



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 Вищого 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, дійсний член Міжнародної Академії Патології, спеціальність "Патологічна анатомія" (м.Чернівці, Україна)

Наукові редактори розділів журналу:

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

Медична генетика – Горovenko 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 – Сорokman Т.В., д.мед.н., професор (м.Чернівці, Україна)

Акушерство та гінекологія – Юзько О.М., д.мед.н., професор (м.Чернівці, 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)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)
Нікуліна Л.І. (м. Київ, Україна)
Шунько Є.Є. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гулів Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Конопільський В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микиєв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Рибальченко В.Ф. (м. Київ, Україна)
Руденко 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:

Абрамян 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)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Приорова 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)
Бокобаєва 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)
Починюк 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)
Зябліцев С.В. (м. Київ, Україна)
Кузник 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 №13 від 25 травня 2023

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 редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів

(International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>)

Редакція журналу підтримує міжнародні принципи наукових публікацій згідно рекомендацій Комітету з етики публікацій (COPE),

Довіднику журналів відкритого доступу (DOAJ), Асоціації наукових видавців відкритого доступу (OASPA)

та Всесвітньої асоціації медичних редакторів (WAME)



**ПІСЛЯДИПЛОМНА МЕДИЧНА ОСВІТА
ТА БЕЗПЕРЕРВНИЙ ПРОФЕСІЙНИЙ
РОЗВИТОК ЛІКАРІВ ТА СЕРЕДЬНОГО
МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ В УКРАЇНІ**

<i>Ю.Л. Кучин, Л.В. Лимар</i> ДИСТАНЦІЙНА ОСВІТА ДОКТОРІВ ФІЛОСОФІЇ-МЕДИКІВ ЗА УМОВ COVID19 ТА ВІЙНИ З РОСІЄЮ: НОВІ РЕАЛІЇ.....	5
<i>А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець</i> ДОСВІД БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ У ПРОВЕДЕННІ ЗАХОДІВ БЕЗПЕРЕРВНОГО ПРОФЕСІЙНОГО РОЗВИТКУ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ, ЯКИЙ ЗДІЙСНЮЄ НЕОНАТАЛЬНИЙ ТА ПЕДІАТРИЧНИЙ СУПРОВІД В УКРАЇНІ.....	12

**РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ
ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ**
НЕОНАТОЛОГІЯ

<i>Т.М. Клименко, Т.К. Знаменська, О.Ю. Карапетян, О.П. Мельничук</i> ДО ПИТАННЯ ПРО ПОРУШЕННЯ СЛУХУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ПРИ НАРОДЖЕННІ.....	20
<i>О.О. Ріга, О.В. Михайлова</i> ТРАЄКТОРІЇ 25(OH)D КРОВІ У ДІТЕЙ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ВЖИВАННІ ВІТАМІНУ D РІЗНИХ ВИРОБНИКІВ ТА У РІЗНИХ ДОЗАХ.....	29
<i>Т.М. Клименко, М.І. Кононович</i> АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ.....	34
<i>А.О. Меньшикова, Д.О. Добрянський</i> ЧИННИКИ РИЗИКУ ТРИВАЛОЇ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ У НЕМОВЛЯТ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА ПРИ НАРОДЖЕННІ.....	40

ПЕДІАТРИЯ

<i>Н.І. Токарчук, О.М. Очередко, А.А. Оверчук</i> АНАЛІЗ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО ВІЗИНГУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІОЛІТ, НА ОСНОВІ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ВЕЙБУЛЛА.....	46
<i>Д.Ю. Нечитайло, Т.М. Міхеева, О.Г. Буряк, О.С. Годованець</i> МІКРОЦИРКУЛЯЦІЙНІ ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЯЧОМУ ВІСІ.....	54
<i>Г. Сенаторова, О. Омельченко, Т. Тесленко, Г. Муратов, Н. Орлова, К. Чатякян</i> ПРОБЛЕМИ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЦЕЛІАКІЇ ТА НЕПЕРЕНОСИМОСТІ ГЛЮТЕНУ У ДІТЕЙ.....	61

**ДІТЯЧА АНЕСТЕЗИОЛОГІЯ
ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**

<i>Я.В. Семкович, Д.В. Дмитрієв</i> СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ГІПЕРАЛГЕЗІЇ У ДІТЕЙ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ МЕТОДИК ЗНЕБОЛЕННЯ.....	71
---	----

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

<i>В. Ліхачов, О. Тарановська</i> ЗМІНИ ІНТЕНСИВНОСТІ МАТКОВОГО КРОВОТОКУ У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ ВАНАМНЕЗІ.....	78
<i>Н.А. Абдуллаєва, В.В. Лазуренко</i> СТАН ПЛОДІВ ТА НОВОНАРОДЖЕНИХ У ЖІНОК З ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ЩОДО ЇХ РОЗВИТКУ.....	85
<i>А.В. Пушкашу, А.В. Семеняк</i> РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ ПРИ УСКЛАДНЕНОМУ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ.....	92
<i>Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець</i> ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА КІЛЬКІСТЬ ЦИТОКІНІВ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ.....	98

ПАТОЛОГІЯ

<i>О.В. Цигикало, І.С. Попова, Р.Р. Дмитренко, Н.В. Кузняк, В.А. Гончаренко</i> ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЛИЦЕВОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ.....	107
--	-----

**POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION
AND CONTINUOUS PROFESSIONAL
DEVELOPMENT OF DOCTORS AND MEDICAL
STAFF IN UKRAINE**

<i>I.Kuchyn, L. Lyamar</i> DISTANCE LEARNING OF MEDICAL PHDS IN UKRAINE UNDER COVID19 AND WAR WITH RUSSIA: A NEW REALITIES.....	5
<i>A.G. Babintseva, Yu.D. Hodovanets</i> EXPERIENCE OF THE BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY IN CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT FOR MEDICAL PERSONNEL PERFORMING NEONATAL AND PEDIATRIC CARE IN UKRAINE.....	12

**DISSERTATION RESULTS
AND RESEARCH WORKS**
NEONATOLOGY

<i>T.M. Klymenko, T.K. Znamenska, O.Yu. Karapetyan, O.P. Melnichuk</i> ON THE QUESTION OF HEARING IMPAIRMENT IN PREMATURE CHILDREN WHO HAVE EXPERIENCED OXIDATIVE STRESS AT BIRTH.....	20
<i>O.Riga, O. Mikhaylova</i> TRAJECTORIES OF SERUM 25(OH)D IN CHILDREN WITH PARALYTIC SYNDROMES WHEN USING VITAMIN D FROM DIFFERENT MANUFACTURERS AND IN DIFFERENT DOSES.....	29
<i>T. Klymenko, M. Kononovych</i> ALGORITHM OF A DIFFERENTIATED APPROACH TO MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION IN PREMATURE INFANTS.....	34
<i>A.O. Menshykova, D.O. Dobryansky</i> RISK FACTORS ASSOCIATED WITH PROLONGED MECHANICAL VENTILATION IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS.....	40

PEDIATRIC

<i>N.I. Tokarchuk, O.M. Ocheredko, A.A. Overchuk</i> ANALYSIS OF THE RISK OF RECURRENT WHEEZING IN CHILDREN WITH BRONCHIOLITIS BASED ON THE WEIBULL MATHEMATICAL MODEL.....	46
<i>D.Yu. Nechytyaylo, T.M. Mikheeva, O.H. Buriak, O.S. Godovanets</i> MICROCIRCULATORY PREDICTORS OF THE FORMATION OF PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDHOOD.....	54
<i>G. Senatorova, O. Omelchenko, T. Teslenko, G. Muratov, N. Orlova, K. Chatykian</i> CHALLENGES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF COELIAC DISEASE AND GLUTEN INTOLERANCE IN CHILDREN.....	61

**ДІТЯЧА АНЕСТЕЗИОЛОГІЯ
ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**

<i>Ya.V. Semkovych, D.V. Dmytriiev</i> PREVENTION OF HYPERALGESIA IN CHILDREN WHEN USING VARIOUS ANESTHESIA TECHNIQUES.....	71
--	----

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

<i>V. Likhachov, O. Taranovska</i> CHANGES IN THE INTENSITY OF UTERINE CIRCULATION IN PREGNANT WOMEN WITH A HISTORY OF CHRONIC ENDOMETRITIS.....	78
<i>N. Abdullaeva, V. Lazurenko</i> FETAL AND NEONATAL STATUS IN WOMEN WITH CEREBRO-VASCULAR DISORDERS AND RISK FACTORS FOR THEIR DEVELOPMENT.....	85
<i>A.V. Pushkashu, A.V. Semeniak</i> THE ROLE OF MELATONIN IN COMPLICATED PREGNANCY.....	92
<i>R.F. Savka, A.M. Berbets, S.H. Pryimak, O.M. Yuzko, D.A. Berbets</i> EFFECT OF MELATONIN ON THE LEVEL OF CYTOKINES IN PREECLAMPSIA.....	98

PATHOLOGY

<i>O.V. Tsyhykalo, I.S. Popova, R.R. Dmytrenko, N.B. Kuzniak, V.A. Honcharenko</i> PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF THE HUMAN FACIAL REGION OF SKULL.....	107
--	-----

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

В.Д. Москалюк, О.М. Юзько, Л.В. Дубик, Н.В. Чернецька
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ
У ЖІНОК, ХВОРИХ НА COVID-19.....114

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

Л. Раковська, Д. Костюкова, Н. Домрес, Л. Барська
УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ ПЕДІАТРИЧНИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ
(УАПС), ЄВРОПЕЙСЬКА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ СНУ
ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЇ (ЄАМСН)
РЕКОМЕНДАЦІЇ ІЗ БЕЗПЕЧНОГО СНУ ЯК ПРІОРИТЕТНЕ
ПИТАННЯ У ПРОФІЛАКТИЦІ СИНДРОМУ
РАПТОВОЇ СМЕРТІ НЕМОВЛЯТ.....123

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

*Н.В. Друцул-Мельник, Л.А. Іванова,
М.Н. Гарас, І.Г. Савка, С.Д. Савка*
COVID-19 У НОВОНАРОДЖЕНИХ: ВЛАСНИЙ ДОСВІД НА
ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ.....130

*Г.С. Сенаторова, Т.В. Фролова, А.В. Сенаторова,
О.В. Кіхтенко, Н.С. Осман*
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ОСИФІКУЮЧОГО МІОЗИТУ
У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ПЕДІАТРА.....136

М.О. Гончар, А.Д. Бойченко, І.Ю. Кондратова, Б.В. Пономар
СКЛАДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ КОАРКТАЦІЇ АОРТИ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ У РАННЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ
ПЕРІОДІ: РОЗБІР КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ.....141

*О.Г. Плаксивий, О.О. Мазур, М.М. Цуркан,
Т.Г. Чифурко, К.І. Яковець*
КАЗУІСТИЧНИЙ ВИПАДОК РЕТРОФАРИНГЕАЛЬНОГО
АБСЦЕСУ З АТИПОВОЮ КЛІНІЧНОЮ КАРТИНОЮ
У ДИТИНИ.....147

**ДО УВАГИ ЛІКАРІВ ТА СЕРЕДЬОГО
МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ**

Д. Ляшов
НАВЧАННЯ, МЕДИЧНА ОСВІТА ТА ПРОФЕСІЙНИЙ ОБМІН
ДЛЯ РОЗВИТКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ В УМОВАХ
ВІЙНИ ПРОЄКТ ІНСТИТУТУ ДОСЛІДЖЕНЬ МІЖНАРОДНОЇ
ДОПОМОГИ В АКОНСЬКОМУ УНІВЕРСИТЕТІ
ГУМАНІТАРНИХ НАУК (М. БЕРЛІН, НІМЕЧЧИНА).....152

ЮВІЛЕЇ

АКАДЕМІК НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ ПРОФЕСОР ДМИТРО
ІЛІЧ ЗАБОЛОТНИЙ
(ДО 75-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ).....154

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАВАННЯ
МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ.....156

ANALYTICAL REVIEWS

V.D. Moskaliuk, O.M. Yuzko, L.V. Dubyk, N.V. Chernetska
PECULIARITIES OF THE COURSE
OF THE DISEASE IN WOMEN WITH COVID-19.....114

**RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN
HEALTH CARE PRACTICE**

L. Rakovska, D. Kostyukova, N. Domres, L. Barska
UKRAINIAN ACADEMY OF PEDIATRIC SPECIALTIES (UAPS)
EUROPEAN SLEEP MEDICINE AND NEUROPHYSIOLOGY
ASSOCIATION (ESMANA) STATEMENT OF THE
ON SAFE SLEEP AS A PRIORITY ISSUE
IN THE PREVENTION OF SUDDEN INFANT
DEATH SYNDROME.....123

CASES FROM PRACTICE

*N.V. Drutsul-Melnyk, L.A. Ivanova,
M.N. Garas, I.G. Savka, S.D. Savka*
COVID-19 IN NEWBORNS: OWN EXPERIENCE
ON THE EXAMPLE OF CLINICAL CASES.....130

*H.S. Senatorova, T.V. Frolova, A.V. Senatorova,
E.V. Kikhtenko, N.S. Osman*
CLINICAL VARIANT OF OSSIFYING MYOSITIS
IN PEDIATRIC PRACTICE.....136

M.O. Gonchar, A.D. Boichenko, I.Yu. Kondratova, B.V. Ponomar
DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF COARCTATION OF THE
AORTA IN THE NEWBORN IN THE EARLY NEONATAL PERIOD:
ANALYSIS OF CLINICAL CASES.....141

O. Plaksvyvi, O. Mazur, M. Tsurkan, T. Chyfurko, K. Yakovets
CASUISTIC CASE OF RETROPHARYNGEAL
ABSCESS WITH AN ATYPICAL
CLINICAL PICTURE
IN A CHILD.....147

**FOR THE ATTENTION OF DOCTORS AND
MEDICAL STAFF**

D. Lyashov
TRAINING, MEDICAL EDUCATION AND PROFESSIONAL
EXCHANGE FOR THE DEVELOPMENT OF HEALTH CARE IN
UKRAINE DURING WAR PROJECT OF THE INTERNATIONAL
AID RESEARCH INSTITUTE AT ACCON UNIVERSITY OF
HUMANITIES (BERLIN, GERMANY).....152

ANNIVERSARIES

ACADEMICIAN OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL
SCIENCES OF UKRAINE PROFESSOR DMYTRO ILYCH
ZABOLOTNY (UNTIL THE 75TH ANNIVERSARY
OF THE BIRTHDAY).....154

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION
TO SUBMIT PUBLICATIONS.....156

ПІСЛЯДИПЛОМНА МЕДИЧНА ОСВІТА ТА БЕЗПЕРЕРВНИЙ ПРОФЕСІЙНИЙ РОЗВИТОК ЛІКАРІВ ТА СЕРЕДНЬОГО МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ В УКРАЇНІ / POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION AND CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF DOCTORS AND MEDICAL STAFF IN UKRAINE

UDC: 378.018.43:004:378.22:61]:[616.98:578.834CO
VID-19](477)"364"
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.1

DISTANCE LEARNING OF MEDICAL PHDS
IN UKRAINE UNDER COVID19 AND WAR
WITH RUSSIA: A NEW REALITIES

I. Kuchyn, L. Lymar

Bogomolets National
Medical University
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Introduction. Distance learning during the COVID-19 outbreak in 2020-2021, and the Russian war actions which started in 2022, which we refer to as "training under and after attacks," has had a significant impact on medical undergraduate and postgraduate training in Ukraine. Despite the challenges posed by these events, the implementation of distance learning for medical PhD students proved to be beneficial for their academic performance, and regarded it as advantageous.

