Охолодження слід починати відразу після індикації – визначення показів. Перевагу слід надавати охолодженню всього тіла, при якому внутрішня температура тіла повинна бути $33,5^{\circ}\text{C}$. Внутрішня температура тіла та процес охолодження/зигрівання регулюються за допомогою сервоприводу при-

строю, однак не усі пристрої мають обладнання для сервоконтролю. Окрім вимірювання температури за допомогою пристрою (наприклад, CritiCool), температура тіла повинна відображатися на моніторі. Після досягнення цільової температури на моніторі необхідно встановити попереджувальні межі 33°C і 34°C . Клінічна команда повинна зосередитися на підтримці температури в межах цього діапазону.

Тривалість охолодження становить 72 години, більш раннє припинення може розглядатися у випадку тяжкої легеневої гіпертензії з проблемами оксигенації, значної внутрішньочерепної кровотечі, поганого прогнозу або інших серйозних побічних ефектів [12]. Зігрівання проводиться зі швидкістю $0,2^{\circ}\text{C}$ на годину. Після зігрівання необхідно забезпечити нормотермію протягом наступних 48 годин, уникаючи гіпертермії протягом цієї фази [18].

Діагностика

1. Клінічні обстеження

Для клінічної оцінки стану новонародженого використовується шкала Томпсона [39], яка, на відміну від категоріальної системи оцінки Сарнат-Сарнат [33], дає змогу поступово оцінювати тяжкість. Оцінку слід реєструвати спочатку (якщо можливо до охолодження та без анальгоседації), а потім кожні 24 години до 5-го дня життя та після виписки з відділення інтенсивної терапії. Максимальна оцінка 11 балів асоціюється з дуже хорошим прогнозом (виживання без когнітивних порушень, чутливість 0,93, специфічність 0,61), тоді як максимальна оцінка ≥ 15 асоціюється з менш сприятливим неврологічним результатом (специфічність 0,94) [23].

Перед початком охолодження проводять орієнтовну сонографію головного мозку, щоб виключити вади розвитку або значний внутрішньочерепний крововилив. На 3 і 5 день виконується розширена нейросонографія з додатковими спеціальними розрізами. Порушення церебральної перфузії на 3 добу життя не є приводом для зміни фази зігрівання [9].

3. аЕЕГ

аЕЕГ є простим і дуже надійним методом оцінки прогнозу. Проводиться безперервно, але документується один раз за зміну у медичних звітах зі збереженням 1 фотографії з типовою послідовністю ЕЕГ.

Незначні зміни аЕЕГ на початку охолодження асоціюються з хорошим неврологічним результатом, але якщо аЕЕГ залишається патологічною більше 48 годин, неврологічний прогноз є досить поганим [16, 35].

4. ЕЕГ

Якщо клінічних показань до проведення багатоканальної ЕЕГ у перебігу захворювання до теперішнього часу не було, багатоканальна ЕЕГ виконується всім дітям після гіпотермії на 4-6 добу. Залежно від отриманих результатів і отриманої терапії визначаються подальші інтервали обстеження.

5. МРТ

МРТ дозволяє зробити подальші прогностичні висновки щодо тяжкості церебрального ураження. Найбільш інформативні результати можна отримати у віці 3-6 днів після пошкодження [37]. В принципі, метою є проведення МРТ всім дітям після лікування гіпотермії, тобто на 4-6 день.

6. Лабораторні обстеження

Зверніться до схеми ЛГ (рис. 2), щоб дізнатися про лабораторні показники, зазначені до та під

час охолодження. Особлива увага приділяється кількості тромбоцитів і коагуляції, які, можливо, потребують корекції.

Підтримуюча терапія

1. Вентиляція

Новонароджених зі стабільним диханням можна залишити без респіраторної допомоги або на неінвазивній респіраторній підтримці (CPAP, високопоточна). Діти, які спочатку потребують штучної вентиляції легенів, зазвичай швидко одужують, але в перші кілька годин життя виявляють виражену тенденцію до гіпервентиляції з ризиком гіпокапнії. Гіпокапнія призводить до церебральної вазоконстрикції і, таким чином, до зниження перфузії. Дослідження показали зв'язок гіпокапнії з підвищенням частоти церебрального паралічу та інвалідності [15]. Оскільки гіпероксемія в перші кілька годин після гіпоксичного інсульту також посилює церебральне ураження, особливо у зв'язку з гіпокапнією, на додаток до пристроїв для моніторингу SpO₂ і pCO₂ необхідно також ретельно контролювати гази крові.

У разі інвазивної вентиляції слід досягати нормовентиляції. Значення pCO₂ слід підтримувати без поправки на температуру в межах 5,8–7,0 кПа (при 37°C), що відповідає 4,8–6,0 кПа при 33,5°C. Якщо у пацієнтів на інвазивній вентиляції легенів спостерігається виражене тахіпноє, яке зазвичай зберігається до усунення метаболічного ацидозу, слід розглянути питання про екстубацію. Якщо тахіпноє посилюється стресом або хвилюванням, анальгоседацію слід поглибити.

Гіпокапнію внаслідок гіпервентиляції у дітей, які дихають спонтанно, також можна допускати, якщо немає достатніх даних і немає значущих альтернатив.

При введенні кисню необхідно дотримуватись встановлених у відділенні меж сатурації (92–96%). У разі додаткової добавки кисню слід враховувати значення раО₂; слід уникати раО₂ > 12 кПа (10 кПа при 33,5°C).

Стойка легенева гіпертензія підлягає лікуванню і не є протипоказанням для ЛГ [12]. Якщо легенева гіпертензія неможливо контролювати терапевтично, можна розглянути можливість припинення охолодження.

2. Знеболюючі

У клінічних дослідженнях лише 50 % дітей потребували знеболюючих препаратів. У нашому відділенні негайно починають вводити морфін, щоб дітям, які лікуються, не було боляче. Крім того, постулюється нейропротекторний ефект морфіну [25]. Слід уникати стресових ситуацій, оскільки вони можуть негативно вплинути на терапевтичний результат.

Знеболюючу терапію починають з болюсного введення морфіну (при вентиляції легень 0,1–0,2 мг/кг, при самостійному диханні 0,05–0,1 мг/кг), а потім продовжують у вигляді безперервної інфузії. Виходячи з досвіду роботи останніх років, майже всім пацієнтам доводиться починати з мінімальної дози 10 мкг/кг/год. Для досягнення задовільного знеболювання зазвичай необхідні додаткові болюсні дози та тимчасове підвищення дози до 25 мкг/кг/год. Слід зазначити, що охолодження зменшує розпад морфіну і, таким чином, ефект подовжується. Тому повільне зниження дози морфіну слід починати в перший день життя,

коли пацієнт отримав задовільну седативну дію протягом кількох годин.

У новонароджених із критичною ситуацією штучної вентиляції легенів зазвичай необхідна додаткова седація мідазоламом. Якщо необхідно, спочатку або пізніше можна також застосувати інший опіат.

3. Протисудомна терапія

Судоми пов'язані з поганим неврологічним прогнозом [27]. Як електроенцефалографічні, так і клінічні напади вимагають протисудомної терапії. У відділенні препаратом першого вибору є леветирацетам (доза 30 мг/кг, в/в болюс) [29]. Якщо це не призводить до припинення судомної активності, цю дозу можна повторити. Якщо відповіді немає, вводять фенобарбітал (20 мг/кг в/в). У багатьох клініках саме фенобарбітал є препаратом першої лінії при судамах у новонароджених. При тривалій седації можна спробувати терапію мідазоламом болюсними дозами (0,1–0,2 мг/кг).

4. Підтримка діурезу

Ураження нирок часто зустрічається при асфіксії. Хоча немає доказів того, що фуросемід покращує роботу нирок, уражених асфіксією, раннє болюсне введення теofilіну (8 мг/кг) покращує виділення сечі після асфіксії. Оскільки подібний позитивний ефект також був описаний при дозі 5 мг/кг теofilіну [28], нижча доза тепер вводиться з профілактичною метою.

5. Харчування/об'єм споживання

Раннє ентеральне харчування також доцільно провести при гіпотермії, але зі зменшенням кількості їжі, оскільки, з одного боку, значно знижується метаболізм, а з іншого – обмежується кишкова перфузія. Підвищення частоти НЕК при низькому ентеральному харчуванні в умовах гіпотермії не описано [5].

Ми розпочинаємо в перший день життя з 5 мл зцідженого грудного молока або штучного харчування 6 разів на день. Збільшення дози на 5 мл/добу x 6 має відбуватися при добрій переносимості, так щоб наприкінці охолодження у віці 72 годин складати 15 мл x 6. В ідеалі наприкінці охолодження слід вводити половину кількості їжі, яка відповідає віку. При зігріванні кількість їжі можна швидко збільшити. При цьому типі ентерального харчування достатньо додаткової інфузії глюкози. Слід подбати про те, щоб забезпечити достатнє споживання рідини (починаючи з 60–70 мл/кг, збільшуючи приблизно до 120 мл/кг на 4-й день) у цих дітей; слід уникати обмеження рідини, оскільки це пов'язано зі збільшенням смертності та погіршенням неврологічного прогнозу [38].

6. Обмін речовин

Необхідно забезпечити достатнє споживання глюкози (починаючи з 7 г/кг/добу, якщо немає початкової гіперглікемії) з ретельним контролем рівня глюкози в крові, оскільки анаеробний метаболізм потребує більше субстрату для виробництва енергії, а транзиторний гіперінсулінізм також може спостерігатися після перинатальної асфіксії [2].

У разі початкової гіперглікемії споживання глюкози слід зменшити на кілька годин (принаймні 5 г/кг/добу). Введення інсуліну зазвичай не потрібне, і це підвищує ризик гіпоглікемії.

7. Моніторинг

Температуру тіла слід підтримувати якомога

постійною на рівні 33,5°C. Слід уникати коливань температури. Під час гіпотермії частота серцевих скорочень часто низька, тому встановлюються межі 70-140 уд/хв.

Необхідно ретельно контролювати рівень електролітів і глюкози в крові (рис. 2). Слід звернути увагу на можливий електролітний дисбаланс на тлі синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону та гострого тубулярного некрозу нирок внаслідок тяжкої асфіксії. Гіпокальціємія (іонізований < 1,0 ммоль/л) і гіпомагніємія знижують судомний поріг і потребують корекції.

8. Кислотно-лужний баланс

При зниженні температури тіла підвищується розчинність газів у крові, знижується парціальний тиск CO₂. Зменшується на 0,3 кПа на 1°C зниження, значення рН збільшується на 0,015 на 1°C. Залежно від методу вимірювання в кожному відділенні необхідно зазначити, при якій температурі вимірюються гази крові, щоб мати порівнювані значення. Якщо гази крові вимірюються при 37°C (метод альфа-стату), цільовий діапазон для CO₂ має становити 5,8-7,0 кПа для 37°C (еквівалентно 4,8-6,0 кПа при 33,5°C у пацієнта).

Побічні ефекти

При температурі тіла нижче 35°C частота серцевих скорочень падає приблизно на 10 ударів за хвилину на кожен 1°C зниження температури. Оскільки базальна швидкість метаболізму знижується приблизно на 8 % на 1°C, зменшений серцевий викид відповідає потребі. Брадикардія, викликана гіпотермією, є фізіологічною реакцією і не потребує лікування.

Існує ризик гіпокаліємії під час фази індукції гіпотермії, але гіперкаліємія може виникнути під час фази розігріву.

Ризик кровотечі підвищується при гіпотермії через негативний вплив на плазматичну коагуляцію. Функція та кількість тромбоцитів часто знижується. Тому при патологічному згортанні плазми відбувається заміщення свіжою плазмою і вітаміном К в/в, рівень тромбоцитів повинен бути вище 80 Г/л. Необхідно спостерігати за клінічними ознаками кровотечі.

Гіпотермія впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів - це стосується морфіну, фентанілу, мідазоламу, фенобарбіталу, векуронію та ін. [8, 20].

Подальші дії

Ризик неврологічного ураження залишається високим, незважаючи на лікування гіпотермією, і становить 35 % у дітей з помірним ступенем ГІЕ та 63 % у дітей з тяжкою ГІЕ. Тому необхідним є

адекватний подальший догляд.

1. Реабілітація

Всі новонароджені з ГІЕ повинні отримувати реабілітаційне втручання. Мета – раннє переведення на реабілітаційне лікування на 6-10 день. Батьки повинні отримати відповідну інформацію щодо подальших дій.

2. Амбулаторне лікування

Структуроване диспансерне амбулаторне спостереження повинно бути організоване за дітьми у віці 3, 6, 12 місяців. У віці 24 місяців діти отримують стандартизоване неврологічне обстеження за Bayley III.

Висновки

1. Лікувальна гіпотермія – сучасний стандарт допомоги, який заснований на даних доказової медицини, для новонароджених дітей з терміном гестації ≥ 36 тижнів та проявами помірної та важкої ГІЕ. Чисельні рандомізовані контрольовані дослідження підтверджують, що ЛГ достовірно знижує ризик смерті або тяжкої інвалідності у дітей даної когорти.

2. Сучасні рекомендації наголошують на критичній важливості чітко визначених протоколів проведення ЛГ, включаючи початок у перші 6 годин життя та суворий контроль температури 33–34°C протягом 72 годин. Безпечним є застосування ЛГ у закладах неонатальної допомоги з можливостями мультидисциплінарного догляду та наявності відповідних ресурсів для проведення комплексного моніторингу та лікування.

3. Незважаючи на прогрес, при лікуванні дітей з ГІЕ клініцисти часто стикаються з ситуаціями, які не мають однозначної відповіді у сучасних клінічних настановах або достатнього рівня доказовості за результатами рандомізованих контрольованих досліджень. Залишаються відкритими питання ефективності та безпечності ЛГ у передчасно народжених дітей та новонароджених з легким ступенем ГІЕ та сепсисом, зміни терапевтичного вікна, цільової температури тощо.

4. У статті представлено локальний протокол проведення лікувальної гіпотермії у відділенні неонатальної інтенсивної терапії університетської клініки при Університеті Карла Густава Каруса (м. Дрезден, Німеччина). Дані рекомендації являють собою компроміс, який забезпечує уніфіковану процедуру, регулярно перевіряються та, за необхідності, коригуються через певні проміжки часу.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література

1. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha Kassie A, Kassaw M, Gebremeskel T, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 13];16(2):e0247229. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247229> doi: 10.1371/journal.pone.0247229 10.1371/journal.pone.0247229
2. Basu SK, Salemi JL, Gunn AJ, Kaiser JR; CoolCap Study Group. Hyperglycaemia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy is associated with improved outcomes after therapeutic hypothermia: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(4):299-306. doi: 10.1136/archdischild-2016-311385
3. Bourque SL, Dietz RM. Late initiation of therapeutic hypothermia: not the new standard of care. *Acta Paediatr* [Internet]. 2019[cited 2023 Feb 15];108(4):770. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.14671> doi: 10.1111/apa.14671
4. Chalakov L, Latremouille S, Mir I, Sánchez PJ, Sant'Anna G. A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy: Current challenges and moving forward. *Early Hum Dev.* 2018;120:88-94. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.008
5. Chang LL, Wynn JL, Pacella MJ, Rossignol CC, Banadera F, Alviedo N, et al. Enteral Feeding as an Adjunct to Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatology.* 2018;113(4):347-52. doi: 10.1159/000487848

6. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. *Early Hum Dev.* 2018;120:80-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007
7. Fanaroff JM, Ross MG, Donn SM; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Medico-legal considerations in the context of neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 15];26(5):101266. Available from: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(21\)00074-3/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(21)00074-3/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2021.101266
8. Favié LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Phenobarbital, Midazolam Pharmacokinetics, Effectiveness, and Drug-Drug Interaction in Asphyxiated Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia. *Neonatology.* 2019;116(2):154-62. doi: 10.1159/000499330
9. Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral Resistance Index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr.* 2011;100(10):1344-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02327.x
10. Garcia-Alix A, Arnaez J, Herranz-Rubia N, Alarcón A, Arca G, Valverde E, et al. Ten years since the introduction of therapeutic hypothermia in neonates with perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in Spain. *Neurologia (Engl Ed)* [Internet]. 2022[cited 2023 Feb 15];S2173-5808(22)00018-9. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-pdf-S2173580822000189> doi: 10.1016/j.nrleng.2020.05.024
11. Herrera TI, Edwards L, Malcolm WF, Smith PB, Fisher KA, Pizoli C, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2018;125:1-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003
12. Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation.* 2008;78(1):7-12. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.04.027
13. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 15];18(1):50. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1013-2> doi: 10.1186/s12887-018-1013-2
14. Kariholu U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiserskas J, et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(2):225-8. doi: 10.1136/archdischild-2018-315711
15. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(1):49-52. doi: 10.1136/adc.2003.048785
16. Koskela T, Kendall GS, Memon S, Sokolska M, Mabuza T, Huertas-Ceballos A, et al. Prognostic value of neonatal EEG following therapeutic hypothermia in survivors of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(9):2091-100. doi: 10.1016/j.clinph.2021.05.031
17. Krishnan V, Kumar V, Shankaran S, Thayyil S. Rise and Fall of Therapeutic Hypothermia in Low-Resource Settings: Lessons from the HELIX Trial. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 16]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-021-03861-y> doi: 10.1007/s12098-021-03861-y
18. Luptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics.* 2008;122(3):491-9. doi: 10.1542/peds.2007-1673
19. Luptook AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(16):1550-60. doi:10.1001/jama.2017.14972
20. Lutz IC, Allegaert K, de Hoon JN, Marynissen H. Pharmacokinetics during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy: a literature review. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 17];4(1):e000685. Available from: <https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/4/1/e000685> doi: 10.1136/bmjpo-2020-000685
21. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation.* 2021;161:291-326. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014
22. Marlow N, Shankaran S, Rogers EE, Maitre NL, Smyser CD; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neurological and developmental outcomes following neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 17];26(5):101274. Available from: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(21\)00082-2/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(21)00082-2/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2021.101274
23. Mendler MR, Mendler I, Hassan MA, Mayer B, Bode H, Hummler HD. Predictive Value of Thompson-Score for Long-Term Neurological and Cognitive Outcome in Term Newborns with Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Undergoing Controlled Hypothermia Treatment. *Neonatology.* 2018;114(4):341-7. doi: 10.1159/000490721
24. McIntyre S, Nelson KB, Mulkey SB, Lechpammer M, Molloy E, Badawi N, et al. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 17];26(4):101265. Available from: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(21\)00073-1/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(21)00073-1/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2021.101265
25. McPherson C, Ortinau CM, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *J Perinatol.* 2021;41(3):383-95. doi: 10.1038/s41372-020-00878-7
26. Nasef N, Nour I, Abdel-Hady H. EBNEO commentary: Should we abandon therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries? *Acta Paediatr.* 2022;111(2):447-8. doi: 10.1111/apa.16175
27. Natarajan G, Shankaran S, Luptook AR, McDonald SA, Pappas A, Hintz SR, et al. Association between sedation-analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2018;38(8):1060-7. doi: 10.1038/s41372-018-0126-7
28. Raina A, Pandita A, Harish R, Yachha M, Jamwal A. Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates. *Acta Paediatr* [Internet]. 2016[cited 2022 Nov 17];105(10):e448-51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.13469> doi: 10.1111/apa.13469
29. Rao LM, Hussain SA, Zaki T, Cho A, Chanlaw T, Garg M, et al. A comparison of levetiracetam and phenobarbital for the treatment of neonatal seizures associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2018;88:212-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.015
30. Rao R, Trivedi S, Distler A, Liao S, Vesoulis Z, Smyser C, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol.* 2019;36(13):1337-43. doi: 10.1055/s-0038-1676973
31. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2017;183:37-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.019
32. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr.* 2012;161(3):409-16. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.03.007
33. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705. doi: 10.1001/archneur.1976.00500100030012
34. Saugstad OD, Robertson NJ, Vento M. A critical review of the 2020 International Liaison Committee on Resuscitation treatment recommendations for resuscitating the newly born infant. *Acta Paediatr.* 2021;110(4):1107-12. doi: 10.1111/apa.15754