The aim of the research is to explore the peculiarities of distance learning for medical PhD medical students, including its organization, main advantages, disadvantages, and challenges. The research focused on the experience of distance learning of medical PhD students, particularly at Bogomolets National Medical University in Ukraine, and some others.

Material and methods. To determine the effectiveness of distance learning for future medical PhDs, we analyzed the performance in the course "Academic and Medical English for Medical PhD Students" of 247 medical PhD students, aged 21 to 59, who were enrolled in the course at Kyiv Medical University, Bukovinian State Medical University, Zaporizhzhia State Medical University, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, during 2021-2022, and Bogomolets National Medical University, during 2018-2023, as well as the subjective perception of distance learning by medical PhDs. The scope of the multi-center research was chosen to neutralize factors that may hinder objective research. The participation was voluntary, upon oral consent of the respondents. The results were treated by the Statistica 19.0., and the significance was determined using the Wilcoxon and Student's t-tests.

The study was conducted within the doctoral research framework of L. Lymar, "Developing English academic competence of Healthcare PhD students through distance communication", approved by the Scientific Council of Bogomolets National Medical University on 25.11.2021, protocol № 4.

Results. The English language communicative competence characteristics of the medical PhD students were analyzed, and it was statistically determined that after distance learning, the overall level of the competence improved by 0.3-0.5 points on a 5-point scale. Additionally, medical PhD students expressed positive attitude towards distance learning.

The advantages of distance learning of the medical PhD students, based on a 4-year experience, include: time savings in commuting, absence of classroom space issues, transparency in the implementation of electronic assessment, and increased opportunities for creativity and collaboration. Under the realities of Ukraine, distance learning limited possibility of COVID19 infection, and since 2022, mitigated military threats, with the opportunity to study in safe locations, such as bomb shelters, in a flexible mode. Disadvantages of distance learning for Ukrainian medical PhD students include dependence on the internet connection and electricity supply, and the psychological stress factor, which is not directly related to distance learning, but rather to "learning under and after fire" in Ukraine.

Conclusion. Despite the stressful component of distance learning for medical PhDs, its organization using LMS and online classes has contributed to improved performance indicators and competences, and positive attitude of PhDs to distance learning. The advantages of distance learning include time saving, the absence of classroom space issues, and broader possibilities offered by educational systems. The disadvantages of distance learning are its dependence on internet and power supply, as well as the psychological unpreparedness of some learners and instructors for distance learning.

Key words: Distance Learning; Medical PhDs; COVID19; War with Russia.

Introduction

The effectiveness of medical distance training has traditionally been a contentious issue, with various concerns compared to traditional classroom training [1-4]. The question of how the distance learning format can meet the educational needs of healthcare professionals, particularly in practical skills training, has been examined by numerous educators [5-7]. For example, some authors [8-10] emphasize the importance of simulating practice during distance training following the COVID-19 lockdown, which aimed to replace live practice for medical students.

Simulated classes are considered important aspect of distance medical training, for the development of medical professional competence [11-13]. The need to replicate clinical situations during distance training, referred to as "homeschooling" by Sielicki A. et al. [14], has become apparent [15, 16]. As you can see, considering the current realities, distance training has been introduced into medical education since 2020 [17], including Ukraine. The epidemic situation in the spring of 2020 necessitated legislative regulation of distance education in Ukraine, which was implemented in accordance with a series of

consecutive legislative acts: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On Preventing the Spread of Acute Respiratory Disease COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus" No. 211 dated March 11, 2020, Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 406 dated March 16, 2020 "On Organizational Measures to Prevent the Spread of the Coronavirus COVID-19," etc. Thus, distance learning for medical professionals was introduced in Ukraine with certain changes or adjustments that varied between different educational institutions and mainly focused on blended format of distance medical education, including postgraduate: some theoretical and non-specialized courses were taught online, while clinical disciplines mostly followed the traditional approach, and some were conducted in a distance-classroom format [18-20].

During the autumn of 2021 and the beginning of 2022, as the epidemic measures were relaxed, most courses returned to traditional in-person instruction. However, the outbreak of Russian military aggression against Ukraine in February 2022 forced a temporary suspension of classes. As a result, distance learning was introduced, in accordance with various regulations, such as the official Letter of the Ministry of Education and Science of Ukraine of March 6, 2022, No. 1/3371-22, which determined the organization of the educational process in the first days of the war. Consequently, the educational process shifted to remote learning, in accordance with various regulatory documents such as the official letter from the Ministry of Education and Science of Ukraine dated March 6, 2022, No. 1/3371-22, outlining the organization of the educational process. Additionally, the Ministry of Education and Science of Ukraine issued Order No. 235 on March 7, 2022, addressing specific aspects of organizing the operation of professional development and higher education institutions, including medical, during the state of war [21, 22]. Therefore, starting from 2020, the training of medical PhDs has been conducted in a distance format. The training of medical PhDs (specialized in surgery, neurology, gynecology, pediatrics, and other branches) aims to develop the professional competencies of physicians, researchers, and academics. It is worth noting that pursuing a doctoral degree in medicine requires a higher medical education [23], thus the issue of acquiring practical skills remotely is not as pressing. However, despite this, the educational process for medical PhDs includes conducting research, clinical work, and academic activities, which are carried out remotely and require adjustments.

Aim

The aim of the article was to explore the peculiarities of distance learning for future medical PhDs, including its organization, main advantages, disadvantages, and challenges, based on the experience of distance education at Bogomolets National Medical University.

Material and methods

In order to determine the effectiveness of distance learning for future medical PhDs, the performance indicators were analyzed based on the study of the discipline "Academic and Medical English for Medical PhD Students" and the development of

English communicative competence. The sample consisted of 247 medical PhD students, aged 21 to 59, who remotely studied the course "Academic Medical English for Medical PhDs" at Kyiv Medical University (group of 28 individuals), Bukovinian State Medical University (group of 39 individuals), Zaporizhzhia State Medical University (group of 32 individuals), Kharkiv Postgraduate Medical Academy (group of 33 individuals) in the academic years of 2021-2022, and Bogomolets National Medical University (group of 318 individuals) in the years 2018-2023. The scope of the multi-center research was chosen to neutralize factors that may hinder objective research. The participation was voluntary, upon oral consent of the respondents.

To assess the effectiveness of the organization of distance learning and the subjective perception of distance learning by medical PhDs, a questionnaire survey was conducted involving 247 respondents. The survey was conducted after completing the course, under the oral consent of all respondents. The participants answered questions related to their progress, difficulties, and peculiarities of distance learning. The questionnaire included the following questions: assessment of the difficulty of distance learning (very difficult, somewhat more difficult than easy, somewhat easier than difficult, and easy), comparison of the difficulty between in-person and distance learning (more difficult, similar, less difficult), amount of time spent on mastering the discipline through distance learning (less time compared to in-person learning, more time, same amount of time), preferred learning format (distance, traditional, undecided), and multiple-choice and open-ended questions regarding the advantages and disadvantages of distance learning for future medical PhDs. The statistical performance indicators were analyzed using the Statistica 19.0 software, and the significance was determined using the Wilcoxon and Student's t-tests.

Results and discussion

Distance learning for future medical PhDs in Ukraine is organized in synchronous and asynchronous formats, utilizing learning management systems (LMS) such as Google Classroom, Microsoft Teams, and Moodle, which are recognized as the most effective systems providing advanced learning simulation capabilities [24-26]. At the Bogomolets National Medical University, medical education at the pre- and postgraduate stages has been conducted since 2020 using the NEURON learning management system based on Moodle. Starting from January 2021, the university implemented the LIKAR_NMU learning management system based on Moodle. In 2023 it offers 2437 courses, including 2416 thematic courses and 21 weekly courses (cycles and preparation for the State Final Certification Exam). Within each course, this system provides access to various learning materials, databases, a glossary of terminology, assignments, classroom training, video resources, lessons, files and folders, forums, and communication with instructors.

The education of future medical PhDs also takes place within the LIKAR_NMU system, following the curriculum's designated courses. The capabilities of

the LIKAR_NMU learning management system are presented in Table 1. The comparative description of the system is provided in Table 2, highlighting its advantages.

The effectiveness of learning is manifested in academic performance and the levels of competence attained. To determine the effectiveness of distance learning for future medical PhDs, performance indicators were analyzed using the example of the discipline "Academic and Medical English for Medical PhD Students," as well as the formation of English language communicative competence. The results of comparing the levels of formation of English language communicative, academic,

and professional competence, along with their components, are presented in Table 3.

Statistically significant differences between the performance indicators of the learners before and after distance learning have been found. The level of attainment in the theoretical, practical, and individual components of English communicative competence, as well as the overall level of English communicative competence, improved by 0.3-0.5 points on a 5-point scale, with minimal decline. Therefore, distance learning, particularly the course on academic and medical English language, contributed to the enhancement of learners' English communicative competence.

Table 1

Capabilities of the LIKAR_NMU LMS system

For future medical PhDs	For teachers
<ol style="list-style-type: none"> 1. Access to and unlimited use of materials. 2. Access to self-check and monitoring tasks, allowing for continuous self-assessment. 3. Flexibility in completing tasks on an asynchronous or synchronous schedule. 4. Reporting through the system. 5. Testing and evaluation with transparent online assessment criteria. 6. Interaction with instructors and consultations. 7. Group collaboration and interaction. 8. Discussion forums for discussions. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Creation and development of course content within the system. 2. Publishing, editing, and updating materials. 3. Monitoring task completion by learners and attendance control. 4. Monitoring performance and analyzing success indicators. 5. Automating document flow processes. 6. Creating and managing groups. 7. Creating virtual classrooms. 8. Receiving feedback

Table 2

Comparison of Functions and Capabilities of Learning Management Systems for Medical PhDs (Microsoft Teams, Google Classroom and LIKAR_NMU)

Functions and Capabilities	LIKAR_NMU	Microsoft Team	Google Classroom
Configuration of access to learning materials	+	+	+
Creation, editing, and updating of courses	+	+	+
Placement of educational content	+	+	+
Assignments	+	+	+
Assessment organization capabilities	+	+	+
Collaboration on documents	+	+	+
Chat	+	+	+
Forum	+	-	-
Wiki	+	-	-
Integration of additional plugins	+	+	+
Course import	+	-	+
Video conferences	-	+	+
Virtual whiteboard	-	+	+
Gradebook	+	+	+
Maximum file storage size	Less than 5 GB	250 GB	15 GB
Video recording	-	+	+

In order to determine the effectiveness of distance learning for the course "Academic English for Medical PhD students," a survey was conducted using a developed questionnaire, in which 247 respondents participated. The obtained results showed a positive perception of distance learning among medical PhDs. Regarding the attitude of future medical philosophy doctors towards distance learning, 63.3% perceive it as normal, while 3.2% considered it very difficult, 15% found it rather difficult than easy, 13% found it rather easy than difficult, and 4.8% found it easy. A comparison of the difficulty between classroom learning and distance learning showed that half of

the respondents (50.2%) consider both distance and traditional learning equally difficult. Regarding the amount of time spent on learning during distance learning, 47% of the group indicated that they spent less time during distance learning compared to classroom learning. Almost the same percentage, 45% of the group, believed they spent the same amount of time. Thus, according to the perception of the learners, distance learning saves time. Regarding the possibility of choosing the learning format, the majority of the group (70% of the group) stated that they would choose distance learning.

The majority of the group (80% of the group),

identified the following disadvantages of distance learning: dependency on internet connectivity and functioning of devices (the survey was conducted prior to November 2022, with notable blackouts in Ukraine), and 35.2% mentioned the absence of live presence in the classroom. To add, 60.3% provided their own variations, which included different options ranging from "no disadvantages" to "lack of live interaction," "psychologically challenging".

When mentioning the advantages of distance learning, respondents pointed out the following: time savings on commuting (90.3% of the group), the ability to better manage their time, improved learning efficiency (71.2% of the group), and better structuring of materials (43.7% of the group). Furthermore, 41.3% of the group also provided their own variations, such as "greater mobility," "opportunity for the development of new technologies," "maintenance of educational quality", etc.

Thus, evaluating their own learning experience in the course of Academic Medical English, the majority of respondents expressed a generally positive opinion about distance learning. They mentioned that they improved their level of knowledge after completing the course and preferred the method of distance learning, if given the option.