35. Sewell EK, Vezina G, Chang T, Tsuchida T, Harris K, Ridore M, et al. Evolution of Amplitude-Integrated Electroencephalogram as a Predictor of Outcome in Term Encephalopathic Neonates Receiving Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol.* 2018;35(3):277-85. doi: 10.1055/s-0037-1607212
36. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(1):57-67. doi: 10.1001/jama.2017.7218
37. Shetty AN, Lucke AM, Liu P, Sanz Cortes M, Hagan JL, Chu ZD, et al. Cerebral oxygen metabolism during and after therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a feasibility study using magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol.* 2019;49(2):224-33. doi: 10.1007/s00247-018-4283-9
38. Tanigasalam V, Plakkal N, Vishnu Bhat B, Chinnakali P. Does fluid restriction improve outcomes in infants with hypoxic ischemic encephalopathy? A pilot randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2018;38(11):1512-7. doi: 10.1038/s41372-018-0223-7
39. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteni CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997;86(7):757-61. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08581.x
40. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:2. doi: 10.1007/s11910-019-0916-0
41. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, de Almeida MF, Fabres J, Fawke J, et al. Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2020;142(16):S185-221. doi: 10.1161/CIR.0000000000000895

THE THERAPEUTIC HYPOTHERMIA OF NEWBORNS: RECOMMENDATIONS OF UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL-GUSTAV-CARUS (DRESDEN, GERMANY)

M. Rüdiger¹, A. Babintseva², Yu. Hodovanets²

Saxony Center for Feto-neonatal Health, Medical Faculty, Carl-Gustav-Carus of Technical University Dresden¹
(Dresden, Germany)

Bukovinian State Medical University Ministry of Health of Ukraine²
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Therapeutic hypothermia (TH) is a modern standard of care for newborns with gestational age ≥ 36 weeks who have moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy. The introduction of TH is based on evidence-based medicine, and multiple randomized controlled trials confirm its efficiency in significantly reducing the risk of death or severe infant disability. Recent practice emphasizes the vital importance of clearly defined protocols for TH and its use in neonatal care settings with facilities for multidisciplinary care and adequate resources for comprehensive monitoring and treatment.

The article reports on the local protocol of TH in the neonatal intensive care unit of the University Hospital at Carl-Gustav-Carus at the Technical University Dresden (Dresden, Germany). TH is administered to newborns with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy who were born at a gestational age of $\geq 36+0$ weeks, are less than 6 hours old and have no signs of massive intracranial hemorrhage. Exclusion criteria are threat to life, congenital malformations, severe intracranial hemorrhage and poor prognosis. Whole-body cooling to an internal body temperature of 33.5°C is preferred. The cooling period is 72 hours, with warming at a rate of 0.2°C per hour, followed by normothermia over the next 48 hours.

Comprehensive assessment of the infant's status includes the Thompson score, amplitude and standard electroencephalography, magnetic resonance imaging, control of blood coagulation, acid-base status and blood gases, etc. Follow-up therapy is aimed at providing adequate ventilatory support to prevent hypocapnia, sufficient fluid supply, effective analgesia and anticonvulsant therapy, etc. Emphasis is placed on the need for further cathemestic monitoring of infants who underwent TH.

Key words: Asphyxia at Birth; Hypoxic-ischemic Encephalopathy; Therapeutic Hypothermia.

Контактна інформація:

Маріо Рюдігер – доктор медицини, директор Саксонського центру фето-неонатального здоров'я, професор медичного факультету Карла Густава Каруса Технічного університету Дрездена (м. Дрезден, Німеччина).

e-mail: Mario.Ruediger@ukdd.de

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7498-1209>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/feedback/author/reviewAuthorProfile.uri?authorIds=56276130000>

Бабінцева Анастасія Геннадіївна – д.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

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

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

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

Contact Information:

Mario Rüdiger – Doctor of Medicine, Director of Saxony Center for Feto-Neonatal Health, Professor of Medical Faculty Carl Gustav Carus Technical University Dresden (Dresden, Germany)

e-mail: Mario.Ruediger@ukdd.de

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7498-1209>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/feedback/author/reviewAuthorProfile.uri?authorIds=56276130000>

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

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

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

Yuliya Hodovanets – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>



Надійшло до редакції 12.12.2022 р.
Підписано до друку 20.02.2023 р.

УДК: 616-056.52-053.31:577.115(075.8)614.88:656.7.082
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.9

**Т. К. Знаменська¹, О. В. Воробйова¹,
І. Е. Кузнецов², І. В. Ластівка³,
Т. В. Голота¹, А. В. Крємезна⁴,
В. В. Кривошеєва⁴, М. В. Обод²,
І. Г. Самойленко⁴, В. А. Давидюк⁵,
Ю. В. Марушко⁶, В. І. Похилько⁷,
Л. Г. Кирилова¹, Л. І. Нікуліна¹,
В. Б. Швейкіна¹, О. О. Мірошников¹,
О. О. Юзва¹, Є. В. Зброжик¹, К. О. Голюк⁸**

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України”
(м. Київ, Україна)¹
Клініко-діагностичний центр “Фармбіотест”
(м. Київ, Україна)²
Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)³
Донецький національний медичний університет
(м. Кропивницький, Україна)⁴
КП «КНП Шепетівський центр ПМСД»
(м. Шепетівка, Україна)⁵
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
(м. Київ, Україна)⁶
Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)⁷
Медичний Інститут Сумського державного університету⁸
(м. Суми, Україна)

ОНОВЛЕНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ
ІЗ СПАДКОВИХ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ
ЖИРНИХ КИСЛОТ У НОВОНАРОДЖЕНИХ:
ЗВЕДЕНІ ДАНІ З МІЖНАРОДНИХ
КЛІНІЧНИХ НАСТАНОВ

Резюме

Порушення окиснення жирних кислот (FAODs, fatty acid oxidation disorders) – група спадкових захворювань обміну речовин (СХОР), обумовлених порушеннями мітохондріального β-окиснення жирних кислот (ЖК) внаслідок дефектів генів, які кодують ферменти, транспортери, мембранні канали та рецептори, що опосередковують цей процес. Загальною рисою даної групи СХОР є енергодефіцит, пов'язаний із пригніченням енергетичного обміну у мітохондріях через зниження продукції кетонів та субстрату циклу трикарбонів кислот – ацетилкоензиму А. Оскільки енергодефіцит є загальним патогенетичним фактором всієї групи FAODs, маніфестація цих спадкових захворювань є подібною, і лише для окремих нозологій притаманні певні відмінності у клінічній картині, відповідно, ці розлади потребують подібного лікування. Початкові прояви FAODs в неонатальному та ранньому дитячому віці найчастіше включають кардіоміопатію, дисфункцію печінки та гіпокетотичну гіпоглікемію. Для новонароджених із FAODs головною небезпекою є швидкопрогресуючі кризові стани метаболічної декомпенсації із тяжкими, часто фатальними наслідками. У підлітковому віці, крім наведених важких симптомів, можуть також виникати епізоди рабдоміолізу.

Оскільки тривалі інтервали між прийомами їжі є одним з основних факторів, що провокують епізоди метаболічної декомпенсації у пацієнтів із FAODs, ключовим інструментом їх профілактики є уникнення тривалого голодування. У випадках розвитку метаболічних кризових станів застосовують симптоматичне лікування із введенням карнітину за показаннями. Особлива роль карнітину полягає у його залученні до транспортування довголанцюгових ЖК через мембрану мітохондрій. Лікування FAODs, спричинених дефіцитом ферментів, субстратами яких є довголанцюгові ЖК, передбачає застосування дієти з обмеженням вмістом жирів та додаванням в раціон середньоланцюгових тригліцеридів та докозагексаєнової кислоти. Успіх у лікуванні СХОР як таких, і FAODs зокрема, безпосередньо пов'язаний із раннім виявленням хвороби і початком лікування, оскільки руйнівний вплив токсичних метаболітів на внутрішні органи і головний мозок збільшується відповідно до тривалості експозиції і призводить до їх незворотних ушкоджень, затримки фізичного та розумового розвитку.

Дієвим інструментом раннього виявлення новонароджених із СХОР є програми розширеного неонатального скринінгу, впровадження яких, за оцінкою ВООЗ, стало найбільшим досягненням систем охорони здоров'я розвинутих країн світу по зниженню рівнів дитячої смертності та інвалідності за перші 10 років 21-го сторіччя. У 2019 році програма розширеного скринінгу новонароджених на СХОР стартувала в Україні за ініціативи ДУ «ППАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», ВГО “Асоціація неонатологів України” та ТОВ “КДЦ “Фармбіотест” (Baby Screen, <https://baby-screen.com.ua>).

Однією з головних причин, яка обмежує масове застосування цієї діагностичної процедури, є недостатня інформованість і настороженість лікарів стосовно СХОР, причин цих тяжких захворювань, алгоритмів діагностичного пошуку, підходів до лікування та супроводу пацієнтів. Існує гостра потреба у стислій медичній інформації, що включає: короткий опис окремого генетичного дефекту; характеристику біохімічних порушень

та перелік маркерних речовин, що накопичуються у крові та сечі новонародженого із СХОР; процедури первинних та уточнюючих лабораторних досліджень; клінічні прояви хвороби; стратегію лікування та прогноз. За рішенням команди виконавців програми Baby Screen, ця інформація подається у формі стислих протоколів.

В даній публікації наводимо вісім Клінічних Протоколів, які підготовлені командою фахівців з метаболічної педіатрії, медичної генетики та лабораторної аналітики, які пройшли навчання в провідних медико-генетичних центрах країн ЄС та регулярно приймають участь у тренінгах та науково-практичних семінарах по цій тематиці. Джерелами інформації, що наведена в Протоколах, є міжнародні та національні Настанови з розширеного неонатального скринінгу, сайти провідних організацій, які спеціалізуються на діагностиці та лікуванні СХОР, загальновідомі монографії та періодичні видання.

Ключові слова: новонароджений; спадкові порушення обміну речовин

Вступ

Починаючи з 2019 року, на сторінках журналу “Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина” регулярно з’являлися публікації, присвячені питанням розширеного скринінгу новонароджених на спадкові хвороби обміну речовин (СХОР). Фактично у кожному другому номері журналу, виданому протягом останніх трьох років, було опубліковано матеріали, які стосувалися окремих аспектів СХОР. Зростання кількості таких тематичних публікацій було пов’язане із стартом національного проекту з впровадження розширеного неонатального скринінгу за ініціативи ДУ “ІПАГ ім. акад. О. М. Лук’янової НАМН України”, ВГО “Асоціація неонатологів України” та ТОВ “КДЦ “Фармбіотест” (Baby Screen, <https://baby-screen.com.ua>). Слід зазначити, що однією з головних причин, яка обмежує масове застосування цієї діагностичної процедури, є недостатня інформованість і настороженість лікарів стосовно СХОР. Цілковито природньо, що саме журнал “Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина” став джерелом поширення науково-методичних матеріалів про СХОР та розширений неонатальний скринінг з огляду на велику аудиторію читачів журналу серед неонатологів, педіатрів, фахівців з медичної генетики та лікарів суміжних спеціальностей.

За час, що минув з моменту запуску проекту Baby Screen у 2019 р., було виконано значну роботу по оптимізації лабораторних процесів, удосконаленню процедур статистичної обробки даних та розрахунку граничних значень вмісту маркерних речовин у сухих зразках крові, що відбираються з п’яти новонароджених. Драйвером цих змін з’явилося суттєве зростання потоку лабораторних досліджень і, відповідно, об’єму первинних даних, що свідчить про сприйняття та зацікавленість лікарів та батьків у результатах розширеного неонатального скринінгу на СХОР. Зростання інтересу лікарів та родин до сучасних методів раннього виявлення генетичних розладів обміну речовин було очікуваним, оскільки багаторічний досвід виконання програм розширеного неонатального скринінгу у провідних країнах світу свідчить, що це обстеження є єдиним дієвим інструментом досимптомного виявлення СХОР. За оцінкою ВООЗ, найбільшим досягненням систем охорони здоров’я розвинутих країн світу по зниженню рівнів дитячої смертності та інвалідності за перші 10 років 21-го сторіччя стало впровадження тандемної мас-спектрометрії і перехід до розширеного неонатального скринінгу.

Паралельно із покращенням інструментального та програмного забезпечення лабораторної ланки проекту Baby Screen йшло удосконалення

роботи мультидисциплінарної команди лікарів та фахівців з клінічної лабораторної аналітики. За час виконання проекту перелік спадкових метаболічних порушень, біохімічні маркери яких виявляються методом тандемної мас-спектрометрії, було розширено з 31-ї до 44-х нозологій. Така кількість СХОР цілком відповідає програмам неонатального скринінгу передових країн Європейського Союзу і перевищує середньоєвропейський рівень.

Протягом останніх двох років в рамках проекту опрацюється використання інноваційних систем волюметричного абсорбційного відбору мікропроб крові – пристроїв Mitra® (Neoteryx, США). На відміну від смужок фільтрувального паперу, які конвенційно використовуються для відбору крові в програмах неонатального скринінгу понад 50 років, застосування мікропробовідбірника Mitra® дозволяє суттєво підвищити якість та надійність результатів лабораторних вимірювань. Це обумовлено спрощенням процедури відбору зразків крові і, відповідно, зменшенням кількості помилок при її виконанні, а також нівелюванням неоднорідності розподілу маркерних речовин у сухих плямах крові на фільтрувальному папері внаслідок варіабельності гематокриту та в’язкості крові. Слід зазначити, що впровадженню розширеного неонатального скринінгу в повсякденну медичну практику в Україні, виконавці проекту Baby Screen намагаються подолати 25-річне відставання нашої країни в цьому важливому питанні, тоді як використання пристроїв Mitra® для відбору зразків крові з п’яти новонароджених для скринінгового дослідження є інноваційним.

Відмінною рисою проекту Baby Screen є комплексний характер лабораторного та клінічного етапів супроводу новонароджених з підозрою СХОР, який базується на чіткому розподілі сфер відповідальності виконавців, використанні медичної інформаційної системи і постійній комунікації членів мультидисциплінарної команди лікарів та фахівців з клінічної лабораторної аналітики. В рамках проекту ТОВ “КДЦ “Фармбіотест” виконує весь спектр лабораторних досліджень на першому (масовому) етапі неонатального скринінгу, а також на етапі уточнюючих досліджень з використанням сучасних високопродуктивних методів тандемної мас-спектрометрії, газової та рідинної хроматографії, а також імунохімічних та молекулярно-генетичних методів. Діагностику СХОР, медичний супровід та лікування хворих забезпечує ДУ “ІПАГ ім. акад. О. М. Лук’янової НАМН України”, підготовкою методичних матеріалів та розповсюдженням наукової інформації стосовно розширеного неонатального скринінгу опікується ВГО “Асоціація неонатологів України”.

Одним із напрямків цієї роботи є підготовка, затвердження та публікація стислих Протоколів, що містять короткий опис окремого генетичного дефекту обміну речовин; характеристику біохімічних порушень та перелік маркерних речовин, що накопичуються у крові та сечі новонародженого із СХОР; процедури первинних та уточнюючих лабораторних досліджень; клінічні прояви хвороби; стратегію лікування та прогноз. Протоколи розробляються командою фахівців з метаболічної педіатрії, медичної генетики та лабораторної аналітики, які пройшли навчання в провідних медико-генетичних центрах країн ЄС та регулярно приймають участь у тренінгах та науково-практичних семінарах по цій тематиці. Джерелами інформації, що наведена в Протоколах, є міжнародні та національні настанови з розширеного неонатального скринінгу, сайти провідних організацій, які спеціалізуються на діагностиці та лікуванні СХОР, загальновідомі монографії та періодичні видання. Фінальні версії Протоколів затверджені Вченою радою ДУ “ІПАГ ім. акад. О. М. Лук’янової НАМН України”, Правлінням ВГО “Асоціація неонатологів України” та Президією НАМН України в якості керівних документів при виконанні розширеного скринінгу новонароджених на спадкові хвороби обміну речовин.

Першу групу Протоколів (Розділ I), яка включала 9 генетичних порушень проміжного обміну амінокислот (аміноацидопатії), було надруковано у першому номері журналу “Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина” 2021 року. Продовжуючи публікацію Протоколів, пропонуємо до уваги читачів Розділ II, до якого включені 8 генетичних порушень окиснення жирних кислот.

Загальною рисою цієї групи СХОР є розвиток дефіциту енергії, внаслідок генетичних дефектів групи мітохондріальних ферментів та транспортних протеїнів. Важкість проявів енергодефіциту при цих захворюваннях пов’язана із блокуванням одразу декількох ланок енергетичного обміну у мітохондріях: прямого зниження вмісту відновних еквівалентів для окисного фосфорилування, пригнічення продукції ацетил-коензиму А (субстрат циклу трикарбонних кислот) та зниження рівня кетонних тіл (альтернативне джерело енергії для тканин мозку, серця, м’язів, нирок та інших органів в умовах метаболічного навантаження). Загрозливі для життя епізоди метаболічної декомпенсації, зазвичай, виникають у новонароджених із порушеннями окиснення жирних кислот на тлі зниження рівня глюкози, внаслідок нездатності ушкоджених ферментів задовольнити потреби в енергії за рахунок утворення кетонних тіл.

У розвинених країнах більшість порушень окиснення жирних кислот (FAODs, fatty acid oxidation disorders) виявляються за допомогою тандемної мас-спектрометрії при проведенні масового скринінгу новонароджених. Уточнюючими тестами для підтвердження діагнозу у немовлят з позитивним результатом скринінгу є профіль ацилкарнітинів в плазмі, рівні загального та вільного карнітину, визначення органічних кислот у сечі. Молекулярно-генетична діагностика є остаточним тестом для підтвердження відповідного FAOD та за умови проведення диференційної діагностики з іншими метаболічними порушеннями.