Taking into account the nearly four-year experience of distance teaching to future medical PhD students, we will mention the main advantages of such learning: time saving in commuting, absence of classroom space issues, transparency of the electronic knowledge assessment system, greater flexibility and mobility, creativity and collaboration for participants in the process, as well as the psychological aspect: breaking stereotypes. Studies conducted by authors on the peculiarities of distance learning in Western countries have shown a negative impact on the health of learners due to lack of physical activity and the depressive state caused by quarantine changes [27, 28]. But we should emphasize health and life safety of the distance learning process in Ukraine. Unfortunately, the conditions that led to the implementation of distance learning in Ukraine, such as the COVID-19 pandemic and the full-scale military aggression by Russia, are stressful and traumatizing factors that affect medical students and PhD Students [29, 30] more than just

quarantine restrictions. Distance learning has turned out to be beneficial from the preventive viewpoint, as it could prevent COVID19 spread, regarding that some undergraduate and postgraduate students treated COVID19 patients and could be potential carriers, as well as elderly age of some teachers.

Another reality of today's distance education in Ukraine, "Learning under and after fire," including conducting practical sessions a few hours after military shelling, has affected medical education as well. Distance learning mitigates the military threat to participants, providing them with opportunity to study in safe locations, such as bomb shelters, in a flexible asynchronous mode, when the military alarm for Ukrainian students and teachers subsides.

The disadvantages of distance learning for medical PhD students include complete dependence of education on the internet connection, electricity supply, and technical equipment, which particularly hindered educational process during the winter of 2022-2023 due to power outages in the country following Russian infrastructure shelling. Unfortunately, in some regions of Ukraine, including Kyiv, this made any online learning impossible from November 2022 to January 2023 and raised the question of the need for additional alternative sources of electricity and internet, which were provided, in particular, by the Bogomolets National Medical University. In the perspective, some components of the distance learning, even those which at present are synchronic, may become asynchronous in order to manage technical difficulties, related to the Internet and electricity access.

Other problems of distance learning for medical PhD students, particularly in 2020, included the unpreparedness of the methodological base for teaching, uneven distribution of methodological tasks, and a large volume of self-study. The last problem was the unpreparedness of instructors for distance teaching and a significant number of management issues that required experience in distance training. At the same time, it is worth noting the academic advantages of distance learning for future medical doctors of philosophy, confirmed by their performance indicators, particularly in the study of the communicative course of academic and medical English.

Table 3

Comparison of the levels of formation of English language communicative, academic, and professional competence after distance learning-

Comparison of the medical PhD students' performance by t – Wilcoxon and t - Student						
	Mean mark before learning	Mean mark after learning	Improved performance, %	Deteriorated performance, %	Same performance, %	Reliability
Theoretical component	3,67	4,08	91 (+38,8%)	4 (-1,6%)	152 (61,5%)	0,001
Practical component	3,75	4,21	110 (+44,5%)	2 (-0,8%)	135 (54,65%)	0,001
Individual component	3,75	4,35	142 (+57,5%)	0 (0%)	105 (42,5%)	0,001
Overall level	3,73	4,22	209 (+84,6%)	2 (-0,8%)	36 (14,6%)	0,001

Conclusion

Medical undergraduate and postgraduate training in Ukraine were interrupted by the COVID-19 outbreak in 2020-2021 and the Russian war actions in 2022. Thereby, the new measures were implemented for the education of medical PhD students. In Ukraine, distance training for the medical PhDs was conducted using various LMS such as Google Classroom, Microsoft Teams, Moodle, and LIKAR_NMU, the proprietary system used by the Bogomolets National Medical University.

The performance characteristics of medical PhD students of the distant "Academic Medical English" course was analyzed, and statistically significant findings revealed that after distance learning, the overall level of English communicative competence improved by 0.3-0.5 points. Additionally, personal questioning of the medical PhD students showed that the majority perceive distance training as normal. A four-year experience of distance teaching medical PhD students revealed its following

advantages: no commuting problems, time saving, absence of classroom space issues, transparency in the implementation of the LMS control, greater flexibility and mobility, increased opportunities for creativity and collaboration, flexibility and mobility for all participants, and psychological breaking stereotypes.

The disadvantages of distance education for medical PhD students include the absolute dependence of education on the state of internet connection, electricity supply, and the functioning of technical equipment, as well as the low preparedness of some instructors and learners for this mode of learning. It is also worth mentioning the psychological stress factor, which is not directly related to distance learning but rather the "learning under and after fire" situation, which is a stress-inducing factor.

The authors declare no conflict of interest.

Financing sources: self-financing

Reference:

1. Tsur AM, Ziv A, Amital H. Distance Learning in the Field of Medicine: Hope or Hype? *Isr Med Assoc J.* 2021;23(7):447-8.
2. Sandrone S, Schneider LD. Active and Distance Learning in Neuroscience Education. *Neuron.* 2020;106(6):895-8. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.001
3. Şavkın R, Bayrak G, Büker N. Distance learning in the COVID-19 pandemic: acceptance and attitudes of physical therapy and rehabilitation students in Turkey. *Rural Remote Health [Internet].* 2021[cited 2023 May 18];21(3):6366. Available from: <https://www.rrh.org.au/journal/download/pdf/6366/> doi: 10.22605/RRH6366
4. Fiks AG, Mayne SL, Michel JJ, Miller J, Abraham M, Suh A, et al. Distance-Learning, ADHD Quality Improvement in Primary Care: A Cluster-Randomized Trial. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38(8):573-83. doi: 10.1097/DBP.0000000000000490
5. Ahokas J, Donohue D, Rix C, Wright P. Distance learning in toxicology: Australia's RMIT program. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;207(2):738-45. doi: 10.1016/j.taap.2005.02.018
6. Addimando L. Distance Learning in Pandemic Age: Lessons from a (No Longer) Emergency. *Int J Environ Res Public Health [Internet].* 2022[cited 2023 May 18];19(23):16302. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/23/16302> doi: 10.3390/ijerph192316302
7. Smith BL, Sward LB, Ellis SK. Telemedicine and Distance Learning for Obstetrician/Gynecologist Provider Education. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(2):353-62. doi: 10.1016/j.ogc.2020.02.005
8. Munro C, Burke J, Allum W, Mortensen N. Covid-19 leaves surgical training in crisis. *BMJ [Internet].* 2021[cited 2023 May 18];372:n659. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n659.full.pdf> doi: 10.1136/bmj.n659
9. Martin A, Lang E, Ramsauer B, Gröning T, Bedin GL, Frank J. Continuing medical and student education in dermatology during the coronavirus pandemic - a major challenge. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(8):835-40. doi: 10.1111/ddg.14190
10. Billings DM, Ward JW, Penton-Cooper L. Distance learning in nursing. *Semin Oncol Nurs.* 2001;17(1):48-54. doi: 10.1053/sonu.2001.20419
11. Kuchyn IL, Vlasenko OM, Melnyk VS, Stuchynska NV, Kucherenko II, Mykytenko PV. Simulation training and virtual patients as a component of classroom training of future doctors under COVID-19 conditions. *Wiad Lek.* 2022;75(5):1118-23. doi: 10.36740/WLek202205112
12. Abbasi MS, Ahmed N, Sajjad B, Alshahrani A, Saeed S, Sarfaraz S, et al. E-Learning perception and satisfaction among health sciences students amid the COVID-19 pandemic. *Work.* 2020;67(3):549-56. doi: 10.3233/WOR-203308
13. Volodarets S, Chernousova N, Peleshenko H, Maslak H, Savchenko A, Netronina O. Using e-learning tools in biochemistry teaching for undergraduate medical students in multicultural environment in Ukraine during COVID-19 crisis. *Biochem Mol Biol Educ.* 2022;50(3):290-5. doi: 10.1002/bmb.21618
14. Sielicki A, White J, Berman M, Lao B, Stobart-Gallagher M. Homeschooling for Quarantined Residents: A Virtual Back to the Basics Curriculum. *Cureus [Internet].* 2020[cited 2023 May 18];12(12):e11824. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781534/pdf/cureus-0012-00000011824.pdf> doi: 10.7759/cureus.11824
15. Wijesooriya NR, Mishra V, Brand PLP, Rubin BK. COVID-19 and telehealth, education, and research adaptations. *Paediatr Respir Rev.* 2020;35:38-42. doi: 10.1016/j.prrv.2020.06.009
16. Shelgikar AV. Optimizing virtual and distance learning during an emergency and beyond. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(11):1929-32. doi: 10.5664/jcsm.8728

17. Schneider SL, Council ML. Distance learning in the era of COVID-19. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(5):389-90. doi: 10.1007/s00403-020-02088-9
18. Kuchyn I, Skrypnyk R, Greben N, Lymar L. Communicative Professional and Academic Competence of Medical Students Developed During their Ophthalmological Studies. *Ophthalmology. Eastern Europe,* 2022;12(1):10-17. doi: 10.34883/PI.2022.12.1.018
19. Нечитайло Д, Міхеєва Т, Годованець О. Особливості викладання педіатрії іноземним студентам шостого курсу в умовах воєнного стану. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2022;4(46):4-8. doi: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.1
20. Lymar L, Storozhuk K. Peculiarities of distance medical learning during the COVID 2019 lockdown: practical experience of teaching medical english. *Wiad Lek.* 2021;74(8):1964-9. doi: 10.36740/WLek202108132
21. Roy S, Bhat V, Ozair A. Overseas Medical Students in Ukraine and War-Related Interruption in Education: Global Health Considerations from India. *Ann Glob Health [Internet].* 2022[cited 2023 May 18];88(1):98. Available from: <https://annalsofglobalhealth.org/articles/10.5334/aogh.3926> doi: 10.5334/aogh.3926
22. Armitage R, Pavlenko M. Medical education and war in Ukraine. *Br J Gen Pract [Internet].* 2022[cited 2023 May 18];72(721):386. Available from: <https://bjgp.org/content/72/721/386.long> doi: 10.3399/bjgp22X720329
23. He S, Lai D, Mott S, Little A, Grock A, Haas MRC, et al. Remote e-Work and Distance Learning for Academic Medicine: Best Practices and Opportunities for the Future. *J Grad Med Educ.* 2020;12(3):256-63. doi: 10.4300/JGME-D-20-00242.1
24. Kaliyadan F, Pulickal JK, Al Dhafiri M. Using learning management systems for virtual teaching clinics in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88(4):559-61. doi: 10.25259/IJDVL_961_2021
25. Balakrishnan R, Singh K, Harigopal M, Fineberg S. A Novel "Google Classroom"-Based Pathology Education Tool for Trainees During the COVID-19 Pandemic: Impactful Learning While Social Distancing. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(12):1445-7. doi: 10.5858/arpa.2020-0476-LE
26. Al-Riyami AZ, Peterson D, Vanden Broeck J, Das S, Saxon B, Lin Y, et al. E-learning/online education in transfusion medicine: A cross-sectional international survey. *Transfus Med.* 2022;32(6):499-504. doi: 10.1111/tme.12920
27. Długosz P, Liszka D, Bastrakova A, Yuzva L. Health Problems of Students during Distance Learning in Central and Eastern Europe: A Cross-Sectional Study of Poland and Ukraine. *Int J Environ Res Public Health [Internet].* 2022[cited 2023 May 18];19(16):10074. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/16/10074> doi: 10.3390/ijerph191610074
28. Pohorilyak RY, Zheliznyak AV, Feger OV. Impact of distance education on students' health. *Wiad Lek.* 2023;76(3):640-4. doi: 10.36740/WLek202303129
29. Dobiesz VA, Schwid M, Dias RD, Aiwonodagbon B, Tayeb B, Fricke A, et al. Maintaining health professional education during war: A scoping review. *Med Educ.* 2022;56(8):793-804. doi: 10.1111/medu.14808
30. Brotons P, Virumbrales M, Elorduy M, Mezquita P, Graell M, Balaguer A. Perceptions of students confined by the COVID-19 pandemic on distance learning in medicine. *Rev Med Chil.* 2020;148(10):1461-6. doi: 10.4067/S0034-98872020001001461

ДИСТАНЦІЙНА ОСВІТА ДОКТОРІВ ФІЛОСОФІЇ-МЕДИКІВ ЗА УМОВ COVID19 ТА ВІЙНИ З РОСІЄЮ: НОВІ РЕАЛІЇ

Ю.Л. Кучин, Л.В. Лимар

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
(м. Київ, Україна)

Резюме

Вступ. Пандемія COVID-19 в 2020-2021 та повномасштабні військові дії росії у 2022, мали значний вплив на додипломну та післядипломну медичну освіту в Україні, зокрема на «навчання під час та після обстрілів». Незважаючи на всі виклики, дистанційне навчання майбутніх докторів філософії-медиків довело академічні переваги.

Мета дослідження – визначення особливостей дистанційного навчання майбутніх докторів філософії медиків, включаючи його організацію, головні переваги та недоліки, та виклики.

Матеріал та методи дослідження. Для визначення ефективності дистанційного навчання майбутніх докторів філософії – медиків, були проаналізовані показники успішності вибірки 247 майбутніх докторів філософії-медиків, віком від 21 до 59 років, які вивчали курс «Академічна та медична англійська мова для майбутніх докторів філософії - медиків» на базі ПВНЗ «Київський медичний університет», Буковинського державного медичного університету, Запорізького державного медичного університету, Харківської медичної академії післядипломної освіти в 2021-2022 н.р., та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в 2019-2023 н.р, а також проведено опитування для визначення суб'єктивного сприйняття дистанційного навчання здобувачами. Багатоцентровість дослідження обрана з метою нейтралізації географічних факторів. Участь в дослідженні добровільна, за отримання усної згоди респондентів.

Статистичний та математичний аналіз показників проведено за допомогою програми Statistica 19.0, визначення статистичної значимості проводилось з використанням тестів Вілкоксона і Стьюдента.

Дослідження було проведено в рамках докторського дослідження Л. Лимар "Розвиток англомовної академічної компетентності майбутніх докторів філософії галузі "Охорона здоров'я" засобами дистанційного зв'язку", схваленого Наковою Радою Національного Медичного Університету імені О. Богомольця 25.11.2021, протокол № 4.

Результати дослідження. Дистанційне навчання медиків в Україні здійснюється в синхронному, асинхронному та змішаному форматах, із використанням систем управління навчанням Google Classroom, Microsoft Teams, Moodle, та в НМУ імені О.О. Богомольця -LIKAR_NMU. Проаналізовано показники англомовної комунікативної компетентності майбутніх докторів філософії - медиків, сформовані протягом дистанційного навчання. Визначено статистично, що внаслідок дистанційного навчання, загальний рівень англомовної комунікативної компетентності покращився на 0,3-0,5 бали за 5-бальною шкалою. Також показано позитивне відношення опитаних здобувачів до дистанційного навчання після курсу.