Важкість наслідків FAODs залежить від часу встановлення діагнозу і початку лікування: чим молодший вік дитини на момент встановлення діагнозу, тим кращий прогноз. Відомо, що понад 60% летальних випадків відмічається при нечасній клінічній діагностиці значної групи FAODs у віці до 6 років, включаючи дефіцит гідроксиацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом (VLCAD), дефіцит гідрокси-ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом (LCHADD), дефіцит пальмітоїлтрансферази типу 2 (CPT2D) і дефіцит карнітин-ацилкарнітинтранслокази (CACTD). У 52% випадків при VLCADD зареєстрований синдром раптової смерті немовлят.

Програми скринінгу новонароджених, завдяки ранньому виявленню та призначенню терапії FAODs, дозволяють покращити прогноз пацієнтів, включаючи якість їх життя та виживання. Пацієнти із FAODs стикаються з ризиком повторних симптомів і метаболічної декомпенсації протягом усього життя, особливо під час голодування або підвищеного метаболічного стресу (наприклад, тривалого оперативного втручання). Тому вони потребують довічного моніторингу їх стану та прийому специфічних препаратів. Рекомендована дієта часто обмежена природними жирами та вуглеводами або білками, доповненими для більшості FAOD. Наприклад, пацієнтам із розладами окиснення довголанцюгових жирних кислот (LCFAOD) в раціон додають масла середньоланцюгових тригліцеридів (MCT) або тригептаноїн, щоб забезпечити субстрат для бета-окиснення жирних кислот. Препарати карнітину призначаються лише при виявленні первинного або вторинного дефіциту карнітину.

При дотриманні рекомендацій щодо дієтотерапії та прийому відповідних лікарських засобів можна досягти поліпшення віддалених наслідків щодо рухового і соціального розвитку та вищого середнього коефіцієнту інтелекту (IQ).

Абревіатура	Назва	Розшифровка абревіатури
FAODs	Порушення обміну жирних кислот	Fatty acid oxidation disorders
CACTD	Дефіцит карнітин-ацилкарнітин транслокази	Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency
CPT I	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I	Palmitoyl Transferase Type I Deficiency
CPT II	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II	Palmitoyl Transferase Type II Deficiency
LCHADD	Дефіцит гідрокси-ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом	Long-chain hydroxyl-acyl-CoA dehydrogenase deficiency
CUD	Дефект захоплення карнітину	Carnitine Uptake Defect

VLCADD	Дефіцит ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
MCADD	Дефіцит ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
MADD	Множинна недостатність ацил-КоА дегідрогеназ	Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency
ETF	Електронно-транспортний флавопротеїн	Electron Transfer Flavoprotein
ETF-QO	Електронно-транспортний флавопротеїн-убіхінон оксидоредуктаза	Electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase
MTP	Мітохондріальний трифункціональний білок	Mitochondrial trifunctional protein deficiency
SCAD	Ацил-КоА дегідрогеназа жирних кислот з коротким вуглецевим ланцюгом	Short-chain acyl-coa dehydrogenase
MCAD	Ацил-КоА дегідрогеназа жирних кислот з вуглецевим ланцюгом середньої довжини	Medium-chain acyl-coa dehydrogenase
LCHAD	Ацил-КоА дегідрогеназа жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом	Long-chain hydroxyl-acyl-CoA dehydrogenase
VLCAD	Ацил-КоА дегідрогеназа жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом	Very long– chain acyl – CoA dehydrogenase deficiency
OCTN2	Ко-транспортер органічних катіонів та карнітину типу 2	organic cation / carnitine transporter 2
FAT/CD36	Мембранний рецептор транслокази жирних кислот	Fatty acid translocase FAT/CD36 membrane receptor
FABPpm	Мембранно-асоційований білок, що зв'язує жирні кислоти	Membrane associated fatty acid binding protein
FATP1-6	Сімейство транспортних білків жирних кислот (складається з шести членів)	Family of fatty acids transport proteins (consists of six members)
CACT	Карнітин-ацилкарнітин транслоказа	Carnitine-Acylcarnitine Translocase
C0	Вільний карнітин	Free carnitine
Total carnitine	Загальний карнітин	Total carnitine
C2	Ацетилкарнітин	Acetylcarnitine
C3	Пропіонілкарнітин	Propionylcarnitine
C4	Бутирилкарнітин	Butyrylcarnitine
C4/C3	Співвідношення бутирилкарнітин/пропіонілкарнітин	Butyrylcarnitine/Propionylcarnitine
C4/C2	Співвідношення бутирилкарнітин/ацетилкарнітин	Butyrylcarnitine/Acetylcarnitine
C5	Butyrylcarnitine/Acetylcarnitine	Butyrylcarnitine/Acetylcarnitine
C5/C3	Співвідношення ізовалерілкарнітин/пропіонілкарнітин	Isovalerylcarnitine/Propionylcarnitine
C5/C2	Співвідношення ізовалерілкарнітин/ацетилкарнітин	Isovalerylcarnitine/Acetylcarnitine
C5DC	Глутарилкарнітин	Glutaryl carnitine
C6	Гексаноїлкарнітин	Hexanoylcarnitine (Caproylcarnitine)
C8	Октаноїлкарнітин	Octanoylcarnitine (Caprylylcarnitine)
C8:1	Октеноїлкарнітин	Octenoylcarnitine
C8/C2	Співвідношення октаноїлкарнітин/ацетилкарнітин	Octanoylcarnitine/Acetylcarnitine
C8/C5	Співвідношення октаноїлкарнітин/ізовалерілкарнітин	Octanoylcarnitine/Isovalerylcarnitine
C8/C10	Співвідношення октаноїлкарнітин/деканоїлкарнітин	Octanoylcarnitine/Decanoylcarnitine
C10	Деканоїлкарнітин	Decanoylcarnitine
C10:1	Деценоїлкарнітин	Decenoylcarnitine
C12-OH	3-гідроксидодеканоїлкарнітин	3-Hydroxydodecanoylcarnitine
C14	Тетрадеканоїлкарнітин (міристоїлкарнітин)	Tetradecanoylcarnitine (Myristoylcarnitine)
C14:1	Тетрадеценоїлкарнітин (міристолеїлкарнітин)	Tetradecenoylcarnitine (Myristoleylcarnitine)
C14:2	Тетрадекадієноїлкарнітин	Tetradecadienoylcarnitine
C14:2 / C14	Співвідношення тетрадекадієноїлкарнітин/тетрадеканоїлкарнітин	Tetradecadienoylcarnitine/ Tetradecanoylcarnitine
C14:1 / C16	Співвідношення тетрадеценоїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин	Tetradecenoylcarnitine/Hexadecanoylcarnitine
C14:2 / C16	Співвідношення тетрадекадієноїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин	Tetradecadienoylcarnitine/ Hexadecanoylcarnitine
C14-OH	3-гідрокситетрадеканоїлкарнітин	3-Hydroxytetradecanoylcarnitine

C14:1-ОН	3-гідрокситетрадеценоїл карнітин	3-Hydroxytetradecenoylcarnitine
C16	Пальмітоїлкарнітин	Hexadecanoylcarnitine
C16:1	Пальмітоїлкарнітин	Hexadecenylcarnitine
C16/C2	Співвідношення пальмітоїлкарнітин/ацетилкарнітин	Hexadecanoylcarnitine/ Acetylcarnitine
C16-ОН	3-гідроксипальмітоїл карнітин	3-Hydroxyhexadecanoylcarnitine
C16:1-ОН	3-гідроксипальмітолеїн карнітин	3-Hydroxyhexadecenoylcarnitine
C16-ОН/C16	Співвідношення 3-гідроксипальмітоїл-карнітин/пальмітоїл-карнітин	3-Hydroxyhexadecanoylcarnitine/ Hexadecanoylcarnitine
C18	Стеарилкарнітин	Octadecanoylcarnitine
C18:1	Олеїлкарнітин	Octadecenoylcarnitine
C18:2	Лінолеїлкарнітин	Octadecadienoylcarnitine
C18:1/C2	Співвідношення олеїлкарнітин/ацетилкарнітин	Octadecenoylcarnitine/ Acetylcarnitine
C18:1/C16	Співвідношення олеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин	Octadecenoylcarnitine/ Hexadecanoylcarnitine
C18:2/C16	3-гідроксистеароїлкарнітин	Octadecadienoylcarnitine/ Hexadecanoylcarnitine
C18-ОН	3-гідроксиолеоїлкарнітин	3-Hydroxyoctadecanoylcarnitine
C18:1-ОН	3-гідроксилінолеїл	3-Hydroxyoctadecenoylcarnitine
C18:2-ОН	карнітин	3-Hydroxyoctadecadienoylcarnitine

1. ПЕРВИННИЙ СИСТЕМНИЙ ДЕФІЦИТ КАРНІТИНУ / ДЕФЕКТ ЗАХОПЛЕННЯ КАРНІТИНУ (CUD, CDSP, SCD)

НАЗВА

Первинний системний дефіцит карнітину / Дефект захоплення карнітину / Дефіцит транспортеру карнітину плазмової мембрани / Дефіцит транспортеру карнітину або порушення поглинання карнітину / Primary Systemic Carnitine Deficiency / Carnitine Uptake Defect / Carnitine Transporter Defect / Systemic carnitine deficiency / Primary carnitine deficiency / Deficiency of plasma-membrane carnitine transporter МКХ 10/11 E71.3–Порушення обміну жирних кислот

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

Первинний системний дефіцит карнітину (ОМІМ: #212140) – аутосомно-рецесивний розлад мітохондріального окиснення жирних кислот (ЖК), що виникає внаслідок генетичного дефекту карнітинового циклу. Захворювання характеризується низьким рівнем карнітину у крові та його надмірною втратою із сечею внаслідок патогенних мутацій в гені SLC22A5 (Solute carrier family 22 member 5) і продукуванням нефункціонального транспортного протеїну OCTN2 (organic cation / carnitine transporter 2). OCTN2 – поліспецифічний Na⁺-залежний транспортер органічних катіонів через плазматичну мембрану клітин, який відіграє ключову роль у всмоктуванні L-карнітину у ШКТ, розподілі карнітину у тканинах організму та реабсорбції у проксимальних канальцях нирок [1-3].

Первинний системний дефіцит карнітину (CUD) виникає внаслідок зниженого всмоктування у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та втрати карнітину із сечею, навіть при його вкрай низькій концентрації у

крові (<8 мкМ, норма 25-50 мкМ). Дисфункціональний OCTN2 також погіршує поглинання карнітину тканинами, що призводить до пригнічення мітохондріального окиснення довголанцюгових ЖК.

Низький рівень карнітину в плазмі крові призводить до зниження внутрішньоклітинного вмісту карнітину та блокування транспорту довголанцюгових ЖК з цитозолу до матриксу мітохондрій, який опосередковується «карнітиновим човником». Пригнічення бета-окиснення довголанцюгових ЖК у мітохондріях посилює споживання глюкози і, відповідно, знижує глікогенез та накопичення глікогену у печінці, що призводить до гіпоглікемії. Невикористані довголанцюгові ЖК накопичуються в клітинах печінки, скелетних м'язів та серця, що призводить до стеатозу печінки та міопатії. Неврологічні ознаки CUD обумовлені енергодефіцитом нейронів, для яких єдиним джерелом енергії залишається глюкоза [4-7].

Терміни маніфестації CUD, тяжкість симптомів, ступінь ураження органів та летальність при цьому захворюванні значно варіюють та пов'язані із рівнем залишкової активності ушкодженого OCTN2. У більшості пацієнтів з біалельними важкими патогенними мутаціями в гені SLC22A5 хвороба маніфестує у неонатальному періоді або у ранньому дитинстві метаболічною декомпенсацією або кардіоміопатією. Приблизно у половини пацієнтів з дуже низьким рівнем карнітину в плазмі крові епізоди метаболічної декомпенсації з гіпокетотичною гіпоглікемією, гіперамоніємією, гепатомегалією, підвищенням рівня трансаміназ і печінковою енцефалопатією виникають впродовж перших двох років життя на тлі провокуючих факторів (тривале голодування, інфекційні хвороби тощо). У решти пацієнтів CUD маніфестує в більш пізньому віці (в середньому, у 4 роки; діапазон – 1-7 років) такими симптомами, як дилатаційна кардіоміопатія, гіпотонія, м'язова слабкість, також – підвищенням рівня креатинкінази. За відсутності своєчасної діагностики і лікування, кардіоміопатія у пацієнтів з дефіцитом OCTN2 може прогресувати і

привести до смерті. Також описані випадки пізньої маніфестації CUD у дорослих у вигляді зниження витривалості та швидкого виснаження при фізичних навантаженнях [2, 3, 6, 8].

Ген SLC22A5 (цитогенетична локалізація - 5q31) складається з 10 екзонів, його повна довжина становить 25906 пар нуклеотидів; кодує мембранозв'язаний поліпептид із 557 амінокислот з характерною для родини генів SLC22 структурою, яка включає 12 гідрофобних трансмембранних сегментів та по одному великому гідрофільному сегменту на зовнішній та внутрішній сторонах плазматичної мембрани. Наразі відомо більше 150 патогенних мутацій гену SLC22A5, більшість з яких є міссенс-, нонсенс- та фреймшіфт-мутаціями, а також мутаціями сайтів сплайсингу. Найпоширенішим патогенним варіантом гену SLC22A5 в популяції європейців є с.844C>T, р.Arg282Ter (rs121908886); це – нонсенс-мутація, що призводить до утворення нефункціонального усиченого транспортного протеїну OCTN2 [5, 8, 9, 10].

ДІАГНОСТИКА

II ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48–72 год після народження у доношених, на 7–11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналізи: вільний карнітин (C0), профіль ацилкарнітинів.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС зниження рівня вільного карнітину та зниження ацилкарнітинів – повторний забір капілярної крові з п'яти для уточнення діагнозу у новонароджених.

Передчасно народжені можуть мати низький рівень карнітину через відсутність транспорту карнітину через плаценту в третьому триместрі.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

При ↓C0 та ↓ ацилкарнітинів:

1) органічні кислоти сечі: без змін. Методика – GC/MS;

2) у лейкоцитах, фібробластах шкіри – зниження захоплення карнітину;

3) молекулярно-генетичний аналіз гену SLC22A5 (дослідження окремих мажорних мутацій, секвенування гену SLC22A5 та/або дослідження мультигенної панелі, що включає ген SLC22A5).

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз; зростання рівнів креатинфосфокінази, загального білірубіну, підвищення активності АЛТ та АСТ [4, 10].

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Існує дві основні клінічні форми CUD: метаболічна (гепатична) та неонатальна (кардіоміопатична).

При метаболічній формі перші ознаки з'являються, зазвичай, впродовж перших двох років життя дитини. В анамнезі часті інфекційні ураження верхніх дихальних шляхів. Згодом пацієнт втрачає апетит, стає апатичним, відстає від однолітків у фізичному розвитку. Нерідко відмічаються блювота та задишка при фізичному навантаженні. З часом виникають фобії та інші психологічні порушення. Результати лаборатор-

них досліджень демонструють гіпоглікемію з незначною кількістю кетонів у сечі (гіпокетотична гіпоглікемія), високим вмістом аміаку в крові та підвищенням активності печінкових трансаміназ. Метаболічна форма асоціюється з епізодами метаболічної декомпенсації, які пов'язані з періодами тривалого голодування, інтеркурентними захворюваннями та значним психоемоційним навантаженням. Такі епізоди клінічно характеризуються летаргією, збудливістю та гепатомегалією. За відсутності лікування розвиваються гіпоглікемічна кома та смерть [1, 9, 4, 10, 7].

Кардіоміопатична форма CUD характеризується більш доброякісним перебігом, розвивається, як правило, у осіб старше двох-чотирьох років. При цій формі вражається виключно серце, виникає кардіомегалія, яка може прогресувати в дилатаційну кардіоміопатію. Хворі скаржаться на підвищену втомлюваність, задишку при фізичному навантаженні, кардіалгії. Відмічається підвищення рівня креатинкінази в сироватці крові у віці 2-4 років. За відсутності лікування, поступово нарастають ознаки серцевої недостатності, що, зазвичай, є причиною смерті хворих [1, 4, 7, 9, 10].

ЛІКУВАННЯ

У випадках, коли CUD виявлена пренатально, ранній початок лікувальних заходів після народження дитини дозволяє запобігти розвитку ускладнень і покращити прогноз.

Лікування проявів:

1. Дієтотерапія: часте (не менше 8 разів/добу), регулярне харчування. Енергетичний баланс раціону: 12-14% – білки, 58-68% – вуглеводи, 18-30% – жири. Включення в раціон масел середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ) [1].

2. Медикаментозна терапія: прийом препаратів карнітину (100-400 мг/кг/добу в 3 прийоми) почати якомога раніше з метою попередження незворотніх уражень внутрішніх органів. Рекомендовано контроль концентрації карнітину в плазмі крові в динаміці. Слід зазначити, що застосування високих доз карнітину може спричинити посилення кишкової моторики, діарею, відчуття дискомфорту в животі. Окрім того, карнітин при прийомі per os метаболізується кишковою мікрофлорою з утворенням триметиламіну, що викликає розвиток метеоризму [1, 2, 9].

3. Лікування CUD передбачає забезпечення постійного постачання енергії під час катаболізму простими вуглеводами (перорально або внутрішньовенно), якщо пацієнт не може підтримувати анаболізм при пероральному прийомі.

4. Для тих, хто не толерує пероральне годування, слід негайно розпочати внутрішньовенне введення глюкози для підтримки нормального рівня глюкози.

5. Гепатопротектори.

6. Засоби, що підвищують апетит.

7. При метаболічному кризі – інтенсивна терапія, гемодіаліз або перитонеальний діаліз.

Профілактика первинних проявів: підтримання належної концентрації карнітину в плазмі за допомогою перорального прийому препаратів карнітину; запобігання гіпоглікемії за допомогою частого годування та уникнення голодування. Госпіталізація з метою внутрішньовенного введення глюкози для осіб, яким доводиться голодувати у зв'язку з медичними маніпуляціями або для пацієнтів, які не можуть пе-

реносити пероральний прийом препаратів через такі захворювання, як, наприклад, гастроентерит.

Профілактика вторинних ускладнень: пероральний прийом метронідазолу в дозі 10 мг/кг/добу впродовж 7-10 днів та/або зменшення дози карнітину, зазвичай, призводить до усунення розладів з боку шлунково-кишкового тракту через прийом карнітину.

Генетичне консультування: визначення рівня карнітину в плазмі крові у членів родини; при виявленні відхилень, – молекулярно-генетичне дослідження гену SLC22A5. Вагітні жінки з CUD потребують ретельного моніторингу рівня карнітину в плазмі крові та корекції його дози з метою підтримки нормального рівня карнітину в плазмі [1, 4].

КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ПРОГНОЗ

З метою раннього виявлення кардіоміопатії, рекомендовано проведення ЕКГ і Ехо-КГ щорічно в дитячому віці і рідше – в дорослому віці. Контроль рівня карнітину в плазмі крові (до досягнення його фізіологічного рівня); в подальшому, – визначення рівня карнітину тричі на рік у періоді раннього дитинства, двічі на рік – у дітей старшого віку та щорічно – у дорослих. Визначення рівня креатинкінази та активності печінкових трансаміназ у сироватці крові в динаміці.

Дефект захоплення карнітину у дітей характеризується високою смертністю, за рахунок ураження ЦНС, серця та печінки. Віддалений прогноз є сприятливим у разі замісної терапії препаратами карнітину [1].

Література

- 1.1 El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. 2012 [updated 2016 Nov 3]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/>
- 1.2. El-Hattab AW, Li FY, Shen J, Powell BR, Bawle EV, Adams DJ, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects. *Genet Med*. 2010;12(1):19-24. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181c5e6f7
- 1.3 Guevara-Campos J, González-Guevara L, Guevara-González J, Cauli O. First Case Report of Primary Carnitine Deficiency Manifested as Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Feb 16];9(6):137. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/9/6/137> doi: 10.3390/brainsci9060137
- 1.4 Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012[cited 2023 Feb 16];7:68. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1750-1172-7-68.pdf> doi: 10.1186/1750-1172-7-68
- 1.5 Angelini C. Genetic neuromuscular disorders: A case-based approach. Springer International Publishing Switzerland; 2014. Chapter 60, Systemic Primary Carnitine Deficiency; p. 261-5. doi: 10.1007/978-3-319-07500-6_60
- 1.6 Alghamdi A, Almalki H, Shawli A, Waggass R, Hakami F. A case of atypical systemic primary carnitine deficiency in Saudi Arabia. *Pediatr Rep* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 16];10(2):7705. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6050471/> doi: 10.4081/pr.2018.7705
- 1.7 Yildiz D, Yazici MU, Oguz MM, Torun EG, Sezer A, Kiliç M. Systemic Primary Carnitine Deficiency: A Case Report with Homozygous SLC22A5 Gene Mutation. *Klin Padiatr*. 2022;234(4):244-5. doi: 10.1055/a-1730-5472
- 1.8 Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis*. [Internet]. 2012[cited 2023 Feb 16]; 18;7:68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989098/>. doi: 10.1186/1750-1172-7-68
- 1.9 Kniffin CL. Carnitine deficiency, systemic primary; CDSP [Internet]. 1986 [updated 2014 Jun; cited 2023 Feb 16]. Available from: <https://www.omim.org/entry/212140>
- 1.10 Jun JS, Lee EJ, Park HD, Kim HS. Systemic primary carnitine deficiency with hypoglycemic encephalopathy. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(4):226-9. doi: 10.6065/apem.2016.21.4.226

**2. НЕДОСТАТНІСТЬ КАРНІТИН-ПАЛЬМІТОІЛ
ТРАНСФЕРАЗИ ТИПУ I (СРТІ)****НАЗВА**

**Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I
Carnitine Palmitoyl Transferase Type I
Deficiency / Hepatic carnitine palmitoyl
transferase 1 deficiency
МКХ 10/11 E88.8 – Інші уточнені порушення
обміну речовин**

**ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ,
КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ**

Карнітин-пальмітоїлтрансфераза типу I (СРТІ) – фермент, інтегрований у зовнішню мембрану мітохондрій, який є стартовим елементом карнітин-залежної системи транспорту довголанцюгових жирних кислот (ЖК) з цитозолу клітин до мітохондріального матриксу (“карнітиновий човник”, carnitine shuttle). СРТІ каталізує трансестерифікацію довголанцюгових ацил-КоА (активованих ЖК) у відповідні довголанцюгові ацил-карнітини і в такому вигляді переносить їх через зовнішню мембрану мітохондрій до міжмембранного простору. Існує три тканиноспецифічні ізоформи: СРТІА, що експресується в печінці та нирках, СРТІВ – у серцевому та скелетних м'язах та СРТІС – у мозку, кожна з яких кодується окремим геном – СРТІА (11q13.1-q13.5), СРТІВ (22q13.3-qter) та СРТІС (19q13.33), відповідно [1].

Рівень каталітичної активності СРТІ безпосередньо впливає на вхідний потік довголанцюгових ЖК до мітохондрій і, відповідно, визначає інтенсивність β-окиснення ЖК та продукції ацетил-КоА і кетонових тіл. З огляду на лімітуючу роль СРТІ, експресія та каталітична активність ферментів цієї родини контролюється багаторівневою системою генетичних, епігенетичних, фізіологічних та харчових модуляторів. Наприклад, малоніл-КоА (субстрат синтезу жирних кислот) є потужним алостеричним інгібітором СРТІ, внаслідок чого пригнічується мітохондріальне бета-окиснення ЖК. Синтез малоніл-КоА опосередковується ферментом ацетил-КоА-карбоксилазою, активність якої підвищується під впливом інсуліну і глюкози та знижується під впливом глюкагону і фізичного навантаження. СРТІ, чутливість якого до малоніл-КоА регулюється позначеною вище системою модуляторів, виступає своєрідним “перемикачем” мітохондрій з окиснення глюкози на жирні кислоти в умовах голодування та після прийому їжі [2].

На сьогоднішній день клінічні аспекти дефіциту СРТІА вивчені значно краще, порівняно з іншими ізоформами цього ферменту. Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу ІА (ОМІМ: # 255120) – метаболічне захворювання з високим ризиком летальності, що має аутосомно-рецесивний тип успадкування (для дефіциту СРТІС також описаний аутосомно-домінантний тип успадкування). Зниження активності СРТІ, спричинене біалельними патогенними варіантами гену СРТІА, обмежує потік ЖК до мітохондрій та їх бета-окиснення, що призводить до енергодефіциту клітин і формування біохімічного фенотипу непереносимості голодування. Хвороба

маніфестує швидкопрогресуючою метаболічною декомпенсацією, яка виникає на тлі провокуючих факторів (лихоманка, інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту тощо), які пов'язані з підвищенням споживання енергії та неможливістю її адекватного продукування. Виділяють два фенотипи недостатності СРТІА: (1) гостра жирова дистрофія печінки вагітних, у геномі плоду яких обидва алелі гену СРТІА несуть патогенні мутації (fetal СРТІА deficiency) та (2) печінкова енцефалопатія, що супроводжується гіпокетотичною гіпоглікемією, раптовим розвитком печінкової недостатності, підвищенням рівнів печінкових трансаміназ, аміаку та загального карнітину у сироватці крові. Епізоди печінкової енцефалопатії носять життєвозагрозливий характер, часто метаболічна декомпенсація має фатальні наслідки або призводить до неврологічних порушень [3].

ГенСРТІА кодує поліпептид із 773 амінокислот, складається з понад 60 тисяч пар нуклеотидів та включає 22 екзони, з яких 18 (2-19) транскрибуються у клітинах печінки, нирок, лейкоцитах і фібробластах шкіри. Продукт гену має ліпофільний домен, що фіксує фермент у зовнішній мембрані мітохондрій, та два амфільні домени з цитозольними N- і C-кінцями, які опосередковують регуляторну та каталітичну функцію СРТІА, відповідно. N-кінцевий регуляторний домен СРТІА може набувати два структурних стани внаслідок взаємодії з моделюючими факторами, на кшталт малоніл-КоА, та впливати на конформаційний стан C-кінцевого каталітичного домену, змінюючи рівень активності ферменту.

На сьогоднішній день до референтної бази даних ClinVar (NIH, США) внесено 50 патогенних мутацій гену СРТІА, з яких найбільш важкими є міссенс-варіанти, інсерції та делеції. У більшості пацієнтів з біалельними патогенними варіантами СРТІА залишкова активність ферменту у культивованих фібробластах шкіри становить 1-5%. В популяціях північних народів (інуїти, ескімоси) найбільш поширеним є варіант с.1436C>T (р.Pro479Leu), в закритих релігійних громадах гуттеритів – с.2129G>A (р.Gly710Glu) [4].

ДІАГНОСТИКА**II ЕТАПИ****I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)**

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48-72 год після народження у доношених, на 7-11 добу життя – у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: вільний карнітин (Co), співвідношення: Co/(C16 + C18), ацилкарнітини [5].

Методика–MS/MS (“Pharmbiotest”).**II. Уточнююча діагностика**

У випадку виявлення при МНС↑вільного карнітину,↑співвідношення Co/(C16 + C18) та ↓всіх видів ацилкарнітинів, повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням зазначених аналітів. Методика–MS/MS (“Pharmbiotest”).

При ↑Co, ↑Co/(C16 + C18), ↓ацилкарнітинів:

1) дані пренатального анамнезу: дефіцит СРТІА у плода призводить до гострої жирової дистрофії печінки у матері під час вагітності, може відмі-

чатись гіпоглікемія, підвищення печінкових ферментів, гіперамоніємія, геморагічні ускладнення.

2) додаткові лабораторні маркери: підвищення загального карнітину сироватки крові та гіпокетотична гіпоглікемія є специфічними для дефіциту СРТІА; рівень АЛТ, АСТ у два-десять разів можуть перевищувати верхню межу норми; гіперамоніємія; метаболічний ацидоз; підвищення лужної фосфатази, креатинфосфокінази, загального білірубину, міоглобіну; порушення показників коагулограми.

3) органічних кислот в сечі: без змін/ацидурія дикарбоксильних кислот (особливо, під час метаболічного кризу). Методика–GC/MS.

4) молекулярно-генетичне тестування окремо кожного гену(СРТІА,СРТІВ, СРТІС)або використання мультигенної панелі.

5) активність ферменту СРТ І (фібробласти шкіри) [5].

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

У випадку ранньої маніфестації захворювання, при неонатальній формі СРТ І може відмічатись різке погіршення загального стану, млявість або підвищена збудливість, відмова від їжі, блювота, м'язова слабкість, кардіоміопатія (поєднана з перикардитом), печінкова енцефалопатія із розвитком важкої гіпокетотичної гіпоглікемії, судом та коми.

Дитяча форма, яка може проявляти себе кардіоміопатією, порушенням функції нирок, розвитком гепатостеатозу, затримка психомоторного розвитку та судом впродовж 1 року життя.

При пізній маніфестації у підлітків та дорослих осіб переважають епізоди м'язової слабкості, біль у м'язах та напади рабдоміолізу, особливо після фізичного навантаження [6].

Оскільки фермент СРТІА переважно експресується в печінці, дефіцит СРТІА клінічно пов'язаний з іншими розладами жирних кислот серед яких:

- дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази середнього ланцюга (MCAD);

- дефіцит 3-гідрокси-3-метилглутарил (HMG)-CoA-синтази;

- дефіцит 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-ліази.

Гострий печінковий прояв дефіциту СРТІА, за відсутності м'язових або серцевих проявів, клінічно може не відрізнятися від інших дефектів окиснення довголанцюгових жирних кислот і станів, які характеризуються ознаками Реєподібного синдрому, серед яких:

- дефіцит карнітинпальмітоїлтрансферази II (СРТ II);

- дефіцит карнітинацилкарнітинтранслокази (CACT);

- дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази з дуже довгим ланцюгом (LCHAD);

Література

2.1 Nyhan WL, Hoffmann G. Atlas of inherited metabolic diseases. 4th ed. CRC Press; 2020. 285 p.

2.2 Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and Clinical Management of Long-chain Fatty-acid Oxidation Disorders: A Review. *Endocrinol.* 2021;17(2):108-11. doi: 10.17925/EE.2021.17.2.108

2.3 Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 15];18(1):103. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-018-1069-z.pdf> doi: 10.1186/s12887-018-1069-z

2.4 Merritt JL 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):479-93. doi: 10.1007/s11154-020-09568-3

2.5 Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid

- дефіцит мітохондріального трифункціонального білка (TFP).

- Порушення циклу сечовини.

- Органічні ацидурії: метилмалонова та пропіонова ацидемія.

- Порушення окисного фосфорилування (мітохондріальні розлади).

- Порушення гліюкогенезу (хвороба накопичення гліюгену I типу) [7].

ЛІКУВАННЯ

1) Дієтотерапія:

- часте регулярне харчування, кратність якого відрізняється у різних вікових групах і зменшується з віком дитини. Епізоди між годуваннями у новонародженого повинні тривати не більше трьох годин. У віці від 6 до 12 місяців немовлята можуть голодувати до чотирьох годин на день і від шести до восьми годин вночі. Діти старше 12 місяців можуть голодувати 4 години на день і не більше 8-12 годин вночі. Якщо немовля хворіє, особливо з лихоманкою, або перебуває в стані катаболізму через інші фізіологічні стреси, голодування, слід обмежитися трьома-чотирма годинами з частим контролем клінічних симптомів.

- використання сумішей з низьким вмістом жирів і високим вмістом вуглеводів (енергетичний баланс раціону: 12–14 % – білки, 58–68 % – вуглеводи, 18–30% – жири).

- включення в раціон середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ) у вигляді масел [8].

2) Медикаментозне лікування:

- а) корекція гіпоглікемічного стану – пероральне годування, або внутрішньовенне введення розчину глюкози;

- б) активатори зв'язування і виведення азотистих сполук у випадках гіперамоніємії – бензоат натрію;
- в) забезпечення адекватної гідратації під час нападу рабдоміолізу та міоглобінурії для профілактики ниркової недостатності.

- 3) при метаболічному кризі – інтенсивна терапія, гемодіаліз.

- 4) потенційно гепатотоксичні засоби, такі як вальпроати і саліцилати, в осіб з дефіцитом СРТІА протипоказані [9].

ПРОГНОЗ

Прогноз стану та рівня психічного розвитку пацієнтів залежить від важкості захворювання, ступеня ураження внутрішніх органів: серця, печінки та ЦНС, термінів початку лікування та ефективності інтенсивної терапії при метаболічній декомпенсації. Рання маніфестація захворювання зазвичай має більш тяжкий перебіг та менш сприятливий прогноз [10].

Oxidation Diseases. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 12];10(21):4855. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4855> doi: 10.3390/jcm10214855

2.6 Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2009 [updated 2022 Jun 16]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>

2.7 Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 [Updated 2019 Jan 3]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/>

2.8 Bennett MJ, Santani AB. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. 2005 [Updated 2016 Mar 17]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1527/>

2.9 Gilbert-Barness E, Barness LA, Farrell PM, editors. *Metabolic Diseases. Foundations of Clinical Management, Genetics, and Pathology*. IOS:Press; 2017. p.155-91.

2.10 Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care*. 2020;26(7):S147-54. doi: 10.37765/ajmc.2020.88480

3. НЕДОСТАТНІСТЬ КАРНІТИН-АЦИЛКАРНІТИН ТРАНСЛОКАЗИ (CACTD)

Назва

**Недостатність карнітин-ацилкарнітин
транслокази / Carnitine-Acylcarnitine
Translocase Deficiency
МКХ 10/11 E71.3–Порушення обміну
жирних кислот**

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

Дефіцит карнітин/ацилкарнітин транслокази (CACTD), (OMIM: # 212138) – рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, причиною якого є генетичний дефект транспортного протеїну, інтегрованого у внутрішню мембрану мітохондрій. CACT є двадцятим членом великої родини транспортних білків SLC25 (solute carrier 25), характерною рисою яких є фіксація у внутрішній мітохондріальній мембрані за допомогою 6-петлевого гідрофобного сегменту з альфа-спіралей. CACT є антипортером, – системою вторинного активного транспорту, яка переносить ацилкарнітини з різною довжиною вуглецевого ланцюга через внутрішню мембрану мітохондрій в обмін на перенесення вільного карнітину у протилежному напрямку. З огляду на непроникивість внутрішньої мембрани мітохондрій для ацилкарнітинів, CACT вважається ключовим компонентом мітохондріального «карнітинового човника» (carnitine shuttle), оскільки дефіцит CACT призводить до блокування β-окиснення жирних кислот (ЖК) [1].

Причиною дефіциту CACT є мутації в гені SLC25A20 (3p21.31), який експресується в більшості тканин організму. Цей ген кодує білок із 301 амінокислоти, складається із 9 екзонів, його загальна довжина становить приблизно 42 тисячі пар нуклеотидів. На теперішній час відомо понад 30 патогенних варіантів гену SLC25A20 (ClinVar, NIH), більшість з яких – фреймшіфт-мутації, спричинені делеціями і дуплікаціями. Продемонстровано, що залишкова активність CACT для одного з найбільш поширених серед європейців патогенного варіанту гену SLC25A20 – с.397C>T (р.Arg133Trp) складає 25% у порівнянні із продуктом нормального варіанту цього гену [2].

З огляду на експресію гену SLC25A20 в більшості тканин організму, CACTD притаманні мультисистемні ураження, більш виражені в органах, які найбільше залежать від окиснення жирних кислот (серце, скелетні м'язи, печінка та нирки). Оскільки продукування енергії у новонароджених в значній мірі залежить від мітохондріального бета-окиснення ЖК, неонатальний перебіг CACTD, зазвичай, тяжкий, супроводжується гіпокетотичною гіпоглікемією, гіперамоніємією, гіпертрофічною кардіоміопатією та/або аритмією, апное, порушенням функції печінки, слабкістю скелетної мускулатури та енцефалопатією. Епізоди метаболічної декомпенсації часто призводять до раптової смерті немовлят. Діти з важким дефіцитом CACT мають несприятливий прогноз, більшість з них помирає у віці до 1-го року [3].

У пацієнтів, які страждають на дефіцит CACT,

відмічається підвищення вмісту в крові довголанцюгових ацилкарнітинів та зниження вільного карнітину, а також проявляється неспецифічна дикарбоксильна ацидурия. Гіпоглікемія під час голодування є результатом виснаження запасів печінкового глікогену, які в новонароджених незначні, та порушення процесів глікогеногенезу. Гіперамоніємія виникає внаслідок вторинного пригнічення циклу сечовини на тлі зниження концентрації N-ацетилглутамату через неефективне бета-окиснення ЖК в мітохондріях і пригнічення продукції ацетил-КоА. Підвищення рівня креатинкінази відображає пошкодження серця і скелетних м'язів, в той же час підвищення рівня трансаміназ є маркером пошкодження печінки та м'язів. При розладах β-окиснення надлишок ЖК метаболізується альтернативними шляхами, зокрема ε-мікросомальним окисненням, в результаті чого екскретуються дикарбонові кислоти. За аналізом органічних кислот у сечі у пацієнтів з дефіцитом CACT виявляються підвищені концентрації 3-гідрокси-(ди-)карбонових кислот, гліцину та відсутній кетоз [4].

ДІАГНОСТИКА

II ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48–72 год після народження у доношених, на 7–11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: вільний карнітин (C0), карнітин загальний (Total), ацилкарнітини: C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, співвідношення: карнітин вільний/загальний (C0/Total), C16/C2, (C16+C18:1)/C2, C18:1/C16, C18:2/C16.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС: ↑ ацилкарнітинів та ↓ вільного карнітину – повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням вищезазначених діагностичних аналітів.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

У разі виявлення повторного підвищення рівня ацилкарнітинів та їх співвідношень ↑ C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, C16/C2, (C16+C18:1)/C2, C18:1/C16, C18:2/C16 та ↓ C0 – проведення наступних досліджень:

1) сеча – ацидурия дикарбоксильних та гідроксидикарбоксильних (C6–C10) кислот. Методика – GC/MS;

2) активність CACT у фібробластах шкіри, лейкоцитах;

3) молекулярно-генетичний аналіз гену SLC25A20 [4].

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Притаманною ознакою дефектів β-окиснення довголанцюгових жирних кислот, до переліку яких відноситься CACT, є мультисистемність враження із залученням до патологічного процесу головного мозку, серця, скелетних м'язів та печінки [5].

Виділяють 2 форми CACTD: важку неонатальну, яка характеризується високим ризиком раптової дитячої смерті та середньоважку дитячу форму захворювання.

Основними клінічними проявами є:

- порушення загального стану і психомоторного розвитку;
- енцефалопатія (судоми, летаргія, кома); мікроцефалія;
- ураження печінки (гепатомегалія та порушення її функції);
- м'язова гіпотонія і слабкість;
- міалгія, зміна кольору сечі (червоно-бурий колір);
- кардіоміопатія, порушення серцевого ритму (шлуночкова тахікардія, блокади);
- синдром раптової дитячої смерті;
- дихальні розлади;
- ниркова недостатність;
- гіпотермія [5, 6].

САСТД включений в панель розширеного неонатального скринінгу, проте його складно диференціювати від дефіциту карнітин пальмітоїлтрансферази типу II (СРТII). Оскільки дані захворювання мають подібну клінічну картину, для них характерне накопиченням однакових довголанцюгових ацилкарнітинів, і лише у випадках СРТ II іноді можуть виявлятися уроджені аномалії, диференційна діагностика цих порушень базується на секвенуванні відповідних генів [7].

ЛІКУВАННЯ

Лікування САСТД значною мірою залежить від фенотипу та передбачає:

1) дієтотерапію:

- часте регулярне харчування, кратність якого відрізняється у різних вікових групах і зменшується з віком дитини. Перерви між годуванням у новонародженого повинні тривати не більше трьох годин. У віці від 6 до 12 місяців немовлята можуть голодувати до 4 годин вдень і від 6-8 годин вночі. Діти старше 12 місяців можуть голодувати 4 години вдень і не менше 8-12 годин вночі. Якщо немовля хворіє, особливо з лихоманкою, або перебуває в стані катаболізму через інші фізіологічні стреси, голодування слід обмежити трьома-чотирма годинами з частим моніторингом клінічних симптомів.

Література

- 3.1 Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care*. 2020;26(7):S147-54. doi: 10.37765/ajmc.2020.88480
- 3.2 Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 26];18(1):103. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1069-z> doi: 10.1186/s12887-018-1069-z
- 3.3 Merritt JL 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):479-93. doi: 10.1007/s11154-020-09568-3
- 3.4 Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 12];10(21):4855. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4855> doi: 10.3390/jcm10214855
- 3.5 Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and Clinical Management of Long-chain Fatty-acid Oxidation Disorders: A Review. *Endocrinol*. 2021;17(2):108-11. doi: 10.17925/EE.2021.17.2.108
- 3.6 Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2th ed. Springer; 2003. 309 p. doi: 10.1007/978-3-642-55878-8
- 3.7 Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 [Updated 2019 Jan 3]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/>
- 3.8 Watson RR, Grimble G, Preedy VR, Zibadi S, editors. *Nutrition in Infancy*. Humana Press; 2013;2:13-26. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-62703-224-7>
- 3.9 Nyhan WL, Hoffmann G. *Atlas of inherited metabolic diseases*. 4th ed. CRC Press; 2020. 285 p.
- 3.10 Gilbert-Barness E, Barness LA, Farrell PM, editors. *Metabolic Diseases. Foundations of Clinical Management, Genetics, and Pathology*. IOS:Press; 2017. p.155-91.

- використання сумішей із низьким вмістом жирів і високим вмістом вуглеводів (енергетичний баланс раціону: 12–14 % – білки, 58–68 % – вуглеводи, 18–30% – жири);

- включення в раціон середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ) у вигляді масел;

2) медикаментозну терапію: препарати карнітину, тригептаноїну, який схвалений Управлінням з контролю за продуктами і медикаментами США (FDA) для використання в якості проміжної субстратної (аналеротичної) терапії у пацієнтів із LCFAOD.

Профілактика метаболічної декомпенсації передбачає уникнення епізодів тривалого голодування та значних фізичних навантажень, що є тригерами розвитку метаболічного кризу. Слід з обережністю застосовувати такий лікарський засіб, як пропофол, з метою індукції та підтримки загальної анестезії, так як це може спровокувати епізод метаболічною декомпенсацією. При метаболічному кризі – інтенсивна терапія, гемодіаліз або перитонеальний діаліз [8].

Лікування FAOD передбачає підтримання постійного постачання енергії під час катаболізму простими вуглеводами перорально або внутрішньовенно, якщо пацієнт не може підтримувати анаболізм при пероральному прийомі. Для тих, хто не переносить пероральне годування, слід негайно розпочати внутрішньовенне введення глюкози для підтримки нормального рівня глюкози. Профілактика гіпоглікемії знижує ризик пов'язаних з нею неврологічних уражень [9].

ПРОГНОЗ

При неонатальній маніфестації САСТД більшість пацієнтів помирає у віці до 3-х місяців. Смерть зазвичай настає внаслідок серцево-легеневої недостатності. При своєчасному виявленні захворювання та початку лікування в ранньому неонатальному періоді, при дотриманні рекомендацій, діти можуть мати сприятливий прогноз. При пізній маніфестації відмічається менший ступінь важкості клінічних проявів [10].

4. НЕДОСТАТНІСТЬ КАРНІТИН-ПАЛЬМІТОІЛ ТРАНСФЕРАЗИ ТИПУ II (ДЕФІЦИТ CPT II)

Назва

**Недостатність карнітин-пальмітоїлтранс-
ферази типу II/
Carnitine Palmitoyl Transferase Type II
Deficiency
МКХ 10/11 E71.3 - Порушення обміну
жирних кислот**

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

Жирні кислоти (ЖК) є головним субстратом окисного фосфорилування та продукції АТФ у мітохондріях внутрішніх органів, особливо печінки, серця та скелетних м'язів. Мембрана мітохондрій, як і поверхнева мембрана клітин, непроникна для ЖК з довжиною вуглецевого ланцюга більше 14 атомів (C14–C20), які транспортуються із крові до клітин групою переносників (FAT/CD36, FABPpm, FATP1-6) та активуються у цитозолі ацил-КоА-синтетазою з утворенням довголанцюгових ацил-КоА [1]. Транспорт довголанцюгових ацил-КоА через мітохондріальну мембрану потребує залучення карнітину та трансестерифікації ацил-КоА у ацил-карнітин на зовнішній мембрані мітохондрій та зворотного перетворення ацил-карнітину у ацил-КоА на внутрішній мембрані мітохондрій. Лише у формі ацил-КоА довголанцюгові ЖК стають доступними для ферментів β-окиснення у мітохондріальному матриксі. Транспорт ацил-КоА із цитозолу до матриксу мітохондрій опосередковується так званим “карнітиновим човником” (carnitine shuttle) – карнітин-пальмітоїлтрансферазою (CPT). Це – комплекс, що включає два ферменти (CPT I та CPT II) і транспортер (карнітин-ацил-карнітинтрансфераза (CACT)). CPT I на зовнішній мітохондріальній мембрані каталізує утворення ацил-карнітину із ацил-КоА та його перенесення через зовнішню мембрану мітохондрій у міжмембранний простір. CACT транспортує ацил-карнітин через внутрішню мембрану мітохондрій, а CPT II каталізує зворотну трансестерифікацію ацилкарнітину у ацил-КоА на внутрішній мембрані мітохондрій [2]. Експресія нефункціональних білків будь-якого з компонентів CPT-комплексу внаслідок дефекту відповідного гену призводить до порушення функції “карнітинового човника”, пригнічення β-окиснення довголанцюгових ЖК, клітинного енергодефіциту та накопичення токсичних інтермедіатів.

Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II (ОМІМ: #600650) виникає внаслідок дефекту гену CPT2 (локалізація– 1p32.3-31.1). Хвороба успадковується за аутосомно-рецесивним типом; для міопатичної форми можливий також аутосомно-домінантний тип успадкування [2, 3]. У гетерозигот носійство патогенних мутацій, зазвичай, має безсимптомний перебіг, натомість існують повідомлення про маніфестацію захворювання у компаунд-гетерозигот.

Наразі відомо понад 100 патогенних мутацій в гені CPT2(ClinVar, NIH), більша частина з яких – фреймшіфт- та міссенс-мутації [4]. Ступінь зниження активності CPT II внаслідок патологічних мутацій в гені CPT2обумовлює одну з трьох фенотипових форм захворювання: (1) летальну неонатальну форму, (2) важку інфантильну печінково-серцево-м'язову форму і (3) міопатичну форму, яка

може маніфестувати як у ранньому дитячому віці, так і у дорослих [2,4]. Перші дві форми – важкі мультисистемні захворювання, що характеризуються печінковою недостатністю, епізодами гіпокетотичної гіпоглікемії, кардіоміопатією, судомами і ранньою смертю. Міопатична форма –найбільш поширене порушення ліпідного обміну у скелетних м'язах та найчастіша причина спадкової міоглобінурії.

Встановлено певний зв'язок між окремими патогенними мутаціями та фенотиповими формами дефіциту CPT II. Так, летальна неонатальна форма відмічається у гомозигот із нульовими варіантами гену CPT2 (p.Pro227Leu, p.Lys414ThrfsTer7 та p.Lys642ThrfsTer6), експресія яких призводить до утворення усіченого білку або його відсутності внаслідок деградації мРНК, а також у компаунд-гетерозигот з комбінацією нульових та менш тяжких мутацій в гені CPT2, що асоційовані із помірно важкою формою захворювання (с.[1737delC];[520G>A]) [3, 6]. Інфантильна печінково-серцево-м'язова форма відмічається у компаунд-гетерозигот із менш патогенними варіантами гену CPTII (p.Tyr120Cys, p.Arg151Gln, p.Asp328Gly, p.Arg382Lys, p.Arg503Cys, p.Tyr628Ser, та p.Arg631Cys), в результаті експресії яких продукується фермент CPT II із дещо більшою залишковою активністю, що призводить до розвитку помірної та тяжкої форм захворювання [3, 6]. Пізня міопатична форма дефіциту CPT II асоційована із патогенними варіантами гену CPT2, які кодують фермент із значною залишковою активністю [3, 6]. У переважній більшості хворих на міопатичну форму дефіциту CPT II ідентифікований патогенний алель p.Ser113Leu у гомозиготному стані або у складі компаунд-гетерозигот. Окрім p.Ser113Leu, до найбільш поширених патогенних варіантів гену CPT2 у європейців, відносять також p.Pro50His та p.Lys414ThrfsTer7 [4].

ДІАГНОСТИКА II ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48–72 год після народження у доношених, на 7–11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: вільний карнітин (C0), карнітин вільний/загальний, карнітин загальний, ацилкарнітини:C12-C18, C16, C16:1,C18, C18:1, C18:2, C16/C2, C16+C18:1/C2, C18:1/C16, C18:2/C16 [7].

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС зниження рівня вільного карнітину та зростання ацилкарнітинів – повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням вищезазначених діагностичних аналітів. Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

Передчасно народжені діти мають знижену здатність до синтезу карнітину.

При зниженні C0 та підвищенні рівнівC12-C18, C16, C16:1,C18, C18:1, C18:2, C16/C2, C16+C18:1/C2, C18:1/C16, C18:2/C16 дослідження:

1) профіль органічних кислот в сечі: без змін; можлива ацидурия дикарбоксильних кислот. Методика – GC/MS;

2) визначення активності ферменту CPT II у фібро-блестах шкіри, лейкоцитах: знижена або відсутня [8].

3) молекулярно-генетичний аналіз гену CPT2 (дослідження окремих мажорних мутацій, секве-

нування гену CPT2 та/або дослідження мультигенної панелі, що включає ген CPT2) [2].

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз; зростання рівня креатинфосфокінази (в 5 та більше разів) та загального білірубину, а також підвищення активності АЛТ та АСТ.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ Виділяють 3 основні форми недостатності CPTII:

1. Летальна неонатальна форма – найбільш рідкісна форма; маніфестує в перші дні життя, має важкий прогресуючий перебіг та характеризується печінковою недостатністю з гіпокетотичною гіпоглікемією, кардіоміопатією, судомами та смертю у ранньому віці [4]. У новонароджених розвиваються гіпотермія, летаргія, судоми, гіпотонія, гіперрефлексія, кардіо- та гепатомегалія, аритмії серця (шлуночкові тахіаритмії), ниркова недостатність. Для пацієнтів характерні стигми дизембріогенезу: скошене чоло, мікроцефалія, високе піднебіння, дисплазія вушних раковин, довгі конусовидні пальці, контрактури, гіпоплазія нігтьових пластин, кістозна дисплазія нирок, дефекти міграції нейронів, включаючи кістозну дисплазію базальних гангліїв, дефекти або дисгенезія мозку. Прогноз несприятливий, смерть настає впродовж періоду від декількох днів до кількох місяців [2].

2. Інфантильна (печінково-серцево-м'язова) форма маніфестує в перші місяці життя; провокується періодами голодування або вірусними інфекціями; характеризується гіпокетотичною гіпоглікемією, печінковою недостатністю, кардіоміопатією та периферичною нейроміопатією, судомами, нападами болю в животі та головного болю [4]. Особи з тяжкою дитячою печінково-серцево-м'язовою формою дефіциту CPT II мають ризик розвитку печінкової недостатності, ураження нервової системи, коми та раптової смерті. За умов своєчасної діагностики, піддається лікуванню [2].

3. Пізня міопатична форма може маніфестувати починаючи з періоду дитинства до дорослого віку і вважається найбільш легкою. Міопатична форма дефіциту CPT II є найбільш поширеним порушенням ліпідного обміну, характеризується ураженням скелетних м'язів і є найчастішою причиною спадкової міоглобінурії [4,6]. Надмірні фізичні навантаження, інфекційні захворювання, періоди голодування є найбільш частими провокуючими чинниками гострих проявів захворювання. Як правило, страждають представники чоловічої статі (5,5:1). Для неї характерні напади міалгії, що супроводжуються міоглобінурією, спровоковані тривалим фізичним навантаженням

Література

- 4.1 Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest.* 2003;83(11):1543-54. doi: 10.1097/01.lab.0000098428.51765.83
- 4.2 Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 [Updated 2019 Jan 3]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/>
- 4.3 Shelihan I, Rossignol E, Décarie JC, Bonnefont JP, Brivet M, Brunel-Guitton C, et al. Infantile onset carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: Cortical polymicrogyria, schizencephaly, and gray matter heterotopias in an adolescent with normal development. *JIMD Rep.* 2021;63(1):3-10. doi: 10.1002/jmd2.12243
- 4.4 Bocchini CA. Carnitine Palmitoyltransferase II; CPT2. 1995 [Updated 2017 Feb 6]. Available from: <https://www.omim.org/entry/600650>
- 4.5 Angelini C. Genetic neuromuscular disorders: A case-based approach. Springer International Publishing Switzerland; 2014. Chapter 64, Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency; p. 285-8. doi: 10.1007/978-3-319-07500-6_64

(особливо, після голодування), впливом холоду або стресу; можлива слабкість під час нападів; ознаки міопатії між нападами, зазвичай, відсутні. В окремих випадках ця форма може ускладнюватися нирковою недостатністю [2].

ЛІКУВАННЯ

Лікування проявів:

1. Дієтотерапія: часте регулярне харчування (не менше 8 разів/добу). Дієта з високим вмістом вуглеводів; енергетичний баланс раціону: 12–14% – білки, 58–68% – вуглеводи, 18–30% – жири. Включення в раціон середньоланцюгових тригліцеридів у вигляді олій.

2. Медикаментозна терапія: L-карнітин (для перетворення потенційно токсичних довголанцюгових ацил-КоА в ацилкарнітини) під контролем концентрації карнітину в крові; гліцин, вітаміни групи В – у дозах, відповідно до інструкцій щодо медичного застосування.

3. При метаболічному кризі – інтенсивна терапія, гемодіаліз або перитонеальний діаліз

4. Лікування FAOD передбачає забезпечення постійного постачання енергії під час катаболізму простими вуглеводами перорально або внутрішньовенно, якщо пацієнт не може підтримувати анаболізм при пероральному прийомі.

5. Запобігання гіпоглікемії зменшує ризик розвитку неврологічних уражень [2].

Профілактика первинних проявів: (1) інфузії глюкози при інтеркурентних інфекціях (для запобігання катаболічного стану); (2) часті прийоми їжі; (3) уникнення тривалого голодування та тривалих фізичних навантажень. Профілактика вторинних ускладнень: забезпечення адекватної гідратації під час нападу рабдоміолізу та міоглобінурії (для запобігання ниркової недостатності). Чинники, яких слід уникати: тривалі фізичні навантаження, голодування, лихоманка, переохолодження, хірургічні втручання; медикаментозні фактори: вальпроєва кислота, ібупрофен та діазепам у високих дозах, засоби загальної анестезії [2, 9].

Генетичне консультування: визначення рівнів ацилкарнітинів (C12-C18) в плазмі крові у членів родини; при виявленні відхилень – молекулярно-генетичне дослідження гену CPT2.

ПРОГНОЗ

При неонатальній формі раптова смерть може настати в перші дні життя. Маніфестація клінічних проявів пов'язана з тривалим голодуванням та наступними станами: лихоманка, інфекції, вакцинація, фізичні та емоційні перевантаження, що можуть призводити до раптового погіршення стану (розвиток метаболічного кризу), коми та смерті [2,4,5].

4.6 Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):77-85. doi: 10.1002/ajmg.c.30087

4.7 Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med [Internet].* 2021[cited 2023 Feb 12];10(21):4855. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4855> doi: 10.3390/jcm10214855

4.8 Fanin M, Anichini A, Cassandrini D, Fiorillo C, Scapolan S, Minetti C, et al. Allelic and phenotypic heterogeneity in 49 Italian patients with the muscle form of CPT-II deficiency. *Clin Genet.* 2012;82(3):232-9. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01786.x

4.9 Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol.* 2005;62(1):37-41. doi: 10.1001/archneur.62.1.37

5. ДЕФІЦИТ ГІДРОКСИ-АЦИЛ-КОА-ДЕГІДРОГЕНАЗИ ЖИРНИХ КИСЛОТ З ДОВГИМ ВУГЛЕЦЕВИМ ЛАНЦЮГОМ (LCHADD)

Назва

Дефіцит гідрокси-ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом/ Long-chain hydroxyl-acyl-CoA dehydrogenase deficiency. МКХ 10/11 E71.3 – Порушення обміну жирних кислот

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

Ізольований дефіцит гідрокси-ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом (LCHADD), (OMIM: # 609016) та повний дефіцит мітохондріального трифункціонального білка (MTPD), (OMIM: #609015), до складу якого входить LCHAD, є одними з найбільш поширених спадкових метаболічних розладів новонароджених. LCHADD та MTPD характеризуються важким перебігом та високим рівнем смертності протягом першого року життя [1, 2].