Визначено переваги дистанційного навчання: економія часу, відсутність проблеми аудиторного фонду, прозорість системи електронного оцінювання, розширені можливості співпраці. Дистанційне навчання сприяло обмеженню поширення інфекції COVID19, а з 2022 - обмеженню ризиків, пов'язаних з військовою агресією росії. Недоліки дистанційного навчання для майбутніх докторів філософії-медиків включають абсолютну залежність навчання від інтернет з'єднання, електропостачання та роботи технічного обладнання.

Висновки. Дистанційне навчання майбутніх докторів філософії медиків сприяло покращенню показників успішності та компетентностей, та позитивному ставленню здобувачів до дистанційного навчання. Переваги дистанційного навчання включають економію часу, відсутність проблеми аудиторного фонду, можливості освітніх систем, та медичну і військову безпеку українських здобувачів освіти. Недоліками дистанційного навчання є залежність від електропостачання, інтернет зв'язку, а також психологічна неготовність учасників процесу.

Ключові слова: дистанційне навчання; доктори філософії-медики; COVID19; війна з росією.

Contact Information:

Iurii Kuchyn – Doctor of Medical Science, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Rector of the Bohomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9667-1911>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56016809700>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HOF-3309-2023>

Lesya Lyamar – Candidate of Psychological Science, Docent, Associate Professor, Educational and Research Center for Continuing Professional Education of the Bohomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: lesyalymar@nmu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9407-1066>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55309556000>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-3586-2017>

Контактна інформація:

Кучин Юрій Леонідович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, ректор Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9667-1911>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56016809700>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HOF-3309-2023>

Лимар Леся Володимирівна – кандидат психологічних наук, доцент, доцент навчально-наукового центру неперервної професійної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

e-mail: lesyalymar@nmu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9407-1066>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55309556000>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-3586-2017>



Received for editorial office on 12/03/2023
Signed for printing on 20/05/2023

УДК: 378.091.12:005.963:614.253.1-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.2

А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

ДОСВІД БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
У ПРОВЕДЕННІ ЗАХОДІВ БЕЗПЕРЕРВНОГО
ПРОФЕСІЙНОГО РОЗВИТКУ ДЛЯ
МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ, ЯКИЙ
ЗДІЙСНЮЄ НЕОНАТАЛЬНИЙ
ТА ПЕДІАТРИЧНИЙ СУПРОВІД В УКРАЇНІ

Резюме. *Безперервне підвищення кваліфікації лікарів та медичних сестер із застосуванням сучасних інструментів навчання є запорукою якості та ефективності неонатологічної та педіатричної допомоги в Україні, особливо враховуючи надзвичайно складні виклики військового часу. Основні засади здійснення безперервного професійного розвитку (БПР) українських медичних та фармацевтичних працівників затверджено постановою Кабінету міністрів України від 14 липня 2021 року № 725 «Положення про систему безперервного професійного розвитку медичних та фармацевтичних працівників».*

У статті представлено досвід кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (БДМУ) (завідувач – д.мед.н., професор Нечитайло Ю. М.) у проведенні заходів БПР для медичного персоналу, який здійснює неонатальний та педіатричний супровід в Україні. На базі кафедри проводяться цикли спеціалізації та стажування за фахом «Неонатологія» та «Дитяча анестезіологія», різноманітні фахові семінари, майстер-класи, симуляційні тренінги та фахові школи. Цільовою групою заходів БПР є лікарі-неонатологи, дитячі анестезіологи, педіатри, дитячі неврологи, лікарі сімейної медицини, екстренної медицини тощо.

Навчальний процес здійснюється на базі Тренінгового центру сучасних технологій перинатальної медицини (керівник – д.мед.н., професор Годованець Ю. Д.), Центру симуляційної медицини та інноваційних технологій COSMIT БДМУ та клінічних базах кафедри. Освітній процес передбачає використання очної та дистанційної форми навчання.

Відповідно до сучасних освітніх вимог та Наказу МОЗ України від 10.11.2022

№ 2016 на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ розпочато цикли БПР для фахівців з фаховою передвищою, початковим рівнем (короткий цикл) та першим (бакалаврським) рівнем вищої медичної і фармацевтичної освіти та магістрів з медсестринства.

Ключові слова: *безперервний професійний розвиток; симуляційна медицина; неонатологія; педіатрія.*

Безперервне підвищення кваліфікації лікарів та медичних сестер із застосуванням сучасних інструментів навчання є запорукою якості та ефективності неонатологічної та педіатричної допомоги в Україні, особливо враховуючи надзвичайно складні виклики військового часу [1-5]. Основні засади здійснення безперервного професійного розвитку (БПР) українських медичних та фармацевтичних працівників затверджено постановою Кабінету міністрів України від 14 липня 2021 року № 725 «Положення про систему безперервного професійного розвитку медичних та фармацевтичних працівників» [1].

Відповідно до діючих регламентуючих документів та вимог сьогодення, на базі кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (завідувач – професор, д.мед.н. Нечитайло Ю. М.) розпочато впровадження різноманітних заходів БПР для лікарів та середнього медичного персоналу в рамках міждисциплінарної інтеграції. З 2021 року оновлено та щорічно розробляються нові робочі навчальні програми циклів спеціалізації та стажування, семінарів, майстер-класів, симуляційних тренінгів, фахових шкіл для лікарів неонатологів, дитячих анестезіологів, педіатрів, дитячих неврологів, лікарів сімейної медицини, екстренної медицини тощо. Освітній процес передбачає використання очної та дистанційної форми навчання.

Перелік заходів БПР, які проводяться на базі кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної

медицини БДМУ:

- цикли спеціалізації та стажування за фахом «Неонатологія» та «Дитяча анестезіологія» (відповідно 3 міс. та 1 міс.);

- цикли тематичного удосконалення «Рекомендації Європейської Ради Реанімації 2021: реанімація та післяреанімаційна допомога новонародженим», «Сучасні технології первинної реанімації, інтенсивної терапії та виходжування передчасно народжених дітей», «Питання невідкладної допомоги та інтенсивної терапії новонароджених дітей з хірургічною патологією», «Фізіологія і патологія органів дихання у дітей. Принципи і методи вентиляційної підтримки», «Катамнестичне спостереження та реабілітація дітей з перинатальною патологією», «Комплексна міждисциплінарна допомога дітям раннього віку з порушеннями розвитку. Паліативна і хоспісна допомога», «Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія в неонатології, педіатрії та дитячій хірургії» (2 тиж., 50 балів);

- симуляційні тренінги «Первинна реанімація та післяреанімаційна допомога новонародженим за міжнародними рекомендаціями ILCOR 2021», «Базові реанімаційні заходи у дітей (PBLIS) за рекомендаціями ERC 2021. Розширені реанімаційні заходи у дітей (PALS) за рекомендаціями ERC 2021», «Основи нейрофізіології та клінічна електроенцефалографія у новонароджених та дітей раннього віку», «Функціональні методи дослідження у новонароджених та дітей раннього віку: електрокардіографія», «Складні дихальні шляхи у

педіатричних пацієнтів. Складна інтубація трахеї (причини, методика проведення, ймовірні ускладнення)», «Анестезіологічне забезпечення дітей в дитячій хірургії, урології та травматології», «Низькопоточна анестезія та анестезія по закритому контурі в дитячій анестезіології» (3/5 дн., 25 балів);

- майстер-класи «Катетеризація судин у новонароджених і дітей: показання, методи, ускладнення», «Методологія уведення препаратів сурфактанту у новонароджених дітей», «Операція обмінного переливання крові при жовтяниці новонародженого», «Методи загальної анестезії у новонароджених та дітей: принципи вибору та техніки проведення» (3/5 дн., 20 балів);

- семінари «Грудне вигодовування. Ентеральне харчування передчасно народжених дітей та дітей з перинатальною патологією», «Догляд, спрямований на розвиток: реабілітація дітей з наслідками перинатальної патології», «Вроджені інфекції. Неонатальний сепсис: етіологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування», «Питання міждисциплінарної інтеграції надання допомоги дітям з вродженими аномаліями розвитку. Клінічні випадки» (3/5 дн., 20 балів);

- фахові школи «Принципи розрахунку інфузійної терапії та парентерального харчування у дітей від народження», «Анестезіологічне забезпечення дітей в ЛОР-хірургії, офтальмології та стоматології. Анестезія в амбулаторних умовах» (3/5 дн., 20 балів).

Післядипломна освіта лікарів у БДМУ здійснюється з 2001 року. У 2012 році на базі кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини було відкрито Навчально-практичний тренінговий центр сучасних технологій перинатальної медицини (керівник – д.мед.н., професор Ю.Д. Годованець), який працює на клінічних базах: КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради, ОКНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» Чернівецької обласної ради та КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради. Тренінговий центр обладнаний сучасним устаткуванням для навчання медичного персоналу необхідним практичним навичкам, а саме, симуляторами та манекенами новонародженої дитини для проведення повної реанімаційної допомоги; манекеном новонародженої дитини для проведення катетеризації периферичних, центральних судин та внутрішньокісткового введення препаратів; манекеном голови передчасно народженої дитини для проведення інтубації трахеї та постановки ларингеальної маски; наборами для проведення штучної вентиляції легень маскою та мішком Амбу, інтубації трахеї, інстиляції препаратів сурфактанту малоінвазивними методами тощо. Для навчального процесу також використовується устаткування, яке знаходиться у спільному користуванні з закладами практичної медицини (електроенцефалографи, електрокардіографи, УЗД-апарати, монітори пацієнта, пристрої для лікувальної гіпотермії, апарати для вентиляційної підтримки, СРАР-терапії тощо) (фото 1, 2).



З 2019 року на базі БДМУ функціонує Центр симуляційної медицини та інноваційних технологій COSMIT (керівник – к.мед.н., доцент В.С. Смандич), який обладнаний сучасним симуляційним обладнанням для усіх категорій хворих з різних напрямків медицини. На базі Центру сертифікованими тренерами проводяться регулярні заняття на рівні додипломної та післядипломної освіти лікарів, БПР для оволодіння практичними навичками роботи у складних медичних випадках, у т.ч. в педіатрії та неонатології.

Симуляційне навчання є найефективнішим методом навчання «дорослих учнів», відповідає сучасним вимогам реформи медичної освіти в Україні та пропонує потенціал для спрямування зусиль на підвищення якості виконання різноманітних медичних компетентностей. Даний тип навчання спрямований на забезпечення вимог щодо безпеки пацієнтів, надаючи учасникам можливість розвинути або удосконалити навички клінічного мислення, аналізу та професійних дій в умовах, максимально наближених до реалій, без ризику для здоров'я та життя [6-9]. Симуляційні сценарії включають стандартні етапи: проведення брифінгу, вихідного тестування, безпосереднього виконання сценарію, презентації, дебрифінгу, заключного тестування, підведення підсумків з розбором стандартних помилок. Під час проведення симуляційного тренінгу залучаються сучасні електронні інструменти для отримання ефективного зворотнього зв'язку з лікарями-слухачами, зокрема опитувальники Google.

Для лікарів-неонатологів, дитячих анестезіологів, педіатрів та спеціалістів інших сумісних спеціальностей проводяться симуляційні тренінги з питань надання первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим дітям. Під час тренінгу розглядаються основні діючі рекомендації міжнародної консенсусної групи спеціалістів з реанімації (International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR, 2021) [10], Європейської ради з реанімації (European Resuscitation Council, ERC, 2021) [11] та Американської асоціації серця (2020) [12, 13] щодо особливостей надання первинної реанімаційної допомоги новонародженим. Під керівництвом сертифікованих тренерів – співробітників кафедри (д.мед.н., професор Годованець Ю. Д., д.мед.н., доцент Бабінцева А.Г., асистент Фрунза А.В.) та практикуючих лікарів-неонатологів (медичний директор з неонатології ОКНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» Кошурба І. В.) учасники засвоюють та удосконалюють основні практичні навички у невідкладній неонатології:

- штучна вентиляція легень за допомогою маски та мішка Амбу, Т-систем;
- непрямий масаж серця;
- інтубація трахеї;
- постановка ларингеальної маски;
- катетеризація судин пуповини;
- внутрішньокістковий доступ.

Розглядаються питання особливостей проведення реанімаційних заходів у передчасно народжених дітей та при спеціальних ситуаціях (наявності меконіальних навколоплідних вод, пневмотораксу, діафрагмальної кили тощо). Обговорюється алгоритм проведення післяреанімаційної допомоги залежно від тяжкості стану пацієнта, зокрема вентиляційної підтримки, стабілізації гемодинаміки, інфузійної терапії, температурного захисту, безпечного транспортування у відділення інтенсивної терапії. Значна увага приділяється необхідності удосконалення командної роботи при наданні невідкладної допомоги дітям даної когорти (фото 3, 4).



Актуальним і затребуваним заходом БПР для лікарів та середнього медичного персоналу, які передбачають використання симуляційних технологій, є симуляційний тренінг «Базові реанімаційні заходи у дітей (PBLS) за рекомендаціями ERC 2021. Розширені реанімаційні заходи у дітей (PALS) за рекомендаціями ERC 2021». Ово-



лодіння теоретичними знаннями та практичними навичками під час розігрування стимуляційних сценаріїв проводиться під керівництвом сертифікованого тренера від Європейської Ради Реанімації, доцента кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ, к.мед.н., доцента кафедри Годованця О.С. Під час стимуляційного тренінгу удосконалюються практичні навички щодо забезпечення прохідності дихальних шляхів, проведення штучної вентиляції легень, непрямого масажу серця, надання допомоги при дефібриляційних та недефібриляційних порушеннях серцевого ритму, застосування автоматичного зовнішнього дефібрилятора, катетеризації судин, розрахунку медикаментів, оцінки ефективності реанімаційних заходів у дітей тощо (фото 5, 6).



«Складні дихальні шляхи» – клінічна ситуація, при якій досвідчений спеціаліст стикається з труднощами проведення вентиляції і/чи інтубації хворого більш ніж при трьох спробах або протягом більш ніж 10 хвилин. Необхідно відмітити, що дана дефініція стосується дітей постнеонатального віку, а також дорослих пацієнтів. Слід пам'ятати, що максимально допустимий час для проведення однієї спроби інтубації у дітей неонатального віку обмежується лише 30 секундами, тому необхідно та доцільно регулярно відпрацювання даної методики лікарями неонатологами та дитячими анестезіологами, які працюють у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Складність забезпечення вентиляційної підтримки у пацієнтів різних вікових груп може бути зумовлена труднощами при проведенні вентиляції через лицьову маску, встановленні надгортанних пристроїв, здійсненні ларингоскопії, інтубації та екстубації, проведенні трахеостомії [14-18]. Симуляційний тренінг за даною тематикою передбачає набуття практичних навичок за двома сценаріями: «Складні дихальні шляхи у новонароджених дітей» та «Складні дихальні шляхи у дітей постнеонатального віку».

Практичні навички включають:

- визначення предикторів складної інтубації за В. Lemon та класифікацією R.S. Cormack та J. Lehane;
- вентиляція маскою та мішком за допомогою асистента;
- встановлення oro- та назофарингеальних повітроводів;
- встановлення ларингеальних масок різних поколінь;
- інтубація трахеї через ларингеальну маску;
- інтубація трахеї з використанням альтернативних клинків;
- інтубація трахеї з використанням інтрод'юсерів (стилети, бужі);
- інтубація трахеї з використанням відеоларингоскопу (Airtraq).

Під керівництвом тренерів – практикуючих лікарів-анестезіологів (к.мед.н. асистент Петров В. А., асистенти Рибарчук А. В. та Курилюк Р.С.) учасникам пропонується засвоїти алгоритми дій медичного персоналу відповідно до діючих рекомендацій міжнародної групи ILCOR щодо забезпечення альтернативних дихальних шляхів у новонароджених дітей та Difficult Airway Society (DAS) у дітей старшого віку [14-16]. Сценарії включають ситуації складної вентиляції через лицьову маску (Difficult mask ventilation), непередбачуваної складної інтубації трахеї (Unanticipated difficult tracheal intubation), неможливості проведення інтубації та вентиляції (Cannot intubate and cannot ventilate) (фото 7, 8, 9).

Метою симуляційного тренінгу «Сучасні методи введення препаратів сурфактанту новонародженим дітям із застосуванням сучасних методів інстиляції. Програма тренінгу розроблена з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій щодо надання допомоги новонародженим з проявами респіраторного дистрес-синдрому, які

засновані на засадах доказової медицини, а саме, European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2022 [19].



Тренінг включає три блока залежно від методу введення препаратів сурфактанту:

- через ендотрахеальну трубку (ETT);
- через зонд, який уведений до EET;
- через додатковий порт ETT;
- метод INSURE (Intubation-Surfactant-Extubation);

- метод LISA (Less Invasive Surfactant Administration) або MIST (Minimally Invasive Surfactant Administration).

Лікарі-слухачі також ознайомлюються з додатковими методами інстиляції препаратів сурфактанту: аерозольним (за допомогою спеціального інгалаційного пристрою), фарингеальним (у глотку) та за допомогою ларингеальної маски.

Симуляційні сценарії розроблені на основі практичних випадків і стимулюють учасників до прийняття рішення щодо оцінки ступеня тяжкості дихальних розладів у передчасно народженої дитини, вибору методу початкової вентиляційної підтримки, методу сурфактантної терапії та розрахунку необхідної дози препарату, підготовку команди та виконання методології обраного типу інстиляції із дотриманням правил асептики, корекції параметрів подальшої вентиляційної підтримки тощо. Даний тренінг передбачає командне навчання з розподілом ролей та залученням трьох учасників: лікар-неонатолог (реаніматолог), лікар-неонатолог (асистент) та дитяча медична сестра.

У межах відповідних циклів спеціалізації, тематичного вдосконалення та інших активностей БПР для лікарів неонатологів, педіатрів та дитячих анестезіологів на кафедрі проводиться симуляційний тренінг «Лікувальна гіпотермія у новонароджених: показання, техніка, моніторинг». Сучасні рекомендації наголошують на критичній важливості чітко визначених протоколів проведення лікувальної гіпотермії та її застосування у закладах неонатальної допомоги з можливостями мультидисциплінарного догляду та наявності відповідних ресурсів для проведення комплексного моніторингу та лікування [20-23].

Проведення тренінгів за тематикою лікувальної гіпотермії стало можливим завдяки дружній допомозі європейських фахівців неонатальної медицини. За ініціативою завідувача відділення неонатології та педіатричної інтенсивної терапії Університетської клініки Карла Густава Каруса (м. Дрезден, Німеччина), професора М. Руїдгера та благодійного фонду Deutsche Stiftung Kranke Neugeborene було закуплено два апарати NeoTherm Infant Cooling System для проведення лікувальної гіпотермії у новонароджених дітей та два апарати для проведення вентиляційної підтримки у режимі nCPAP. Дане обладнання передано на кафедру педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ та передбачено, у тому числі, для сумісного використання як у неонатологічних відділеннях родопомічних закладів м.Чернівці, так і для фахової підготовки лікарів при проведенні навчання на профільних клінічних базах (фото 10, 11).

За ініціативою організаторів Європейської спілки педіатричної та неонатальної інтенсивної терапії (European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care, ESPNIC) та співробітників кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ проведено онлайн-семінар на тему: Лікувальна гіпотермія у новонароджених. Практичний підхід (Therapeutic Hypothermia in the newborn. A practical approach) для українських лікарів-неонатологів, дитячих анестезіологів та дитячих медичних сестер. Під час онлайн-семінару

були представлені доповіді:



- Охолодження при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії. Доповідач – професор Мануель Санчес-Луна (Manuel Sánchez-Luna), голова секції неонатальної інтенсивної терапії ESPNIC, завідувач відділенням неонатології університетської клініки Грегоріо Мараньйон (м. Мадрид, Іспанія), голова Іспанської спілки неонатологів.

- Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Доповідач – Ана Родрігез Санчес де ла Бланка (Ana Rodríguez Sánchez de la Blanca), лікар-неонатолог відділення неонатології університетської клініки Грегоріо Мараньйон (м. Мадрид, Іспанія).

- Терапевтична гіпотермія новонароджених. Практичне керівництво для медсестер. Доповідач – Ізабелла Анджеївська (Izabela Andrzejewska), заступник голови секції неонатальної інтенсивної терапії ESPNIC, медична сестра та менеджер неонатального відділення лікарні Челсі та Вестмінстера (м. Вестмінстер, Велика Британія).

Цього навчального року на базі кафедри розпочато проведення семінару на тему «Основи нейрофізіології. Амплітудна та стандартна електроенцефалографія у дітей раннього віку» для лікарів-неонатологів, дитячих анестезіологів, педіатрів та дитячих неврологів. Даний семінар проводять д.мед.н., доцент Бабінцева А.Г. та лікар-неонатолог ВІТН КНП «Міський клінічний

пологовий будинок №2» ЧМР, сертифікований лікар з функціональної діагностики, аспірант 3 року навчання Фрунза А.В. Під час семінару розглядаються питання особливостей нейророзвитку передчасно народжених та дітей першого місяця життя, функціональні основи та технічні особливості проведення електроенцефалографії у новонароджених дітей, основні правила інтерпретації результатів стандартної та амплітудної електроенцефалографії, сучасні міжнародні керівництва щодо лікування судомного синдрому та пароксизмальних станів у дітей раннього віку (фото 12).



Відповідно до затвердженої термінології, майстер-клас – один із видів заходів БПР, який включає представлення та демонстрацію певних методик, технологій діагностики та лікування з метою підвищення професійного рівня та обміну передовим досвідом учасників заходу, розширення їх світогляду та залучення до новітніх галузей знань.

На базі кафедри щорічно проводиться майстер-клас «Катетеризація судин у новонароджених та дітей: показання, методи, ускладнення». Катетеризація судин у новонароджених та дітей – рутинна практика для медичного персоналу неонатальних та педіатричних відділень інтенсивної терапії, яка вимагає високого рівня професійної підготовки з дотриманням правил щодо безпеки пацієнта [24, 25].

Основні типи катетерів, які використовуються у педіатричній практиці:

- периферичні венозні катетери (периферичні венозні канюлі – short peripherally placed intravenous (IV) catheter, PIV);
- венозні катетери середньої довжини (percutaneous midline catheter, MC);
- центральні венозні катетери (катетери, які вводяться за класичною методикою Сельдінгера – non-tunneled central venous catheter, CVC);
- транскутанні венозні лінії (глибокі венозні лінії, які вводяться через периферичну вену; перкутанні центральні венозні катетери; периферично введені центральні венозні лінії – peripherally inserted central catheter, PICC);
- тунельні центральні венозні катетери (типу Бровіак, tunneled central venous catheter – Broviac), які частіше встановлюються хірургічним шляхом;
- пупкові венозні катетери (umbilical venous catheter, UVC).

Під час майстер-класу основна увага приді-

ляється вивченню показань, техніці проведення та профілактики ускладнень при постановці периферично введених центральних венозних ліній (peripherally inserted central catheter, PICC), які широко використовуються в інтенсивній неонатології, а саме, у дітей з дуже малою та екстремально малою масою тіла та у дітей з хірургічною патологією (фото 13, 14).



Відповідно до сучасних освітніх вимог та Наказу МОЗ України від 10.11.2022

№ 2016 [2] на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ розпочато цикли БПР для фахівців з фаховою передвищою, початковим рівнем (короткий цикл) та першим (бакалаврським) рівнем вищої медичної і фармацевтичної освіти та магістрів з медсестринства. Для даної категорії фахівців проводяться симуляційні тренінги на тему «Первинна реанімація та післяреанімаційна допомога новонародженим за міжнародними рекомендаціями ILCOR 2021», «Базові реанімаційні заходи у дітей (PBLIS) за рекомендаціями ERC 2021. Розширені реанімаційні заходи у дітей (PALS) за рекомендаціями ERC 2021. Зупинка кровотечі», «Менеджмент складних дихальних шляхів та сучасні методи асистенції при складних дихальних шляхах у дитячій анестезіології», «Електроенцефалографія у педіатрії та неонатології: функції медичної сестри»; семінар «Догляд, спрямований на розвиток»; фахова школа «Базові препарати для корекції вітальних функцій в дитячій анестезіології», «Особливості наркозно-дихальної апаратури та проведення наркозно-дихального забезпечення в дитячій анестезіології» тощо.

Представлені активності БПР для лікарів та медичних сестер різних спеціальностей у системі міждисциплінарної інтеграції проводяться як для закладів практичної медицини м. Чернівці та Чернівецької області, так і для лікарів інших областей України – Тернопільської, Івано-Франківської, Закарпатської, Сумської тощо.

Таким чином, багаторічний досвід роботи в системі післядипломної медичної освіти та безпе-

першого професійного розвитку засвідчив наступне:

1. БПР медичного персоналу, який приймає участь у наданні допомоги неонатальним та педіатричним пацієнтам, повинен бути багатограним та безперервним з обов'язковим включенням симуляційних технологій для удосконалення якості надання професійної допомоги. Навчальні програми повинні надавати можливості оволодіти високим рівнем теоретичної підготовки та практичних навичок з урахуванням сучасних міжнародних стандартів, а навчальні технології включати професійно розроблені симуляційні сценарії, використання широкого спектру симуляторів, манекенів та спеціалізованого приладдя.

2. Заходи БПР, які проводяться на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ, спрямовані на надання сучасної актуальної теоретичної інформації та можливість оволодіти новими практичними навичками й удосконалити професійну майстерність лікарів-неонатологів, дитячих анестезіологів та лікарів інтенсивної терапії, педіатрів, лікарів екстреної медичної допомоги

Література

1. Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку медичних та фармацевтичних працівників. Постанова КМ України від 14 липня 2021 №725 [Інтернет]. Київ: КМ України; 2021 [цитовано 2023 Тра 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/725-2021-%D0%BF#Text>
2. Про подальше удосконалення системи післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку фахівців з фаховою передвищою, початковим рівнем (короткий цикл) та першим (бакалаврським) рівнем вищої медичної і фармацевтичної освіти та магістрів з медсестринства. Наказ МОЗ України від 10.11.2022 № 2016 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2013 [цитовано 2023 Тра 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0039-23#Text>
3. Марушко РВ, Бахтіярова ДО, Клай СР, Загороднюк ДМ. Деякі питання акредитації в рамках безперервного професійного розвитку медичних спеціалістів в Україні: міжнародний досвід та вимоги. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;7(119):6-13. doi: 10.15574/SP.2021.119.6
4. Волосовець ОП, Уліщенко ВВ, Каруліна ЮВ, Ємець ОВ, Волосовець ТМ, Кривопустов АЯ, та ін. Проблемні питання запровадження якісного безперервного професійного озвиту лікарів. Медична освіта. 2022;1:74-80. doi: 10.11603/m.2414-5998.2022.1.12947
5. Толстанов ОК, Круть АГ, Дмитренко ІА, Горачук ВВ. Проблеми регулювання якості медичної допомоги в Україні та основні напрями їх вирішення. Медичні перспективи. 2022;1(27):166-73. doi: 10.26641/2307-0404.2022.1.254468
6. Yousef N, Moreau R, Soghier L. Simulation in neonatal care: towards a change in traditional training? Eur J Pediatr. 2022;181(4):1429-36. doi: 10.1007/s00431-022-04373-3
7. Moslehi S, Masoumi G, Barghi-Shirazi F. Benefits of simulation-based education in hospital emergency departments: A systematic review. J Educ Health Promot [Internet]. 2022[cited 2023 May 21];11:40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8893067/> doi: 10.4103/jehp.jehp_558_21
8. Colman N, Figueroa J, McCracken C, Hebban K. Simulation-based team training improves team performance among pediatric intensive care unit staff. J Pediatr Intensive Care. 2019;8(2):83-91. doi: 10.1055/s-0038-1676469
9. Bergman CM, Howell J. Critical Cardiopulmonary Event Series: Four Simulations for Pediatric ICU Fellows, Critical Care Nurses, and Pediatric Residents. MedEdPORTAL [Internet]. 2020[cited 2023 May 21];16:10889. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182043/pdf/mep-16-10889.pdf> doi: 10.15766/mep_2374-8265.10889
10. Wyckoff MH, Singletary EM, Soar J, Olasveengen TM, Greif R, Liley HG, et al. 2021 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; First Aid Task Forces; and the COVID-19 Working Group. Resuscitation. 2021;169:229-311. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.10.040
11. 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
12. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, Chan M, Duff JP, Joyner BL Jr, et al. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2020;142(16S2):S469-523. doi: 10.1161/CIR.0000000000000901
13. Aziz K, Lee HC, Escobedo MB, Hoover AV, Kamath-Rayne BD, Kapadia VS, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2020;142(16S2):S524-50. doi: 10.1161/CIR.0000000000000902
14. Ambrosio A, Marvin K, Perez C, Byrnes C, Gaconnet C, Cornelissen C, et al. Pediatric Trainees Managing a Difficult Airway: Comparison of Laryngeal Mask Airway, Direct, and Video-Assisted Laryngoscopy. OTO Open [Internet]. 2017[cited 2023 May 21];1(2):2473974X17707916. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/reader/10.1177/2473974X17707916> doi: 10.1177/2473974X17707916
15. Berisha G, Boldingh AM, Blakstad EW, Rønnestad AE, Solevåg AL. Management of the Unexpected Difficult Airway in Neonatal Resuscitation. Front Pediatr [Internet]. 2021[cited 2023 May 21];9:699159. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.699159/full> doi: 10.3389/fped.2021.699159
16. Sawyer T, Strandjord TP, Johnson K, Low D. Neonatal airway simulators, how good are they? A comparative study of physical and functional fidelity. J Perinatol. 2016;36:151-6. doi: 10.1038/jp.2015.161

та сімейної медицини, а також, молодших спеціалістів (фахових молодших бакалаврів, молодших бакалаврів, бакалаврів) з медичною освітою.