MTP – октамерний мультиферментний комплекс, який складається з 4 α - і 4 β -субодиниць, що кодується генами HADHA і HADHB, відповідно. Обидва гени розташовані в конфігурації голова до голови на хромосомі 2p23.3 і мають спільний промотор. MTP поєднує три ферменти: еноіл-КоА-гідратазу (LСЕН), 3-гідрокси-ацил-КоА-дегідрогеназу (LCHAD) та 3-кетואцил-КоА-тіолазу (LСКАТ), які каталізують три з чотирьох послідовних етапів β -окиснення довголанцюгових жирних кислот. При цьому, α -субодиниця проявляє LСЕН та LCHAD активність, β -субодиниця – LСКАТ. Дефіцит MTP характеризується зниженням активності усіх 3 ферментів. Оскільки найбільш поширеним дефектом MTP-комплексу є ізольований дефіцит LCHAD при збереженні активності гідратази та тіолази, це захворювання розглядається як окрема нозологія.

Дефіцит LCHAD призводить до блокування мітохондріального β -окиснення довголанцюгових жирних кислот та накопичення токсичних проміжних продуктів, що спричиняє гострі симптоми та довготермінові ускладнення. Клінічні симптоми проявляються епізодами метаболічної декомпенсації на тлі тривалого голодування та інших провокуючих факторів і вражають органи, які використовують довголанцюгові жирні кислоти в якості основного джерела енергії (серце та скелетні м'язи). Також відмічається енцефалопатія, гіпокетотична гіпоглікемія, лактоацидоз та порушення функції печінки. Крім того, накопичення довголанцюгових жирних кислот у матриксі мітохондрій, спричинене дефіцитом LCHAD, призводить до оксидативного стресу і порушення мітохондріальних функцій, що розглядається як патофізіологічний механізм формування хронічних та неврологічних симптомів хвороби.

Патологічні мутації гену HADHA обумовлюють розвиток LCHADD; хвороба має аутосомно-рецесивний тип успадкування. На даний час до бази ClinVar

(Національний інститут охорони здоров'я США, NIH) внесено 72 патогенні мутації гену HADHA, більшість з яких – це фреймшіфт (23), сплайс-сайт (13) та міссенс мутації (8), що призводять до втрати функціональності ферменту. На сьогоднішній день всі пацієнти з ізольованим дефіцитом LCHAD мають принаймні один алель з міссенс-мутацією c.1528G>C (p.Glu474Gln), яка впливає на каталітичний центр LCHAD α -субодиниці. Значна поширеність мутації c.1528G>C, яка виявляється приблизно у 90% LCHAD-дефіцитних алелей, дозволяє виконувати генетичний скринінг цього захворювання. Інші мутації в генах HADHA або HADHB часто призводять до загального дефіциту MTP [1, 2, 4].

ДІАГНОСТИКА ІІ ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48-72 год після народження у доношених, на 7-11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: ацилкарнітини (гідроксильні похідні): C12-OH, C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH, C14:1-OH, C16-OH/C16, C16:1-OH, C18:1-OH/C16, C18:2-OH, C18-OH/C16 (підвищення яких характерно для стадії декомпенсації).

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС \uparrow ацилкарнітинів – повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням гідроксильних похідних C12-OH, C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH, C14:1-OH, C16-OH / C16, C16:1-OH, C18:1-OH / C16, C18:2-OH, C18-OH/C16.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

При виявленні \uparrow C12-OH, \uparrow C14-OH, \uparrow C16-OH, \uparrow C18-OH, \uparrow C18:1-OH, \uparrow C14:1-OH, \uparrow C16-OH/C16, \uparrow C16:1-OH, \uparrow C18:1-OH/C16, \uparrow C18:2-OH, \uparrow C18-OH/C16 дослідження:

1) в сечі – \uparrow дикарбонових кислот (C6-C14).
Методика – GC/MS;

2) зниження активності 3-гідроксиацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з довгим ланцюгом в культурі фібробластів;

3) для підтвердження діагнозу та проведення медико-генетичного консультування – молекулярно-генетичне дослідження гену HADHA. [3, 5, 8, 12]

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз, лактоацидоз, \uparrow креатинфосфокінази, \uparrow загального білірубіну, \uparrow активності АЛТ та АСТ.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Дефіцит LCHAD може виявлятися під час скринінгу новонароджених до появи перших симптомів, до яких відносяться: порушення толерантності до харчування, блювання, млявість, гіпотонія, гепатомегалія, серцева недостатність, кардіоміопатія. При маніфестації LCHAD у ранньому дитячому віці, захворювання перебігає здебільшого у легкій формі, проте ознаки включають

прогресуючу пігментну ретинопатію та нейропатію. Пігментна ретинопатія починається з гіпопігментації та скупчення пігменту в жовтій плямі і поступово прогресує до повної атрофії заднього полюса ока. На пізніх стадіях у пацієнтів загрожуються нічний і кольоровий зір, а також прогресує короткозорість з подальшою втратою центрального зору. Периферична нейропатія зазвичай починається з втрати сухожильних рефлексів на нижніх кінцівках і труднощів при ходьбі на п'ятках. Згодом напруженість м'язів і ахілового сухожилля зменшує діапазон рухів. Подальше прогресування захворювання характеризується втратою відчуття вібрації в нижніх кінцівках, атрофією литок і порушеннями ходьби.

Неонатальну форму LCHAD слід диференціювати з іншими рідкісними формами кардіоміопатії, включаючи хворобу накопичення глікогену типу 2 (хвороба Помпе), та з порушеннями обміну жирних кислот (FAOD), такими, як дефіцит гідроксиацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом (VLCAD), дефіцит множинної ацил-КоА-дегідрогенази, дефіцит карнітин-ацилкарнітинтрансферази (CACTD), дефіцит пальмітоїлтрансферази типу II (CPT II, неонатальна форма), порушення захоплення карнітину (CUD). Наведені розлади будуть відрізнятися за результатами біохімічного тестування. Спільними в клінічній картині даних порушень є гіпокетотична гіпоглікемія з гепатомегалією. Важливі клінічні ознаки, які можуть допомогти відрізнити дефіцит LCHAD від інших порушень обміну жирних кислот, включають наявність кардіоміопатії та/або рабдоміолізу, що спостерігається при деяких, але не при усіх захворюваннях, різні метаболіти ацилкарнітину та профілі органічних кислот у сечі. Органічну ацидурию зазвичай можна діагностувати за вмістом органічних кислот у сечі та ацилкарнітиновим профілем плазми. Дефекти дихального ланцюга варіабельні за проявами. Біохімічно у хворих спостерігається лактоацидоз і кетонемія (часто парадоксально – підвищення кетонів після їжі). Діагностика вимагає проведення ДНК-аналізу мтДНК і ядерної ДНК, а в деяких випадках необхідна біопсія м'язів. При цих станах можна спостерігати кардіоміопатію; гіпоглікемія зазвичай не визначається, за винятком ураження печінки (синдроми з виснаженням мтДНК). Дефекти вуглеводного обміну можуть проявлятися гіпоглікемією, значним лактоацидозом, +/- кетозом і гепатомегалією. Профіль ацилкарнітину та профіль органічних кислот у сечі можуть допомогти диференціювати ці розлади від дефіциту LCHAD.

У вагітної жінки, яка виношує плід із LCHADD, існує ризик розвитку синдрому HELLP (гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів і низький рівень тромбоцитів). В таких випадках слід здійснювати перинатальний моніторинг та медико-генетичне консультування, оскільки ризик для кожної наступної вагітності становитиме 25% [6, 7, 9, 13].

ЛІКУВАННЯ

Лікування дефіциту LCHAD передбачає:

3) дієтотерапію:

- часте регулярне харчування, кратність якого відрізняється у різних вікових групах і зменшу-

ється з віком дитини. Перерви між годуваннями у новонародженого повинні тривати не більше трьох годин. У віці від 6 до 12 місяців немовлята можуть голодувати до 4 годин на день і 6-8 годин вночі. Діти старше 12 місяців можуть голодувати до 4 годин на день і 8-12 годин - вночі. Якщо немовля хворіє, особливо з лихоманкою, або перебуває в стані катаболізму через інші фізіологічні стреси, голодування слід обмежити трьома-чотирма годинами з частим моніторингом клінічних симптомів.

- грудне вигодовування слід припинити, оскільки грудне молоко містить довголанцюгові жирні кислоти, та розпочати спеціалізоване клінічне харчування молочними сумішами (наприклад, Lipistart®, Vitaflo (Nestlé Health Science), або Monogen®, Nutricia (Danone)).

- застосовувати суміші з низьким вмістом жирів і високим вмістом вуглеводів (енергетичний баланс раціону: 12–14% - білки, 58–68% - вуглеводи, 18–30% - жири).

- додавати в раціон масла середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ).

- для дітей старшого віку – складні вуглеводи у вигляді добавок з кукурудзяним крохмалем на ніч (під час тривалих епізодів голодування).

4) медикаментозну терапію:

- препарати карнітину (при концентрації вільного карнітину в плазмі менше 10 мкмоль/л.), оскільки надмірна кількість ацилкарнітину з довгим ланцюгом може викликати аритмію;

- тригептаноїн (в якості проміжної субстратної (анаплеротичної) терапії).

Профілактика метаболічної декомпенсації передбачає уникнення епізодів тривалого голодування та значних фізичних навантажень, що є тригерами розвитку метаболічного кризу. При метаболічному кризі – інтенсивна терапія, гемодіаліз або перитонеальний діаліз. Пацієнтам з метаболічною декомпенсацією протипоказане внутрішньовенне введення ліпідів та застосування пропофолу для загальної анестезії.

Лікування FAOD передбачає забезпечення постійного постачання енергії під час катаболізму простими вуглеводами (перорально або внутрішньовенно), якщо пацієнт не може підтримувати анаболізм при пероральному прийомі. Для тих, хто не переносить пероральне годування, слід негайно розпочати внутрішньовенне введення глюкози для підтримки нормального її рівня. Профілактика гіпоглікемії знижує ризик пов'язаних з нею неврологічних уражень. З метою контролю та моніторингу ускладнень необхідно забезпечити регулярний огляд офтальмолога та кардіолога [6-7, 10-11].

ПРОГНОЗ

Життєзагрозливими проявами LCHADD є раптова зупинка серця та синдром раптової смерті немовлят. Прогноз стану та рівня нервово-психічного розвитку пацієнтів залежить від важкості захворювання, ступеня ураження внутрішніх органів (серця та печінки) та ЦНС, термінів початку лікування та ефективності інтенсивної терапії при метаболічній декомпенсації. Метаболічний криз може провокуватися інфекційними захворюваннями, тривалими епізодами голодування, фізичним або емоційним перенавантаженням.

Література

- 5.1 Vernon HJ. Long-Chain 3-Hydroxyacyl-Coa Dehydrogenase Deficiency. 2004 [Updated 2021 Nov 11]. Available from: <https://www.omim.org/entry/609016>
- 5.2 Vernon HJ. Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency; MTPD . 2004 [Updated 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.omim.org/entry/609015>.
- 5.3 Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
- 5.4 ClinVar. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
- 5.5 Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 12];10(21):4855. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4855> doi: 10.3390/jcm10214855
- 5.6 Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 12];18(1):103. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-018-1069-z.pdf> doi: 10.1186/s12887-018-1069-z
- 5.7 Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and Clinical Management of Long-chain Fatty-acid Oxidation Disorders: A Review. *Endocrinol*. 2021;17(2):108-11. doi: 10.17925/EE.2021.17.2.108
- 5.8 Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2th ed. Springer; 2003. 309 p. doi: 10.1007/978-3-642-55878-8
- 5.9 Merritt JL 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):479-93. doi: 10.1007/s11154-020-09568-3
- 5.10 Rohr F. Nutrition Management of Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Bernstein L, Rohr F, Helm J, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Springer, Cham; 2015. pp. 271-82. doi: 10.1007/978-3-319-14621-8_24
- 5.11 Karall D, Brunner-Krainz M, Kogelnig K, Konstantopoulou V, Maier EM, Möslinger D, et al. Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015[cited 2023 Feb 28];10:21. Available from: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0236-7> doi: 10.1186/s13023-015-0236-7
- 5.12 Elizondo G, Matern D, Vockley J, Harding CO, Gillingham MB. Effects of fasting, feeding and exercise on plasma acylcarnitines among subjects with CPT2D, VLCADD and LCHADD/TFPD. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):90-97. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.09.001
- 5.13 Grünert SC, Eckenweiler M, Haas D, Lindner M, Tsiakas K, Santer R, et al. The spectrum of peripheral neuropathy in disorders of the mitochondrial trifunctional protein. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(4):893-902. doi: 10.1002/jimd.12372
-

6. ДЕФІЦИТ АЦИЛ-КОА ДЕГІДРОГЕНАЗ ЖИРНИХ КИСЛОТ З ДУЖЕ ДОВГИМ ВУГЛЕЦЕВИМ ЛАНЦЮГОМ (VLCAD)

НАЗВА

**Дефіцит Ацил-КоА дегідрогеназ
жирних кислот з дуже довгим вуглеце-
вим ланцюгом/ Very long-chain acyl-CoA
dehydrogenase deficiency
МКХ 10/11 E71.3 – Порушення обміну
жирних кислот**

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

Дефіцит Ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот (VLCADD) з дуже довгим вуглецевим ланцюгом – метаболічне захворювання із аутосомно-рецесивним типом успадкування і високим ризиком летальності. Вперше VLCADD було описано у 1993 році, наразі вважається одним з найпоширеніших розладів внутрішньомітохондріального β-окиснення жирних кислот.

VLCAD каталізує початковий етап розщеплення жирних кислот з довжиною ланцюга від 14 до 20 атомів вуглецю. Перехід на використання довголанцюгових жирних кислот в якості субстрату для отримання енергії є критичною точкою фізіологічної адаптації новонародженої дитини. Внутрішньоутробно енергозабезпечення плоду базується на трансплацентарному постачанні глюкози. Після народження жири материнського молока (близько 60% калорій) стають основним джерелом енергоутворення, особливо для серця та інших органів з високим рівнем споживання енергії (головний мозок, нирки та скелетні м'язи). Оскільки VLCAD ініціює цикл з 4 послідовних реакцій, знижена внаслідок генетичного дефекту активність цього ферменту пригнічує мітохондріальне β-окиснення довголанцюгових жирних кислот в цілому, що призводить до зниження продукції АТФ у клітинах організму. Внаслідок недостатнього енергозабезпечення міокарду погіршується підтримка серцевого викиду, що посилює гіпоксію тканин, особливо при тривалому голодуванні. Найважчі наслідки дефіциту VLCAD – розвиток ранньої дитячої кардіоміопатії, гепатомегалія, гіпотонія та періодичні епізоди гіпоглікемії.

Захворювання обумовлене численними мутаціями у гені ACADVL (OMIM: #609575), локалізованому на хромосомі 17 (локус 17p13.1). Ген ACADVL відносять до родини гомологічних генів, які кодують ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з прямим ланцюгом короткої (SCAD, C4-C6), середньої (MCAD, C6-C10), великої (LCAD, C10-C14) та дуже великої (VLCAD, C14-C20) довжини. Ці чотири гомологи мають 40%-ву ідентичність амінокислотної послідовності каталітичного домену та використовують флавінаденіндинуклеотид (FAD) в якості кофактору. VLCAD є унікальною серед ацил-КоА-дегідрогеназ за розміром, структурою та локалізацією у мітохондріях. SCAD, MCAD та LCAD – гомотетрамери, що складаються із субодиниць масою 43-45 кДа, VLCAD – димер із субодиниць масою 70 кДа, кожна з яких несе поліпептид масою 29 кДа, відсутній у трьох інших дегідрогеназ. Відмінністю VLCAD також є порівняно слабкий зв'язок із вну-

трішньою мембраною мітохондрій.

Ген ACADVL складається з 20 екзонів та характеризується значною генетичною гетерогенністю, що зумовлює клінічний поліморфізм VLCADD, пов'язаний із симптоматикою та віком манифестації хвороби, важкістю проявів та ступенем ураження певних органів і тканин (виділяють три основних фенотипи захворювання). Найважча форма дефіциту VLCAD супроводжується кардіоміопатією і печінковою недостатністю та часто завершується летально впродовж першого року життя. Для спадкового дефіциту VLCAD, обумовленого гомозиготними або складними гетерозиготними мутаціями гену ACADVL, встановлений кореляційний зв'язок між типом мутації та фенотипом хвороби. Перелік патогенних мутацій, внесених до Human Gene Mutation Database, перевищує 350 варіантів і розширюється по мірі отримання нових даних. [1, 3, 10].

Приблизно 80% патогенних варіантів пов'язані з відсутністю залишкової активності ферменту (нульові варіанти) внаслідок міссенс- та фрейм-шіфт-мутацій. До найбільш поширених патогенних варіантів гену ACADVL відносять р.Val1283Ala (rs113994167), який виявляється приблизно у 20% VLCADD-позитивних суб'єктів при виконанні розширеного неонатального скринінгу. Цей варіант зустрічається в загальній популяції із частотою 0,1% та внесений до бази ClinVar (Національний інститут охорони здоров'я США, NIH)[3].

ДІАГНОСТИКА

II ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48-72 год після народження у доношених, на 7-11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: ↑ацилкарнітини C14:1, C14:2, C14, C16, C14:2 / C14, C14:1/C16i, C14:2/C16i, C14:1/C16, ↓Co (характерно для стадії декомпенсації).

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС ↑ацилкарнітинів, повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням ацилкарнітинів C14:1, C14:2, C14, C16, C14:2 / C14, C14:1 / C16i, C14:2 / C16i, C14:1 / C16, та вільного карнітину (C0) [3-4, 6, 10]

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

При виявленні ↑C14:1, ↑C14:2, ↑C14, ↑C16, ↑C14:2 / C14, ↑C14:1 / C16i, C14:2/C16i, C14:1/C16↑, ↓Co дослідження:

1) в сечі – ↑C6-C14 дикарбонових кислот. Методика – GC/MS;

2) активність VLCAD у лейкоцитах;

2) для підтвердження діагнозу та проведення медико-генетичного консультування – молекулярно-генетичне дослідження гену ACADVL.