3. Проведення регулярного симуляційного навчання медичного персоналу для набуття знань та підтримки практичних навичок, а також, відпрацювання нетехнічних навичок, включаючи аспекти лідерства, комунікації між членами команди у критичних ситуаціях тощо спрямовано на підвищення якості та ефективності надання медичної допомоги новонародженим та дітям постнеонатального віку на сучасному етапі розвитку медицини, дозволяє спланувати подальший розвиток технологій викладання профільних дисциплін, визначити засади для розвитку подальших науково-навчальних технологій для надання обґрунтованих підстав для подальшого удосконалення вищої медичної освіти в Україні.

Джерела фінансування: самофінансування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

17. Agasthya N, Penfil S, Slamon N. Virtual reality simulation for pediatric airway intubation readiness education. *Cureus* [Internet]. 2020[cited 2023 May 21];12(12):e12059. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7802606/pdf/cureus-0012-00000012059.pdf> doi: 10.7759/cureus.12059
18. Dalesio NM, Diaz-Rodriguez N, Koka R, Kudchadkar S, Mark LJ, Cover R, et al. Development of a Multidisciplinary Pediatric Airway Program: An Institutional Experience. *Hosp Pediatr*. 2019;9(6):468-75. doi: 10.1542/hpeds.2018-0226
19. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3-23. doi: 10.1159/000528914
20. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* [Internet]. 2022[cited 2023 May 21];12:04030. Available from: <https://jogh.org/wp-content/uploads/2022/04/jogh-12-04030.pdf> doi: 10.7189/jogh.12.04030
21. 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 May 21];16(2):e0247229. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247229> doi: 10.1371/journal.pone.0247229
22. 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 May 21];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
23. Sabir H, Bonifacio SL, Gunn AJ, Thoresen M, Lina FC, Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Unanswered questions regarding therapeutic hypothermia for neonates with neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021[cited 2023 May 21];26(5):101257. Available from: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(21\)00065-2/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(21)00065-2/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2021.101257
24. Timsit JF, Baleine J, Bernard L, Calvino-Gunther S, Darmon M, Dellamonica J, et al. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020[cited 2023 May 21];10:118. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/counter/pdf/10.1186/s13613-020-00713-4.pdf> doi: 10.1186/s13613-020-00713-4
25. Barone G, Pittiruti M. Epicutaneo-caval catheters in neonates: New insights and new suggestions from the recent literature. *J Vasc Access*. 2020;21(6):805-9. doi: 10.1177/1129729819891546

EXPERIENCE OF THE BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY IN CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT FOR MEDICAL PERSONNEL PERFORMING NEONATAL AND PEDIATRIC CARE IN UKRAINE

A.G. Babintseva, Yu.D. Hodovanets

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

Summary

Continuous professional development of doctors and nurses using modern learning tools is the key to the quality and effectiveness of neonatal and pediatric care in Ukraine, especially given the extremely difficult challenges of wartime. The basic principles of continuing professional development (CPD) of Ukrainian medical and pharmaceutical practitioners were approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 725 "Regulations on the System of Continuing Professional Development of Medical and Pharmaceutical Workers" dated July 14, 2021.

The article presents the experience of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University (BSMU) (Head - Doctor of Medicine, Professor Nechytailo Y. M.) in conducting CPD activities for medical staff providing neonatal and pediatric care in Ukraine. The Department hosts specialization and internship cycles in Neonatology and Pediatric Anesthesiology, as well as all kinds of professional seminars, workshops, simulation trainings and professional schools. The target group of the CPD activities is neonatologists, pediatric anesthesiologists, pediatricians, pediatric neurologists, family medicine doctors, emergency medicine doctors, etc.

The educational activity is carried out on the basis of the Training Center for Modern Technologies of Perinatal Medicine (headed by Doctor of Medicine, Professor Yuliya Godovanets), the Center for Simulation Medicine and Innovative Technologies COSMIT of BSMU and clinical bases of the department. The training process involves the use of full-time and distance learning.

Based on the current educational requirements and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2016 dated 10.11.2022, the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of BSMU has launched CPD cycles for medical and pharmaceutical staff with higher, entry-level (short cycle) and first (bachelor's) level of higher medical and pharmaceutical education and Masters in Nursing.

Key words: Continuing Professional Development; Simulation Medicine; Neonatology; Pediatrics.

Контактна інформація:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна – доктор медичних наук, 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/GLR-5882-2022>

Годованець Юлія Дмитрівна – доктор медичних наук, 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=57841664600>

Contact Information:

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

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

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

Yuliya Godovanets – MD, Doctor of Medical Sciences, Full 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=57841664600>



РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ/ RESULTS OF DISSERTATIONS AND RESEARCH WORKS

UDC: 616.28-008.13/.14:[616-092:612.22]-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.3

ON THE QUESTION OF HEARING
IMPAIRMENT IN PREMATURE CHILDREN
WHO HAVE EXPERIENCED OXIDATIVE
STRESS AT BIRTH

**T.M. Klymenko¹, T.K. Znamenska²,
O.Yu. Karapetyan¹, O.P. Melnichuk³**

Kharkiv national medical university
(Kharkiv, Ukraine)¹

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology
named after academician O.M. Lukyanova of the
NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)²

Communal nonprofit enterprise «City perinatal
center» Kharkiv city council¹
(Kharkiv, Ukraine)³

Summary

Introduction. Hearing impairment (HI) occupies an important place among perinatal pathology. According to the WHO, the frequency of severe hearing impairment is observed in 1–2 per 1000 newborns and in 15% of newborns who required intensive therapy after birth. Mild and moderate HI occurs in 1–2% of children with perinatal pathology.

The aim of the work is to study the predictors of hearing impairment and the factors that determine the severity of deafness in children aged 2–3 months who suffered oxidative stress at birth.

Material and methods. 131 cases of observation of newborns of 27–36 weeks of gestation with HI in Communal nonprofit enterprise «City perinatal center» Kharkiv city council were analyzed. Children whose families had cases of HI were excluded from the study. During the observation, the audiological examination was carried out in the newborn period (primary examination) and at 2–3 months of age. To meet the aim of the work, alternative groups were formed: Group I (n=51) with unilateral and Group II (n=80) with bilateral hearing impairment.

To determine the predictors of the severity of PS in the comparison groups, the factors determining deafness were studied, and their prognostic informativeness was established. The t-Student and φ-Fisher criteria were determined, the Wald-Henkin heterogeneous sequential procedure algorithm was used, predictive coefficients (PC) and informativeness (I) were determined.

By decision of the Bioethics Commission № 3 dated March 21, 2023, the study materials comply with the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the International Recommendations of the Helsinki Declaration on Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the Laws of Ukraine, and the requirements of the Code of Ethics of a Doctor of Ukraine.

The study was carried out within the framework of the scientific research work of the Department of Pediatrics № 3 and Neonatology of KhNMU «Study of peculiarities of the course of oxidant stress diseases in newborns» 2022–2024 (state registration № A22U000025).

Results. Factors of obstetric and somatic anamnesis of the mother did not influence the nature of HI in the child. Among the complications of pregnancy and childbirth in the anamnesis of children with bilateral HI, dysfunction of placenta was more often observed 33.8 and 13.7 % (p<0.001), threat of abortion 30.0 and 17.6 % (<0.05), anemia pregnant women 31.2 and 13.7 % (p<0.001), fetal distress 56.2 and 37.3 % (p<0.01), cesarean delivery 68.8 and 47.1 % (p <0.001), especially regarding fetal distress – 67.3 and 29.2 % (p<0.001).

The frequency of bilateral HI in children is inversely proportional to gestational age and birth weight and is associated with a low Apgar score. Sexual dimorphism was revealed: girls predominated in the group with bilateral hearing loss, 56.2 and 35.3 % (p<0.001). Children with bilateral HI more often required surfactant therapy 78.8 and 33.3 % (p<0.001), as well as longer respiratory support and oxygen therapy.

In the study, bilateral HI was more common in children with diseases whose pathogenesis is closely related to oxidative stress: periventricular leukomalacia 55.0 and 7.8 % (<0.001); bronchopulmonary dysplasia (BPD) of the 2nd and 3rd degree: 23.7 and 2.0 % (p<0.001) and 23.7 and 0 % (p<0.001), respectively; retinopathy of prematurity grade 2–3 42.5 and 17.6 % (p<0.001); with an PDA 81.3 and 41.2 % (p<0.001), including when surgical closure was necessary, 18.5 and 9.5 % (p<0,05). The highest informativeness of hearing impairment in children who have undergone oxidative stress belongs to the following characteristics: gestational age (6.14), total duration of mechanical ventilation (5.54), body weight (5.44), BPD (5.4), duration of mechanical ventilation in mode of normoventilation (4.1), duration of oxygen therapy (3.91), PDA (3.72).

The most significant prognostic factors of bilateral hearing impairment: the presence of BPD 2–3 stages. (-13.8); intraventricular hemorrhage (IVH) 2–3 st. (-12.4); total duration of ventilator ≥21 days (-10.33); gestation period ≤29 weeks (-8.6); periventricular leukomalacia (PVL) 2–3 st. (-8.48); duration of oxygen therapy ≥21 days (-7.38); body weight (-6.94).

Conclusions: The most significant prognostic factors of bilateral hearing impairment: the presence of BPD 2–3

st. (-13.8); IVH 2–3 st. (-12.4); total duration of ventilator ≥ 21 days (-10.33); gestation period ≤ 29 weeks (-8.6); periventricular leukomalacia 2–3 st. (-8.48); duration of oxygen therapy ≥ 21 days (-7.38); body weight (-6.94), etc. Bilateral hearing impairment is predicted in newborns based on the presence of gestational immaturity (gestational term ≤ 29 weeks), BPD grade 2–3, IVH grade 2–3, total duration of mechanical ventilation and oxygen therapy > 21 days, PVL grade 2–3. In our study, no reliable relationship was found between the nature of the hearing impairment of a prematurely born child and the somatic and obstetric anamnesis of the mother. Gender characteristics among premature infants with bilateral HI were characterized by the predominance of the female gender, 56.2 and 35.3 % ($p < 0.001$).

Key words: Preterm Infants; Hearing Impairment; Oxidative Stress.

Introduction

Hearing impairment (HI) occupies an important place among perinatal pathology. According to the WHO, the frequency of severe hearing impairment is observed in 1–2 per 1000 newborns and in 15 % of newborns who required intensive therapy after birth. Mild and moderate HI occurs in 1–2% of children with perinatal pathology [1-4].

Oxidative stress is the process of damage and death of cells as a result of oxidation under the action of reactive oxygen species – superoxide and hydrogen peroxide, which are formed in the child's body under the influence of hypoxia [5-8]. Reactive oxygen species play an important role in the pathogenesis of such diseases of prematurely born children as bronchopulmonary dysplasia [9, 10], periventricular leukomalacia [11, 12], retinopathy of prematurity [13, 14], patent ductus arteriosus [15], etc. [16-18].

Despite the significant progress achieved in understanding the mechanisms of development, diagnosis, therapy and prevention of HI, there are a number of scientific and practical problems of this pathology in infants and young children [19, 20]. One of the most important is the organization of specialized step-by-step care for children with hearing impairment [14, 21, 22]. The creation of an effective program of follow-up monitoring of children with deafness is impossible without knowledge of the factors that determine the nature and severity of HI in children and the consequences of the disease [3, 4, 23]. The pediatrician's ability to predict the course and consequences of HI in children with perinatal pathology allows to increase the effectiveness of medical and social monitoring of this contingent of patients [20-27].

The aim of the work is to study the predictors of hearing impairment and the factors that determine the nature and severity of deafness in children aged 2–3 months who suffered oxidative stress at birth.

Material and methods

131 cases of observation of newborns of 27–36 weeks of gestation with HI in Communal nonprofit enterprise «Kharkiv city perinatal center» Kharkiv city council were analyzed. Children whose families had cases of HI were excluded from the study. During the observation, the audiological examination was carried out in the newborn period (primary examination) and at 2–3 months of age. To solve the aim of the work, alternative groups were formed: Group I (n=51) with unilateral and Group II (n=80) with bilateral hearing impairment.

To determine the predictors of the severity of HI in the comparison groups, the factors determining deafness were studied, and their prognostic

informativeness was established. Statistical processing of the obtained data was carried out using the STATISTICA 7 program (StatSoft Inc. USA). The parametric t-Student test and the non-parametric ϕ -Fisher test were used to determine the reliability of the differences between groups. To determine the prognostic significance of the indicators, the Wald non-uniform sequential procedure algorithm was used, prognostic coefficients (PC) and informativeness (I) [28].

The study was carried out within the framework of the scientific research work of the Department of Pediatrics № 3 and Neonatology of KhNMU «Study of peculiarities of the course of oxidant stress diseases in newborns» 2022–2024 (state registration № A22U000025). By decision of the Bioethics Commission № 3 dated March 21, 2023, the study materials comply with the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the International Recommendations of the Helsinki Declaration on Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the Laws of Ukraine, and the requirements of the Code of Ethics of a Doctor of Ukraine.

Results and discussion

In the group with unilateral HI, boys predominated 64.7 & 43.8 %, and in the group with bilateral hearing loss – girls 56.2 % & 35.3 % ($p < 0.001$). More severe HI was inversely proportional to gestational age and birth weight: bilateral HI was more prevalent among children 29 weeks gestation and less 85.0 % & 11.8 % ($p < 0.001$) and with a birth weight less than 1200.0 87.5 % & 17.7 % ($p < 0.001$) (Table 1).

Studying the factors of obstetric and somatic anamnesis of the mother, reliable influence on the nature of HI in the child of the mother's age, the number of pregnancies and births in the anamnesis, as well as the presence of chronic somatic pathology was not found. Only in the presence of artificial termination of pregnancy in the history of the mother, bilateral PS prevailed 30.0% versus 13.7% ($p < 0.05$).

A study of pregnancy data showed that some factors demonstrated a reliable relationship with the nature of deafness. Among the complications of pregnancy, bilateral HI in a child was more often observed in the presence of fetoplacental insufficiency 33.8 % & 13.7 % ($p < 0.001$), threat of termination of pregnancy 30.0 % & 17.6 % ($p < 0.05$), anemia of pregnant women 31.2 % & 13.7 % ($p < 0.001$), fetal distress 56.2 % & 37.3 % ($p < 0.01$) (Table 2). Among children born by caesarean section, children with bilateral HI predominated 68.8 % & 47.1 % ($p < 0.001$), and among indications for caesarean section in case of fetal distress, children had bilateral PS significantly more often 67.3 % & 29.2 % ($p < 0.001$).

Table 1

Characteristics of comparison groups by anthropometric data and gender

Indicator	Gradation	I group (n=51), abs abs (%)	II group (n=80), abs abs (%)	P
Gender	Male	33 (64,7)	35 (43,8)	<0,001
	Female	18 (35,3)	45 (56,2)	<0,001
Age of gestation, weeks	≤29 тижнів	6 (11,8)	68 (85,0)	<0,001
	30–31	21 (41,1)	8 (10,0)	<0,001
	≥32 тижнів	24 (47,1)	4 (5,0)	<0,001
Body weight, g	<1200 г	9 (17,7)	70 (87,5)	<0,001
	1200,0–1500,0	31 (60,8)	8 (10,0)	<0,001
		12 (23,5)	2 (2,5)	<0,001

Table 2

Characteristics of the comparison groups according to the obstetric history of the mother, the course of pregnancy, and the method of delivery

Indicator	Gradation	I group (n=51), abs (%)	II group (n=80), abs (%)	P
Chronic pathology of the mother	Yes	14 (27,5)	25 (31,3)	>0,05
	No	37(72,5)	55 (68,7)	>0,05
Medical abortion	Yes	7 (13,7)	19 (23,8)	<0,05
	No	44 (86,2)	61 (76,2)	<0,05
Threat of abortion	Yes	9 (17,6)	24 (30,0)	<0,05
	No	42 (82,4)	56 (70,0)	<0,05
Dysfunction of placenta	Yes	7 (13,7)	27 (33,8)	<0,001
	No	44 (86,3)	53 (66,2)	<0,001
Fetal distress	Yes	19 (37,3)	45 (56,2)	<0,01
	No	32 (62,7)	35 (43,8)	<0,01
Anemia in Pregnancy	Yes	7 (13,7)	25 (31,2)	<0,001
	No	44 (86,3)	55 (68,8)	<0,05
Cesarean delivery	Yes	27 (52,9)	25 (31,2)	<0,001
	No	24 (47,1)	55 (68,8)	<0,001
* Indications for cesarean section	Fetal distress	7 (29,2)	37 (67,3)	<0,001
	Placental abruption	4 (16,7)	10 (18,2)	>0,05
	Other indications	13(54,1)	8 (14,5)	<0,001

* To calculate statistical differences, the number of groups n1=24 and n2=55 was used, according to the number of children born by caesarean section.

Bilateral HI was more often observed among children who had a low Apgar score: at the 1st minute ≤4 points 78.7 % & 27.5 % (p<0.001) and at the 5th minute ≤5 points 40.0 % & 11.7 % (p<0.001) (Table 3). The degree of respiratory distress syndrome (RDS) in our study was correlated with bilateral HI. Among children without RDS at birth or with RDS 1st unilateral HI prevailed 25.6 % & 6.2 % (p<0.001) and 30.0 % & 4.0 % (p<0.001), respectively. Among children with RDS of the 2nd degree, no significant difference in the nature of HI was found. And among children with RDS of the 3rd century bilateral hearing loss prevailed 78.8 % & 33.3 % (p<0.001). Surfactant therapy was more often required by children with bilateral HI, 78.8 % & 33.3 % (p<0.001), which

indicates their gestational immaturity and the severity of respiratory disorders at birth.

Among children who required high-frequency ventilation, ventilation with MAP>12 cm H₂O, FiO₂≥35%, as well as long-term ventilation with MAP=8–12 cm H₂O, FiO₂=21–30%, children with bilateral HI prevailed: 6.3% & 0% (p<0.001), 35.0% & 7.8% (p<0.001), and 73.8% & 11.8% (p<0.001), respectively. Also, children with bilateral HI required longer respiratory support and oxygen therapy. The total duration of mechanical ventilation ≤5 days and oxygen therapy ≤20 days are associated with unilateral HI 66.7% & 8.8% (p<0.001) and 86.3% vs. 25.0% (p<0.001), respectively. Conversely, among children with a total duration of mechanical ventilation and oxygen therapy

≥21 days, children with bilateral HI predominated 63.8% & 5.9% (p<0.001) and 75,0% & 13,7%, respectively. Among children who required mechanical ventilation for a total duration of 6–20 days, no significant difference in the nature of HI was found.

We paid special attention to CNS pathology, since hearing is anatomically and functionally very closely

related to the nervous system. Bilateral HI was significantly more often observed in the presence of intraventricular hemorrhage (IVH) in the child: 1st 30.0 % & 19.6 % (p<0.05); 2–3ed 17.5 % & 0 % (<0.001); periventricular ischemia of the 3rd degree. 90.0 % & 51.0 % (<0.001), periventricular leukomalacia (PVL) 2–3 degrees 55.0 % & 7.8 % (<0.001).

Table 3

Characteristics of the comparison groups based on the Apgar score, the severity of RDS, and respiratory therapy

Indicator	Gradation	I group (n=51), abs (%)	II group (n=80), abs (%)	P
Apgar score 1', points	≤4	14 (27,5)	63 (78,7)	<0,001
	≥5	37 (72,5)	17 (21,2)	<0,001
Apgar score 5', points	≤5	6 (11,7)	32 (40,0)	<0,001
	≥6	45 (88,2)	48 (60,0)	<0,001
RDS, degree	немає	11 (25,6)	5 (6,2)	<0,001
	1	12 (30,0)	3 (4,0)	<0,001
	2	17 (42,5)	32 (42,7)	<0,05
	3	11 (27,5)	40 (53,3)	<0,001
Surfactant therapy	так	17 (33,3)	63 (78,8)	<0,001
	ні	34 (66,7)	17 (21,2)	<0,001
Invasive ventilation: MAP=8–12 cm H ₂ O, FiO ₂ 21–30%, days	≤5	45 (88,2)	21 (26,2)	<0,001
	≥6	6 (11,8)	59 (73,8)	<0,001
High-frequency ventilation	є	0 (0)	5 (6,3)	<0,001
	немає	51 (100,0)	75 (93,7)	<0,001
Invasive ventilation: MAP>12 cm H ₂ O, FiO ₂ ≥35%	є	4 (7,8)	28 (35,0)	<0,001
	немає	47 (92,2)	52 (65,0)	<0,001
Total duration of mechanical ventilation, days	≤5	34 (66,7)	7 (8,8)	<0,001
	6–20	14 (27,4)	22 (27,4)	0
	≥21	3 (5,9)	51 (63,8)	<0,001
Oxygen therapy, days	≤20	44 (86,3)	20 (25,0)	<0,001
	≥21	7 (13,7)	60 (75,0)	<0,001
The total duration of the treatment, days	≤40	32 (62,7)	18 (22,5)	<0,001
	41–60	14 (27,4)	20 (25,0)	>0,05
	≥61	5 (9,8)	47 (58,8)	<0,001

HI is more common in children with diseases whose pathogenesis is closely related to oxidative stress (bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), patent ductus arteriosus (PDA)). In our study, bilateral HI was correlated with ROP grade 2–3rd in 42.5 % & 17.6 % (p<0.001); BPD 2–3rd degree: 23.7 % & 2.0 % (p<0.001) and 23.7 % & 0 % (p<0.001), respectively; with an PDA 81.3 % & 41.2 % (p<0.001), including when surgical closure was necessary, 18.5 % & 9.5 % (p<0.05).

Table 5 shows indicators associated with HI in newborns, which are listed in order of decreasing overall informativeness (Icom).

The highest informativeness of hearing impairment

in children who have undergone oxidative stress belongs to the following characteristics: gestational age (6.14), total duration of mechanical ventilation (5.54), body weight (5.44), BPD (5.4), duration of mechanical ventilation (4.1), duration of oxygen therapy (3.91), open ductus arteriosus (3.72), etc.

The most significant prognostic factors of bilateral hearing impairment: the presence of BPD 2–3 stages (-13.8); IVH 2–3 st. (-12.4); total duration of ventilator ≥21 days (-10.33); gestation period ≤29 weeks. (-8.6); periventricular leukomalacia 2–3 st. (-8.48); duration of oxygen therapy ≥21 days (-7.38); body weight (-6.94), etc.

Conclusions:

1. The most significant prognostic factors of bilateral hearing impairment: the presence of BPD 2–3 st. (-13.8); IVH 2–3 st. (-12.4); total duration of ventilator ≥ 21 days (-10.33); gestation period ≤ 29 weeks. (-8.6); periventricular leukomalacia 2–3 st. (-8.48); duration of oxygen therapy ≥ 21 days (-7.38); body weight (-6.94), etc.

2. Bilateral hearing impairment is predicted in newborns based on the presence of gestational immaturity (gestational term ≤ 29 weeks), BPD grade 2–3, IVH grade 2–3, total duration of mechanical ventilation and oxygen therapy > 21 days, PVL grade 2–3. In our study, no reliable relationship was found between the nature of the hearing impairment of a prematurely born child and the somatic and obstetric anamnesis of the mother.

Table 5

Prognostic significance of indicators associated with HI in newborns

Indicator	Gradation	I group (n=51), abs (%)	II group (n=80), abs (%)	PC	I	I _{com}
Age of gestation, weeks	≤ 29	6 (11,8)	68 (85,0)	-8,6	3,14	6,14
	30–31	21 (41,1)	8 (10,0)	6,14	0,95	
	≥ 32	24 (47,1)	4 (5,0)	9,74	2,05	
Total duration of mechanical ventilation, days	≤ 5	34 (66,7)	7 (8,8)	8,8	2,55	5,54
	6–20	14 (27,4)	22 (27,4)	0	0	
	≥ 21	3 (5,9)	51 (63,8)	-10,33	2,99	
Body weight, g	< 1200.0	9 (17,7)	70 (87,5)	-6,94	2,42	5,44
	1200.0–1500.0	31 (60,8)	8 (10,0)	7,84	2,0	
	> 1500.0	12 (23,5)	2 (2,5)	9,73	1,02	
Invasive ventilation: MAP 8–12 cm H ₂ O, FiO ₂ 21–30%, days	≤ 5	45 (88,2)	21 (26,2)	5,27	1,63	4,1
	≥ 6	6 (11,8)	59 (73,8)	-7,96	2,47	
Oxygen therapy, days	≤ 20	44 (86,3)	20 (25,0)	5,38	1,65	3,91
	≥ 21	7 (13,7)	60 (75,0)	-7,38	2,26	
Patent ductus arteriosus (PDA)	No	28 (54,9)	3 (3,7)	11,71	3,0	3,72
	Yes	21 (41,2)	65 (81,3)	-2,95	0,59	
	surgery clousing of PDA	2 (9,5)	12 (18,5)	-2,89	0,13	
Bronchopulmonary dysplasia, degree	No	47 (92,3)	36 (45,0)	3,12	0,74	3,46
	1	3 (5,9)	6 (7,6)	-1,1	0,01	
	2	1 (2,0)	19 (23,7)	-10,7	1,16	
	3	0 (0)	19 (23,7)	-13,8	1,56	
Apgar score 1', points	≤ 4	14 (27,5)	63 (78,7)	-4,57	1,7	3,07
	≥ 5	37 (72,5)	17 (21,2)	5,34	1,37	
The total duration of the treatment, days	≤ 40	32 (62,7)	18 (22,5)	4,45	0,89	2,81
	41–60	14 (27,4)	20 (25,0)	0,4	0,004	
	≥ 61	5 (9,8)	47 (58,8)	-7,78	1,91	
Periventricular leukomalation, degree	No	35 (68,6)	21 (26,2)	-1,17	0,12	2,14
	1	12 (23,6)	15 (18,8)	0,99	0,02	
	2–3	4 (7,8)	44 (55,0)	-8,48	2,0	
RDS, degree	No	11 (25,6)	5 (6,2)	6,16	0,6	2,1
	1	12 (30,0)	3 (4,0)	8,75	1,14	
	2	17 (42,5)	32 (42,7)	0	0	
	3	11 (27,5)	40 (53,3)	-2,87	0,37	
Surfactant therapy	Yes	17 (33,3)	63 (78,8)	-3,74	0,85	1,98
	No	34 (66,7)	17 (21,2)	4,98	1,13	
Retinopathy of prematurity, degree	No	17 (33,3)	3 (3,7)	9,54	1,41	1,89
	1	25 (49,0)	43 (53,8)	-0,41	0,01	
	2–3	9 (17,7)	34 (42,5)	-3,8	0,47	