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, ↑креатинфосфокінази, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз, ↑загального білірубину, ↑міоглобіну, ↑активності АЛТ та АСТ.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Виділяють 3 форми захворювання:

- важка неонатальна форма VLCADD;
- помірно важка форма VLCADD, що проявляється у дітей від раннього неонатального періоду до періоду раннього дитинства;
- міопатична форма VLCADD з пізнім початком, що проявляється у дітей старшого віку.

Неонатальна форма захворювання характеризується погіршенням загального стану дитини протягом перших місяців життя. Характерними ознаками є млявість або підвищена збудливість, відмова від їжі, ацетонемічне блювання, розвиток печінкової або ниркової недостатності, м'язової слабкості, серцевих аритмій і кардіоміопатії. Також повідомляється про перикардіальний випіт.

Гостра метаболічна декомпенсація у дітей з дефіцитом ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом – стан, який є критичним та загрожує життю дитини, проявляється у вигляді гострої енцефалопатії (млявість, сонливість, летаргія, кома) та нападів блювоти.

Помірно важка форма зазвичай проявляється гіпокетотичною гіпоглікемією та гепатомегалією. Можуть спостерігатися тоніко-клонічні судоми та приєднуватись ознаки серцевої та ниркової недостатності.

Міопатична форма захворювання проявляється ізольованим ураженням скелетних м'язів, непереносимістю фізичних навантажень, міалгією, рабдоміолізом та міоглобінурією, які зазвичай викликані інтеркурентними інфекційними захворюваннями, голодуванням, фізичним або емоційним перевантаженням. Перший епізод рабдоміолізу часто проявляється із підвищенням креатинкінази (СК). [7, 11-12]

ЛІКУВАННЯ

Стратегії лікування VLCAD включають запобігання епізодам катаболізму шляхом забезпечення достатньої кількості енергії, уникнення надмірного голодування та зміни жирового складу дієти.

Дієтотерапія зазвичай включає обмеження споживання довголанцюгових жирних кислот (LCF) із доповненням тригліцеридами середнього ланцюга (MCT). Мета дієтотерапії полягає в мінімізації вироблення токсичних метаболітів жирних кислот і забезпеченні джерела енергії, як

правило, це MCT, щоб обійти ферментний блок у β -окисненні, таким чином запобігаючи залежності дитини від запасів глюкози та вироблення кетонів, як альтернативного джерела енергії.

При безсимптомному перебігу захворювання або легкій формі VLCAD, дозволяється годування груддю при достатній кількості грудного молока та дотриманні рекомендацій щодо уникнення епізодів голодування.

При помірній формі VLCAD рекомендовано доповнення материнського молока спеціалізованою сумішшю з низьким вмістом LCF і високим MCT.

При важкій формі VLCAD або метаболічній декомпенсації основним джерелом харчування повинна виступати спеціалізована суміш з низьким вмістом LCF і високим рівнем MCT. [8, 9]

В якості MCT впроваджується використання Тригептаноїну* (дослідження ефективності ще проводяться).

Медикаментозне лікування під час метаболічного кризу:

- корекція гіпоглікемічного стану – в/в введення розчину глюкози відповідної концентрації;
- забезпечення адекватної гідратації під час нападу рабдоміолізу і міоглобінурії для уникнення розвитку ниркової недостатності;
- при гіперамоніємії - активатори зв'язування і виведення азотистих сполук – бензоат натрію;
- препарати карнітину (10-25 мг/кг/добу) при концентрації вільного карнітину в плазмі менше 10 мкмоль/л;

При кризовому стані слід уникати внутрішньовенного введення ліпідів, при цьому впродовж 7 днів необхідно додати незамінні жирні кислоти для пацієнтів на парентеральному харчуванні [11].

ПРОГНОЗ

Прогноз стану та рівня фізичного розвитку пацієнтів залежить від важкості захворювання, ступеня ураження внутрішніх органів (серце та печінка), термінів початку лікування та ефективності інтенсивної терапії при метаболічній декомпенсації. Рання маніфестація захворювання зазвичай має більш важкий перебіг та менш сприятливий прогноз [12].

Література

- Hamosh A. Acyl-Coa Dehydrogenase, Very Long-Chain; ACADVL. 2005 [Updated 2016 Dec 8]. Available from: <https://www.omim.org/entry/609575>
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
- ClinVar. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
- Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 12];10(21):4855. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4855> doi: 10.3390/jcm10214855
- Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 12];18(1):103. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-018-1069-z.pdf> doi: 10.1186/s12887-018-1069-z
- Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2th ed. Springer; 2003. 309 p. doi: 10.1007/978-3-642-55878-8
- Merritt JL 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):479-93. doi: 10.1007/s1154-020-09568-3
- Rohr F. Nutrition Management of Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Bernstein L, Rohr F, Helm J, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Springer, Cham; 2015. pp. 271-82. doi:

10.1007/978-3-319-14621-8_24

6.9 Rohr F, Calcar SV. Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (VLCADD). Genetic Metabolic Dietitians International: Nutrition Guidelines. 2008. Available from: <https://www.gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/VLCAD>

6.10 Miller MJ, Burrage LC, Gibson JB, Strenk ME, Lose EJ, Bick DP, et al. Recurrent ACADVL molecular findings in individuals with a positive newborn screen for very long chain acyl-coA dehydrogenase (VLCAD) deficiency in the United States. *Mol Genet Metab.* 2015;116(3):139-45. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.08.011

6.11 Pervaiz MA, Kendal F, Hegde M, Singh RH. MCT oil-based diet reverses hypertrophic cardiomyopathy in a patient with very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency. *Indian J Hum Genet.* 2011;17(1):29-32. doi: 10.4103/0971-6866.82190

6.12 Merritt JL 2nd, Vedal S, Abdenur JE, Au SM, Barshop BA, Feuchtbaum L, et al. Infants suspected to have very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014;111(4):484-92. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.01.009

7. ДЕФІЦИТ АЦИЛ-КОА ДЕГІДРОГЕНАЗ ЖИРНИХ КИСЛОТ З СЕРЕДНЬОЮ ДОВЖИНОЮ ВУГЛЕЦЕВОГО ЛАНЦЮГА (МСАД)

НАЗВА

Дефіцит Ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга /Acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain/ Medium-chain acyl-coa dehydrogenase; МСАДН; АСАДМ
МКХ 10/11 E71.3 – Порушення обміну жирних кислот

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

МСАД(ОМІМ:#201450)– генетичне аутосомно-рецесивне спадкове захворювання із високим ризиком летальності. Обумовлене мутацією гену АСАДМ, що локалізується на хромосомі 1 локус р31. Ген кодує фермент ацил-КоА дегідрогеназу жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга (МСАД), який є одним із ферментів, що беруть участь у мітохондріальному β-окисненні жирних кислот. Фермент є гомотетрамером з молекулярною масою близько 45 кДа, містить 12 екзонів, бере участь в мітохондріальному β-окисненні жирних кислот, вуглецевий ланцюг яких містить 6-10 атомів [1].

МСАД є однією з ацил-КоА-дегідрогеназ, які каталізують першу стадію мітохондріального бета-окиснення жирних кислот, аеробного процесу, що розщеплює жирні кислоти до ацетил-КоА і дозволяє виробляти енергію з жирів. Перша стадія полягає у видаленні одного водню з С-2 і С-3 тіоефіру ацил-КоА з прямим ланцюгом, що призводить до утворення транс-2-еноіл-КоА. Дефіцит ферменту призводить до блокування (чи різкого зниження активності) мітохондріального β-окиснення, погіршується постачання енергії периферичних тканин та збільшується залежність від глюкози з високим ризиком розвитку гіпокетотичної гіпоглікемії та накопичення токсичних метаболітів (такі як С8 (октаноат) тощо), які пошкоджують тканини головного мозку, серця, печінки, викликають пригнічення ряду ферментів, зокрема циклу сечовини і глюконеогенезу, наслідком чого є розвиток метаболічного ацидозу, гіперамоніємії та гіпоглікемії. Дефіцит МСАД є відомою причиною синдрому раптової дитячої смерті [2-3].

ДІАГНОСТИКА

II ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48-72 год після народження у доношених, на 7-11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: ацилкарнітини С6,С8:1, С8,С8 / С2,С8 / С5, С8/ С10, С10, С10:1 (характерно для стадії декомпенсації).

Методика– MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС ↑ ацилкарнітинів, повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням С6,С8:1, С8,С8 / С2 ,С8 / С5, С8/ С10, С10, С10:1.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

Привиявленні ↑С6,↑С8:1, ↑С8,↑С8/С2,↑С8/С5, ↑С8/С10,↑С10, ↑С10:1 дослідження:

1) в сечі – ↑рівень С6-С10 дикарбонових кислот, суберилгліцин, гексаноїлгліцин. Методика GC/MS;

2) активність АСАДМ у лейкоцитах;

3) для підтвердження діагнозу та проведення медико-генетичного консультування – молекулярно-генетичне дослідження гену АСАДМ, який кодує асул-СоА дегідрогеназу жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга.

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз, ↑креатинфосфокінази, ↑загального білірубину, ↑АЛТ, ↑АСТ.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Виділяють наступні клінічні форми хвороби:

- системна з ураженням серця і печінки
- печінкова форма
- міопатична форма.

За термінами появи перших ознак захворювання виділяють:

- неонатальну форму
- дитячу з маніфестацією впродовж перших двох років життя (близько 40% хворих)
- пізню [4-5].

Найчастіше захворювання дебютує погіршенням загального стану дитини з проявами енцефалопатії, яка часто ускладнюється гіпокетотичною гіпоглікемією та супроводжується середньоланцюговою дикарбоною ацидуриєю. У деяких пацієнтів відмічається сонливість, що може перейти у порушення свідомості, глибоку кому і раптову смерть. Вважається, що в неонатальному періоді недостатнє споживання калорій через труднощі з грудним вигодовуванням відіграє провідну роль у запуску метаболічного кризу[5-6].

У дітей після 1 року життя відмічається затримка психомоторного розвитку, розумова відсталість, судомний синдром, порушення функції нирок, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, зорового апарату, непереносимість фізичних навантажень. Гостра метаболічна декомпенсація призводить до критичних станів, що загрожують життю хворих, проявляється у вигляді гострої енцефалопатії (млявість, сонливість, летаргія, кома), нападів блювання та Рейс-подібних проявів. На додаток до енцефалопатії та гіпоглікемії у підлітків і дорослих реєструють рабдоміоліз і тяжкий кардіальний фенотип із зупинкою серця та аритмією [4,6-7].

Криз зазвичай провокується інфекційними захворюваннями, голодуванням, фізичним або емоційним перевантаженням.

ЛІКУВАННЯ

Запобігання гіпоглікемії зменшує ризик розвитку неврологічних уражень, тому основою лікування МСАД є довічна відмова від голодування [8].

Пацієнти не потребують будь-якого обмеження жирів у повсякденному раціоні, а грудне вигодовування має бути дозволене допоки є достатня кількість грудного молока.

Пацієнти можуть переносити певні години голодування. Максимально безпечний час харчової перерви в стадії компенсації становить до 8 годин у дітей віком від 6 до 12 місяців, до 10 години

- протягом другого року життя і до 12 години - після 2-річного віку. Після 1 року рекомендована дотація 2 г/кг сирого кукурудзяного крохмалю в якості джерела складних вуглеводів перед сном, що забезпечує повільне вивільнення глюкози та достатній рівень глікемії впродовж ночі [9-10].

У деяких пацієнтів рівень карнітину в крові може бути нижчим за норму, тому рекомендовано вимірювати його рівень кожні 6 місяців і додавати карнітин (50-100 мг/кг/день) за потреби [11-12].

Під час гострої декомпенсації слід негайно розпочати введення глюкози (болусно 2 мл/кг 25% декстрози) для корекції гіпоглікемії з наступним внутрішньовенним введенням глюкози у вигляді 10% розчину декстрози із забезпеченням швидкості інфузії 10-12 мг/кг/хв. Важливо проводити моніторинг рівня глікемії для адаптації індивідуальних потреб пацієнта. За наявності показань слід використовувати більш високу концентрацію дек-

стрози через доступ центральної лінії. У випадку розвитку супутніх гострих захворювань (гострий гастроентерит і блювання, інфекційні захворювання та ін.) внутрішньовенне введення рідини з 10% розчином декстрози слід починати якомога раніше, до виникнення гіпоглікемії. При наростанні рівня аміаку призначають скавенжери. Пацієнтам з MCAD протипоказано введення ліпідних розчинів при потребі парентерального харчування [4,8,12].

ПРОГНОЗ

Прогноз стану та рівня психічного розвитку пацієнтів залежить від важкості захворювання, ступеня ураження внутрішніх органів (серце та печінка) та ЦНС, термінів початку лікування та ефективності інтенсивної терапії при метаболічній декомпенсації. Неонатальна маніфестація захворювання, зазвичай, має більш тяжкий перебіг та менш сприятливий прогноз.

Література

- 7.1 Vernon HJ. Acyl-Coa Dehydrogenase, Medium-Chain, Deficiency Of; ACADM. 1986 [Updated 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.omim.org/entry/201450>
- 7.2 Rocha H, Castiņeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, et al. Birth Prevalence of Fatty Acid β -Oxidation Disorders in Iberia. *JIMD Rep.* 2014;16:89-94. doi: 10.1007/8904_2014_324
- 7.3 Matern D, Rinaldo P. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 [Updated 2015 Mar 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
- 7.4 Merritt JL 2nd, Chang IJ. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 Apr 20 [Updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
- 7.5 Ahrens-Nicklas RC, Pyle LC, Ficicioglu C. Morbidity and mortality among exclusively breastfed neonates with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Genet Med.* 2016;18(12):1315-9. doi: 10.1038/gim.2016.49
- 7.6 Mayell SJ, Edwards L, Reynolds FE, Chakrapani AB. Late presentation of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2007[cited 2023 Feb 12];30(1):104. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-006-0488-4> doi: 10.1007/s10545-006-0488-4
- 7.7 Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, van den Berg MP, Sauer PJ, et al. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr.* 2006;148(5):665-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.028
- 7.8 Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute Illness Protocol for Fatty Acid Oxidation and Carnitine Disorders. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33(4):296-301. doi: 10.1097/PEC.0000000000001093
- 7.9 New England consortium of metabolic programs. Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MCADD). Available from: <https://www.newenglandconsortium.org/mcadd>
- 7.10 Frazier DM. Medium Chain Acyl Coa Dehydrogenase Deficiency (MCADD). 2008. Available from: <https://gmdi.org/RESOURCES/NUTRITION-GUIDELINES/MCAD>
- 7.11 Huidekoper HH, Schneider J, Westphal T, Vaz FM, Duran M, Wijburg FA. Prolonged moderate-intensity exercise without and with L-carnitine supplementation in patients with MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(5):631-6. doi: 10.1007/s10545-006-0355-3
- 7.12 Madsen KL, Preisler N, Orngreen MC, Andersen SP, Olesen JH, Lund AM, et al. Patients with medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency have impaired oxidation of fat during exercise but no effect of L-carnitine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1667-75. doi: 10.1210/jc.2012-3791
- 7.13 Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(4):488-502. doi: 10.1023/a:1005556207210

8. МНОЖИННА НЕДОСТАТНІСТЬ АЦИЛ-КОА ДЕГІДРОГЕНАЗ (MADD)**НАЗВА****Множинна недостатність Ацил-КоА дегідрогеназ /****Глутарова ацидемія II типу****Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency /****Glutaric acidemia type II****МКХ 10/11 E71.3 –Порушення обміну жирних кислот.****ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ**

Окиснення жирних кислот (ЖК) в мітохондріях – багатостадійний процес їх ензиматичної деградації з перенесенням атомів водню від субстратів до кисню з утворенням води та вивільненням енергії. Окрім ферментів та транспортерів ЖК, цей процес забезпечується системою транспорту електронів. Перший етап мітохондріального окиснення ЖК опосередковується флавін-залежними ацил-КоА-дегідрогеназами, специфічними до субстратів з певною довжиною вуглецевого ланцюга, коферментом яких є флавінаденіндинуклеотид (ФАД, похідна вітаміну В2). ФАД має високу спорідненість до білкової частини і не відщеплюється від ферменту після завершення реакції. Відновлена форма ФАДН2 лишається приєднаною до флавін-залежної ацил-КоА-дегідрогенази, що інгібує фермент. Відновлення активності ферменту потребує передачі пари електронів з ФАДН2 у електронно-транспортний ланцюг мітохондрій з окисненням ФАДН2 до ФАД. Цей процес забезпечується двома білками: мобільним електрон-транспортним флавопротеїном (ETF), що приймає електрони від ФАДН2, та мембрано-асоційованою флавопротеїн-убіхінон-оксидоредуктазою (ETFQO), яка опосередковує окисне дегідровання ФАДН2 і передачу електронів до наступного елемента електронно-транспортного ланцюга мітохондрій – коферменту Q10 [1-3].

Комплекс ETF/ETFQO – єдиний шлях передачі електронів від дев'яти мітохондріальних ФАД-залежних ацил-КоА-дегідрогеназ та двох N-метилдегідрогеназ. Спадковий дефіцит ETFQO або ETF призводить до інгібування групи цих ферментів та спричиняє множинну недостатність ацил-КоА-дегідрогеназ (MADD). MADD (OMIM: # 231680) – генетичне захворювання із аутосомно-рецесивним типом успадкування та високим ризиком летальності. Патогенні мутації генів ETFA, ETFB та ETFDH, які кодують три білкові компоненти комплексу ETF/ETFQO спричиняють порушення не лише окиснення жирних кислот, а також метаболізму ряду амінокислот (валін, лейцин, ізолейцин, тирозин, лізин) та глутарової кислоти внаслідок інгібування ФАД-залежної глутарил-КоА-дегідрогенази. З цієї причини MADD також називають глутаровою ацидемією типу II [4].

Ген ETFDH (локус 4q32.1) складається з 13 екзонів та кодує мономерний фермент ETFQO масою 64 кДа, що містить ФАД та локалізується на внутрішній мембрані мітохондрії. Гени ETFA (локус 15q24.2-q24.3) та ETFB (локус 19q13.41) складаються з 12 та 6 екзонів, та кодують альфа- і бета- субодини-

ці масою 30 кДа та 28 кДа, відповідно. Гетеродимер з альфа- і бета- субодиниць є мобільним ферментом, що локалізується у матриксі мітохондрії [5].

Характер та важкість клінічних проявів MADD корелює з мутаціями трьох позначених генів, що кодують відповідні компоненти ETF/ETFQO комплексу. Виділяють три фенотипи хвороби: (I) неонатальний початок з вродженими аномаліями, (II) неонатальний початок без вроджених аномалій та (III) пізній початок із прогресуючою м'язовою слабкістю та епізодами рабдоміолізу. Типи I та II зазвичай виникають внаслідок мутацій генів ETFA та ETFB і зустрічаються приблизно у 7% хворих, тип III, пов'язаний із мутаціями гену ETFDH і є більш поширеним (93% хворих) [3].

На теперішній час до міжнародної бази даних ClinVar (version 22-02-28) внесено 12 патогенних мутацій в гені ETFA, 2 патогенні мутації в гені ETFB та 60 патогенних мутації в гені ETFDH, для яких доведений зв'язок із MADD. Найбільш поширеним патогенним варіантом гену ETFA, асоційованим із MADD типу I, є міссенс варіант с.797C>T (p.Thr266Met, rs119458970); найбільш поширені патогенні міссенс варіанти гену ETFDH, що асоційовані із MADD типу III: с.250G>A (p.Ala84Thr, rs121964954), с.770A>G (p.Tyr257Cys, rs780015493) та с.1227A>C (p.Leu409Phe) [3].

З огляду на значно більшу популяційну поширеність мутацій в гені ETFDH, уточнюючі молекулярно-генетичні дослідження при підозрі MADD, слід розпочинати саме з цього гена. Клінічні та біохімічні ознаки подібні до MADD проявляються при рибофлавін-чутливому транзиторному неонатальному дефіциті множинних ацил-КоА-дегідрогеназ, диференційна діагностика якого базується на аналізі мутацій генів, що кодують трансмембранні транспортери рибофлавіну та ФАД-синтазу [6].

ДІАГНОСТИКА**I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)**

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48-72 год. після народження у доношених, на 7-11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: ацилкарнітини: C4, C5, C6, C8, C10, C12, C5/C3, C4/C3, C4/C2, C5/C2, C5DC, вільний карнітин (C0).

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”)

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС ↑ацилкарнітинів та ↓вільного карнітину – повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням: C4, C5, C6, C8, C10, C12, C5/C3, C4/C3, C4/C2, C5/C2, C5DC, C0 (вільний карнітин).

Методика - MS/MS (“Pharmbiotest”)

При виявленні ↑C4, ↑C5, ↑C6, ↑C8, ↑C10, ↑C12, ↑C5/C3, ↑C4/C3, ↑C4/C2, ↑C5/C2, ↑C5DC та ↓C0 - дослідження:

1) в сечі – ↑вмісту органічних кислот (етилмалонова, глутарова, 2-гідроксиглутарова, адипінова та сібацінова кислоти). Методика- GC/MS;

- амінокислот (↑вмісту ізовалерилу, ізобутилгліцину, 2-метил-бутирил-гліцину та саркозину);

2) активність ацилкарнітинів у фібробластах;

3) для підтвердження діагнозу та проведення

медико-генетичного консультування рекомендується молекулярно-генетичне дослідження генів: ETFA, ETFB та ETFDH.

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз, ↑креатинфосфокінази, ↑загального білірубину, ↑АЛТ, ↑АСТ.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Гетерогенні клінічні особливості пацієнтів з MADD поділяють на 3 класи: неонатальна форма з уродженими аномаліями (тип I), неонатальна форма без уроджених аномалій (тип II) та форма з пізнім початком (тип III). Неонатальні форми, як правило, фатальні та характеризуються вираженою некетотичною гіпоглікемією та гіперамоніємією, метаболічним ацидозом, мультисистемним ураженням та екскрецією великих кількостей метаболітів, отриманих із жирних кислот та амінокислот [7].

Симптоми і вік при появі MADD з пізнім початком сильно варіюють і характеризуються епізодами летаргії, блювання, гіпоглікемії, метаболічного ацидозу і гепатомегалії, яким часто передують метаболічний стрес. Спостерігаються також біль у м'язах, м'язова гіпотонія та міопатія [7-8].

1. Неонатальна форма з вродженими аномаліями.

Прояви захворювання від народження. Діагностуються краніоцефальні дизморфії (високе чоло, гіпертелоризм, гіпоплазія обличчя по середній лінії, низька посадка вухних раковин). Характерні вроджені вади: м'язові дефекти передньої черевної стінки, гіпоспадія; метаболічний ацидоз та важка гіпоглікемія. В перші 24 години від народження м'язова гіпотонія, гепато- та нефромегалія, гостра енцефалопатія (млявість, сонливість, летаргія, кома) [7].

2. Неонатальна форма без вроджених аномалій.

Перші прояви захворювання в неонатальному періоді. Характерні метаболічний ацидоз, важка гіпоглікемія, м'язова гіпотонія, гепато- та нефромегалія (іноді нирковий полікістоз), характерний запах "спітнілих ніг". У більшості випадків розвиток печінкової недостатності.

На першому році життя розвивається респіраторний дистрес-синдром або Рейє-подібний синдром. Перебіг захворювання характеризується нападами блювоти, відмови від їжі, м'язової гіпотонії, тахіпноє, летаргії, коми на фоні некетотичної гіпоглікемії та метаболічного ацидозу.

3. Форма з пізнім початком:

Перші клінічні прояви можливі у неонатальному періоді, у 5-6 років або у дорослому віці. Має хвилеподібний перебіг з нападами блювоти, гіпоглікемії, розвитком метаболічного ацидозу, гепатомегалії та міопатичного синдрому, який супроводжується м'язовими болями та прогресуючою м'язовою слабкістю при фізичному навантаженні [1,7-9].

Література

- 8.1 Watmough NJ, Frerman FE. The electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductases. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797(12):1910-6. doi: 10.1016/j.bbabi.2010.10.007
- 8.2 Schiff M, Froissart R, Olsen RK, Acquaviva C, Vianey-Saban C. Electron transfer flavoprotein deficiency: functional and molecular aspects. *Mol Genet Metab*. 2006;88(2):153-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.01.009
- 8.3 Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2020. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558236/>
- 8.4 Goodman SI, Binard RJ, Woontner MR, Frerman FE. Glutaric acidemia type II: gene structure and mutations of the electron transfer flavoprotein:ubiquinone oxidoreductase (ETF:QO) gene. *Mol Genet Metab*.

ЛІКУВАННЯ

Рекомендовано дотримання довічного дієтичного лікування з високим вмістом вуглеводів (70%), низьким вмістом жирів та білків (за можливості, <20%), частий прийом їжі, уникнення епізодів голодування та надмірного фізичного навантаження. Запобігання гіпоглікемії скорочує ризик неврологічного пошкодження [9].

Для стабілізації комплексу ETF/ETFDH усім пацієнтам рекомендовано високі дози рибофлавіну (100-300 мг/день), який є попередником флавінаденіндинуклеотиду, який є кофактором для ETF, ETFDH і деяких мітохондріальних ферментів, таких як ацил-CoA-дегідрогенази [10].

Через втрату кон'югатів карнітину із сечею, пацієнти з GA-II схильні до дефіциту карнітину, що може вимагати пероральної дотації (L-карнітин 50-100 мг/кг/день).

У пацієнтів з аутосомно-рецесивними мутаціями у ETFDH спостерігався вторинний дефіцит коензиму (CoQ10) та знижена активність комплексів дихального ланцюга у біоптатах скелетних м'язів. Лікування CoQ10 може компенсувати підвищений окислювальний мітохондріальний стрес у фібробластах у пацієнтів з GA-II, чутливих до рибофлавіну, що швидше за все, викликано невірною згорнутими варіантами білків ETF-QO зі зниженням зв'язуванням CoQ10. Рекомендовано додати CoQ10 (60-240 мг/день) на пізніх стадіях GA-II, особливо, при затяжному перебігу [11].

При метаболічному кризі: інтенсивна терапія, гемодіаліз, забезпечення адекватної гідратації під час нападу рабдоміолізу і міоглобінурії для профілактики ниркової недостатності. Лікування слід розпочинати з внутрішньовенного введення високих доз глюкози (8-12 мг/кг/хв) для підтримки рівня глюкози у крові >100 мг/дл. Крім того, у випадку гіперглікемії, необхідно ввести інсулін, а при тяжкому метаболічному ацидозі - бікарбонат натрію (pH <7,10 або бікарбонат <10 мЕкв/л). Гемодіаліз або гемофільтрація можуть бути розглянуті для лікування тяжкої гіперамоніємії, а внутрішньовенне лікування карнітином у дозі 50-100 мг/кг/день має бути розпочато, якщо діагностовано тяжкий дефіцит карнітину. Слід уникати внутрішньовенного введення ліпідів під час гострого метаболічного кризу та при потребі парентерального харчування [2,9].

ПРОГНОЗ

Прогноз стану пацієнтів залежить від важкості захворювання, ступеня ураження внутрішніх органів (серце та печінка) та ЦНС, терміну початку лікування та ефективності інтенсивної терапії при метаболічній декомпенсації. Неонатальні форми захворювання мають високий відсоток летальності.

2002;77(1-2):86-90. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00138-5

8.5 Nyhan WL, Barshop BA, Al-aqueel AI. Multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency/glutaric aciduria type II/ethylmalonic-adipic aciduria. In: Nyhan WL, Barshop BA, Al-aqueel AI, editors. Atlas of Inherited Metabolic Disease. 3 ed. London: Hodder Arnold; 2012. pp. 316-24.

8.6 Olsen RKJ, Koňářková E, Giancaspero TA, Mosegaard S, Boczonadi V, Mataković L, et al. Riboflavin-Responsive and -Non-responsive Mutations in FAD Synthase Cause Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase and Combined Respiratory-Chain Deficiency. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1130-45. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.04.006

8.7 Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2014[cited 2023 Feb 28];9:117. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0117-5> doi: 10.1186/s13023-014-0117-5

8.8 Li Q, Yang C, Feng L, Zhao Y, Su Y, Liu H, et al. Glutaric Acidemia, Pathogenesis and Nutritional Therapy. *Front. Nutr* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 28];8:704984 Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.704984/full> doi: 10.3389/fnut.2021.704984

8.9 Mooy PD, Przyrembel H, Giesberts MA, Scholte HR, Blom W, van Gelderen HH. Glutaric aciduria type II: treatment with riboflavine, carnitine and insulin. *Eur J Pediatr.* 1984;143(2):92-5. doi: 10.1007/BF00445792

8.10 Bentinger M, Tekle M, Dallner G. Coenzyme Q - biosynthesis and functions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):74-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.147

8.11 Gempel K, Topaloglu H, Talim B, Schneiderat P, Schoser BG, Hans VH, et al. The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain.* 2007;130(8):2037-44. doi: 10.1093/brain/awm054

UPDATED CLINICAL PROTOCOLS OF INHERITED FATTY ACID OXIDATION DISORDERS IN NEWBORNS: CONSOLIDATED DATA FROM THE INTERNATIONAL CLINICAL GUIDELINES

T. Znamenska¹, O. Vorobiova¹, I. Kuznietsov², I. Lastivka³, T. Holota⁴, A. Kremezna⁴, V. Kryvosheieva⁴, M. Obod², I. Samoilenko⁴, V. Davydiuk⁵, Yu. Marushko⁶, V. Pokhylko⁷, L. Kirillova¹, L. Nikulina¹, V. Shveykina¹, O. Miroshnikov¹, O. Yuzva¹, E. Zbrozhik¹, K. Holiuk⁸

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine"¹ (Kyiv, Ukraine),
Clinical Diagnostic Center "Pharmbiotest"² (Kyiv, Ukraine)²
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)³
Donetsk National Medical University (Kropyvnytskyi, Ukraine)⁴
Shepetivka center of primary health care (Shepetivka, Ukraine)⁵
Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)⁶
Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)⁷
Medical Institute of Sumy State University (Sumy, Ukraine)⁸

Summary

Fatty acid oxidation disorders (FAODs) are a group of inherited metabolic diseases (IMDs) caused by impairments in mitochondrial β -oxidation of fatty acids (FA) due to defects in genes encoding enzymes, transporters, membrane channels, and receptors that mediate this process. A common characteristic of this group of IMDs is an energy deficit associated with suppression of energy metabolism in mitochondria due to a decrease in the production of ketone bodies and the substrate of the tricarboxylic acid cycle – acetyl-coenzyme A. Since energy deficiency is a common pathogenetic factor of the entire group of FAODs, the manifestation of these inherited diseases is similar, and only certain nosologies have specific differences in the clinical picture, accordingly, these disorders require similar treatment. Initial manifestations of FAODs in neonatal and early childhood most often include cardiomyopathy, liver dysfunction, and hypoketotic hypoglycemia. For newborns with FAOD, the main danger is rapidly progressing crisis states of metabolic decompensation with severe, often fatal consequences. In adolescence, in addition to the above severe symptoms, episodes of rhabdomyolysis may also occur.

Since long intervals between meals are one of the main factors provoking episodes of metabolic decompensation in patients with FAODs, the key tool for their prevention is the avoidance of prolonged fasting. In cases of the development of metabolic crisis states, symptomatic treatment is used with the introduction of carnitine according to indications. The special role of carnitine is its involvement in the transport of long-chain fatty acids through the mitochondrial membrane. Treatment of FAODs caused by a deficiency of enzymes whose substrates are long-chain fatty acids involves the use of a low-fat diet and the addition of medium-chain triglycerides and docosahexaenoic acid to the diet. Success in treating IMDs as such and FAODs, particularly, is directly related to early detection of the disease and treatment beginning since the destructive effect of toxic metabolites on internal organs and the brain increases according to the duration of exposure, leading to their progressive damage and delay in physical and mental development.

An effective tool for the early detection of newborns with IMDs is the extended neonatal screening program, the implementation of which, according to the WHO, has become the greatest achievement of the health care systems of the developed countries of the world in reducing the levels of child mortality and disability in the first 10 years of the 21st century. In 2019, the program of extended newborn screening of IMDs was started in Ukraine at the initiative 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", "Association of Neonatologists of Ukraine" and "CDC Pharmbiotest" (Baby Screen, <https://baby-screen.com.ua>).

One of the main reasons that limit the general use of this diagnostic procedure is doctors' lack of awareness and attention regarding IMDs, the causes of these serious diseases, diagnostic search algorithms, approaches to treatment, and patient follow-up. There is an urgent need for concise medical information that includes: a brief description of the individual genetic defect; characteristics of biochemical disorders and a list of marker substances that accumulate in the blood and urine of a newborn with IMDs; procedures of primary and clarifying laboratory studies; clinical manifestations of the disease; treatment strategy and prognosis. At the discretion of the Baby Screen team, this information is provided in the form of concise protocols.

In this publication, we present eight Clinical Protocols, which were prepared by a team of specialists in metabolic pediatrics, medical genetics, and laboratory analytics, who were trained in the leading medical and genetic centers of the EU countries and regularly participate in training and scientific-practical seminars on this topic. The sources of information given in the protocols are international and national guidelines on extended neonatal screening, websites of leading organizations specializing in the diagnosis and treatment of IMDs, and well-known monographs and periodicals.

Keywords: Newborn; Hereditary Metabolic Disorders.

Контактна інформація:

Знаменська Т.К. – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Воробйова О.В. - д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", відділення неонатології, (м. Київ, Україна).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Кузнєцов І.Е. - д.біол.н, професор, заступник директора з розвитку ТОВ «Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест»

Contact Information:

T.Znamenska - Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

O. Vorobiova - MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

I. Kuznietsov - Doctor of Biology, Professor, Deputy Director for

(м.Рубіжне, Україна)
e-mail: kuznetsov@pharmbiotest.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1157-5128>

Ластівка І.В. – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м.Чернівці, Україна)
e-mail: lastivkairina@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9088-1301>
ResearcherID: <http://www.researcherid.comC-8357-2017>
ScopusAuthor ID: 57202 741 791

Голота Т.В. - науковий співробітник відділення неонатології, лікар-педіатр-неонатолог Центру катамнетичного спостереження ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)
e-mail: tatianagolota@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6816-7438>

Кривошеєва В.В. - асистент кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій Донецького національного медичного університету (м.Краматорськ, Україна)
e-mail: miramia3009@gmail.com
ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6252-8220>
Researcher ID: HOC-1941-2023

Самойленко І.Г. - к.мед.н., доцент, завідувачка кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій Донецького національного медичного університету (м.Краматорськ, Україна)
e-mail igrisa1963@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5175-5644>

Похилько В.І. – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна.
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>
Researcher ID: H-6284-2017
Scopus Author ID: 36621271200

Кирилова Л.Г. - д.мед.н., завідувач відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна), Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація дитячих неврологів України».
e-mail: kirilova.lgr@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153>

Швейкіна В.Б.- к.мед.н., старш. наук. співр. відділу неонатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової» (м.Київ, Україна)
e-mail: v.shvejkina@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-7548-7972>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HOC-7805-2023>

Мірошников О.О. - к.мед.н., учений секретар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).
e-mail: a.mirosh@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223339141>

Юзва О.О. – к.мед.н., науковий співробітник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).
e-mail: alexandermmu@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223343492>

Голіук К.О. – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (м.Суми, Україна)
e-mail: katerina.golyuk@gmail.com
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5298-9389>
Researcher ID: HOC-7225-2023

Development LLC "Clinical Diagnostic Center "Pharmbiotest" (Rubizhne, Ukraine)
e-mail: kuznetsov@pharmbiotest.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1157-5128>

I. Lastivka - PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: lastivkairina@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9088-1301>
ResearcherID: <http://www.researcherid.comC-8357-2017>
ScopusAuthor ID: 57202 741 791

T. Holota - Researcher of the Department of Neonatology, Pediatrician-Neonatologist of the Catamnetic Observation Center of the State University "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)
e-mail: tatianagolota@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6816-7438>

V. Kryvosheieva - Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections of the Donetsk National Medical University (Kramatorsk, Ukraine)
e-mail: miramia3009@gmail.com
ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6252-8220>
Researcher ID: HOC-1941-2023

I. Samoilenko - Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections of the Donetsk National Medical University (Kramatorsk, Ukraine)
e-mail igrisa1963@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5175-5644>

V.Pokhylko - MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department №1 with Propedeutics and Neonatology Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine.
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>
Researcher ID: H-6284-2017
Scopus Author ID: 36621271200

L.Kirilova - MD, PhD, DSc, head of department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system and orphan diseases, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine), President of the All-Ukrainian Public Organization «Association of Pediatric Neurologist of Ukraine».
e-mail: kirilova.lgr@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153>

V.Shveykina - Doctor of Medicine, senior. of science co. Department of Neonatology, State University "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine named after Academician O. M. Lukyanova" (Kyiv, Ukraine)
e-mail: v.shvejkina@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-7548-7972>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HOC-7805-2023>

O.Miroshnikov - PhD, scientific secretary of SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: a.mirosh@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223339141>

O.Yuzva - researcher in department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system and orphan diseases, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: alexandermmu@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223343492>

K.Holiuk - Doctor of Medicine, Assistant of the Department of Pediatrics of the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University (Sumy, Ukraine)
e-mail: katerina.golyuk@gmail.com
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5298-9389>
Researcher ID: HOC-7225-2023



**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2023 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 прийняту 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 переважувати 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 автором 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 змінює 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 англійським 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, підготовці 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 зазначити 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, Flanagan 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 Польщиков 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 кристалопоподібні 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 кристалопоподібні 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»
2023**

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 правласників

Підписано до друку 15.03.2023 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