Indications for cesarean section	Fetal distress	7 (29,2)	37 (67,3)	-3,63	0,69	1,83
	Placental abruption	4 (16,7)	10 (18,2)	-0,37	0,002	
	Other indications	13(54,1)	8 (14,5)	5,72	1,13	
Periventricular ischemia, degree	1–2	25 (49,0)	8 (10,0)	6,9	1,35	1,83
	3	26 (51,0)	72 (90,0)	-2,47	0,48	
INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES, DEGREE	No	41 (80,4)	42 (52,5)	1,85	0,26	1,38
	1	10 (19,6)	24 (30,0)	-1,85	0,1	
	2–3	0 (0)	14 (17,5)	-12,4	1,02	
Invasive ventilation: MAP >12 cm H ₂ O, FiO ₂ 21–30%	Yes	4 (7,8)	28 (35,0)	-6,52	0,89	1,1
	No	47 (92,2)	52 (65,0)	1,52	0,21	
Apgar score 5', points	≤5	6 (11,7)	32 (40,0)	-5,34	0,76	1,0
	≥6	45 (88,2)	48 (60,0)	1,67	0,24	
Dysfunction of placenta	YES	7 (13,7)	27 (33,8)	-3,95	0,39	0,51
	No	44 (86,3)	53 (66,2)	1,15	0,12	
Cesarean birth	Yes	27 (52,9)	25 (31,2)	2,29	0,25	0,43
	No	24 (47,1)	55 (68,8)	-1,65	0,18	
Anemia in Pregnancy	Yes	7 (13,7)	25 (31,2)	-3,57	0,31	0,4
	No	44 (86,3)	55 (68,8)	0,98	0,09	
Gender	Male	33 (64,7)	35 (43,8)	1,69	0,18	0,39
	Female	18 (35,3)	45 (56,2)	-2	0,21	
Fetal distress	Yes	19 (37,3)	45 (56,2)	-1,8	0,17	0,32
	No	32 (62,7)	35 (43,8)	1,56	0,15	
High-frequency ventilation	Yes	0 (0)	5 (6,3)	-8,0	0,21	0,22
	No	51 (100,0)	75 (93,7)	0,28	0,01	
Threat of abortion	Yes	9 (17,6)	24 (30,0)	-2,32	0,14	0,18
	No	42 (82,4)	56 (70,0)	0,71	0,04	

3. Gender characteristics among premature children with bilateral hearing impairment were characterized by the predominance of the female gender, 56.2% versus 35.3% (p<0.001).

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

Sources of funding: self-financing.

Reference:

- Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M, et al. Visual and Hearing Impairments After Preterm Birth. *Pediatrics* [Internet]. 2018[cited 2023 May 15];142(2):e20173888. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/142/2/e20173888/1064603/peds_20173888.pdf doi: 10.1542/peds.2017-3888
- Bielecki I, Horbulewicz A, Wolan T. Risk factors associated with hearing loss in infants: an analysis of 5282 referred neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(7):925-30. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.04.007
- Han JH, Shin JE, Lee SM, Eun HS, Park MS, Park KI. Hearing Impairments in Preterm Infants: Factors Associated with Discrepancies between Screening and Confirmatory Test Results. *Neonatal Med.* 2020;27(3):126-32. doi: 10.5385/nm.2020.27.3.126
- Stadio AD, Molini E, Gambacorta V, Giommetti G, Volpe AD, Ralli M, et al. Sensorineural Hearing Loss in Newborns Hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit: An Observational Study. *Int Tinnitus J.* 2019;23(1):31-6. doi: 10.5935/0946-5448.20190006
- Kishimoto-Urata M, Urata S, Fujimoto C, Yamasoba T. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Acquired Inner Ear Disorders. *Antioxidants* [Internet]. 2022[cited 2023 May 15];11(8):1469. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/8/1469> doi: 10.3390/antiox11081469
- Falsaperla R, Lombardo F, Filasco F, Romano C, Saporito MAN, Puglisi F, et al. Oxidative Stress in Preterm Infants: Overview of Current Evidence and Future Prospects. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2023 May 15];13(7):145. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/7/145> doi: 10.3390/ph13070145
- Gonzalez-Gonzalez S. The role of mitochondrial oxidative stress in hearing loss. *Neurol Disord Therap.* 2017;1(4):1-5. doi: 10.15761/NDT.1000117
- Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants* [Internet]. 2021[cited 2023 May 15];10(11):1672. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/11/1672> doi: 10.3390/antiox10111672
- Kimble A, Robbins ME, Perez M. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia: Role of Oxidative

- Stress from 'Omics' Studies. Antioxidants [Internet]. 2022[cited 2023 May 15];11(12):2380. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/12/2380> 10.3390/antiox11122380
10. Gray PH, Sarkar S, Young J, Rogers YM. Conductive hearing loss in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:278-82. doi: 10.1046/j.1440-1754.2001.00690.x
 11. Zhang C, Zhao X, Cheng M, Wang K, Zhang X. The Effect of Intraventricular Hemorrhage on Brain Development in Premature Infants: A Synthetic MRI Study. *Front Neurol* [Internet]. 2021[cited 2023 May 15];12:721312. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.721312/full> doi: 10.3389/fneur.2021.721312
 12. Egesa WI, Odoch S, Odong RJ, Nakalema G, Asimwe D, Ekuk E, et al. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. *Int J Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2023 May 15];6622598. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/ijpedi/2021/6622598.pdf> doi: 10.1155/2021/6622598
 13. Kuzienkova GA, Klymenko TM. Urinary Melatonin Metabolite in Premature Infants with Extremely and Very Low Birth Weight. *Ukr. ž. med. biol. sportu*. 2022;5(39):107-13 doi: 10.26693/jmbs07.05.107
 14. Rantakari K, Rinta-Koski OP, Metsäranta M, Hollmén J, Särkkä S, Rahkonen P, et al. Early oxygen levels contribute to brain injury in extremely preterm infants. *Pediatr Res*. 2021;90(1):131-9. doi: 10.1038/s41390-021-01460-3
 15. Klymenko T, Sorokolat Y, Karapetyan O, Kononovich M, Kuzenkova A. The role of sexual dimorphism and the state of the arterial duct in the formation of oxidative stress disease in preterm infants. *Georgian Med News*. 2022;322:109-15.
 16. Клименко ТМ, Кузенкова АА. Нові дефініції ведення новонароджених із хворобами окислювального стресу. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020;10(3):72-80. doi: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.10
 17. Prasad KN, Bondy SC. Increased oxidative stress, inflammation, and glutamate: Potential preventive and therapeutic targets for hearing disorders. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2020[cited 2023 May 15];185:111191. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0047637419301964?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.mad.2019.111191
 18. Klymenko TM, Kononovych MI. Clinical significance of correlation between persistent pulmonary hypertension and 8-hydroxy-2-desoxyguanosine level in premature newborns. *J Neonatal Perinatal Med*. 2023;16(1):81-5. doi: 10.3233/NPM-221005
 19. Vohr BR. Language and hearing outcomes of preterm infants. *Semin Perinatol*. 2016;40(8):510-9. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.003.
 20. Gentili N, Holwell A. Mental health in children with severe hearing impairment. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2011;17(1):54-62. doi: 10.1192/apt.bp.109.006718
 21. Frezza S, Catenazzi P, Gallus R, Gallini F, Fioretti M, Anzivino R, et al. Hearing loss in very preterm infants: should we wait or treat? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019;39(4):257-62. doi: 10.14639/0392-100X-2116
 22. Wroblewska-Seniuk K, Greczka G, Dabrowski P, Szyfter-Harris J, Mazela J. Hearing impairment in premature newborns-Analysis based on the national hearing screening database in Poland. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2023 May 15];12(9):e0184359. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184359> doi: 10.1371/journal.pone.0184359
 23. Salvago P, Immordino A, Plescia F, Mucia M, Albera A, Martines F. Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss and Auditory Maturation in Children Admitted to Neonatal Intensive Care Units: Who Recovered? *Children (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2023 May 15];9(9):1375. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/9/1375> doi: 10.3390/children9091375
 24. Aldè M, Berardino FD, Ambrosetti U, Barozzi S, Piatti G, Consonni D, et al. Hearing outcomes in preterm infants with confirmed hearing loss. *Int J Ped Otorhinolaryngol* [Internet]. 2022[cited 2023 May 15];161:111262. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165587622002233?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111262
 25. Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kono Y, Kusuda S; Neonatal Research Network, Japan. Trends in the neurodevelopmental outcomes among preterm infants from 2003-2012: a retrospective cohort study in Japan. *J Perinatol*. 2018;38(7):917-28. doi: 10.1038/s41372-018-0061-7
 26. Kayton A, Timoney P, Vargo L, Perez JA. A Review of Oxygen Physiology and Appropriate Management of Oxygen Levels in Premature Neonates. *Adv Neonatal Care*. 2018;18(2):98-104. doi: 10.1097/ANC.0000000000000434
 27. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337-51. doi: 10.1213/ANE.0000000000000705
 28. Wald A. Sequential tests of statistical hypotheses. *Ann Math Statist*. 1945;16(2):117-86. doi: <https://doi.org/10.1214/aoms/1177731118>

ДО ПИТАННЯ ПРО ПОРУШЕННЯ СЛУХУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ,
ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ПРИ НАРОДЖЕННІТ.М. Клименко¹, Т.К. Знаменська², О.Ю. Карапетян¹, О.П. Мельничук³Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)¹
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ, Україна)²Комунальне неприбуткове підприємство «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради
(м. Харків, Україна)³**Резюме**

Вступ. Важливе місце серед перинатальної патології займає порушення слуху (ПС). За даними ВООЗ частота тяжких порушень слуху спостерігається у 1 – 2 дітей на 1000 новонароджених та у 15 % новонароджених, які вимагали проведення інтенсивної терапії після народження, а ПС легкого та середнього ступеня зустрічаються у 1 – 2 % дітей з перинатальною патологією.

Мета роботи – вивчити предиктори порушення слуху та фактори, що визначають характер та тяжкість приглухуватості у дітей віком 2–3-х місяців, які перенесли оксидативний стрес при народженні.

Матеріал та методи дослідження. Робота виконана в межах НДР кафедри педіатрії №3 та неонатології ХНМУ «Вивчення особливостей перебігу хвороб оксидантного стресу у новонароджених» 2022–2024 рр. (держреєстрація № А22U000025).

Проаналізовано 131 випадок спостереження новонароджених 27–36 тижнів гестації з порушенням слуху у КНП «МПЦ» м. Харкова. З дослідження виключено дітей, в сім'ях яких були випадки порушення слуху будь-якого генезу. Для вирішення мети роботи були сформовані альтернативні групи: I група (n=51) з однобічним та II група (n=80) – двобічним порушенням слуху.

Для визначення предикторів тяжкості ПС у групах порівняння вивчалися фактори, що детермінують приглухуватість, встановлена їх прогностична інформативність. Визначалися критерії t-Стюдента та φ-Фішера, використаний алгоритм неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна, визначені прогностичні коефіцієнти (ПК) та інформативність (І).

Рішенням комісії з біоетики №3 від 21.03.2023 року матеріали дослідження відповідають Токійській декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародним рекомендаціям Гельсінської декларації щодо прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законом України, вимогам Етичного кодексу лікаря України.

Результати дослідження. Фактори акушерського та соматичного анамнезу матері не впливали на характер ПС у дитини. Серед ускладнень вагітності та пологів в анамнезі дітей з двобічним ПС частіше спостерігалися фетоплацентарна недостатність 33,8% проти 13,7 % (p<0,001), загроза переривання вагітності 30,0 % проти 17,6 % (<0,05), анемія вагітних 31,2 % проти 13,7 % (p<0,001), дистрес плода 56,2 % проти 37,3 % (p<0,01), народження шляхом кесаревого розтину 68,8 % проти 47,1 % (p <0,001), особливо з приводу дистресу плода – 67,3 % проти 29,2 % (p<0,001).

Частота двобічного ПС у дітей обернуто пропорційно терміну гестації та масі тіла при народженні та асоціюється з низькою оцінкою за шкалою Апгар. Виявлений статевий диморфізм: у групі з двобічним ураженням слуху переважали дівчинки 56,2 % проти 35,3 % (p<0,001). Діти з двобічним ПС частіше вимагали сурфактантної терапії 78,8 % проти 33,3 % (p<0,001), а також більш тривалої респіраторної підтримки та оксигенотерапії.

У проведеному дослідженні двобічне ПС частіше зустрічалось у дітей із захворюваннями, патогенез яких тісно пов'язаний з оксидативним стресом: перивентрикулярною лейкомаляцією (ПВЛ) 55,0 % проти 7,8 % (<0,001); бронхолегеневою дисплазією (БЛД) 2 та 3 ступеню: 23,7 % проти 2,0 % (p<0,001) та 23,7 % проти 0 % (p<0,001) відповідно; ретинопатією недоношених 2–3 ступеню 42,5 % проти 17,6 % (p<0,001); відкритою артеріальною протокою 81,3 % проти 41,2 % (p<0,001), у тому числі при необхідності її хірургічного закриття 18,5 % проти 9,5 % (p<0,05).

Найвища інформативність порушення слуху у дітей, що перенесли оксидативний стрес належить наступним ознакам: терміну гестації (6,14), загальній тривалості ШВЛ (5,54), масі тіла (5,44), БЛД (5,4), тривалості ШВЛ в режимі нормовентиляції (4,1), тривалості оксигенотерапії (3,91), відкритій артеріальній протоці (3,72).

Найбільш значущі прогностичні коефіцієнти двобічного порушення слуху: наявність БЛД 2–3 ст. (-13,8); ВШК 2–3 ст. (-12,4); загальна тривалість ШВЛ ≥ 21 доби (-10,33); термін гестації ≤ 29 тиж. (-8,6); ПВЛ 2–3 ст. (-8,48); тривалість оксигенотерапії ≥ 21 дня (-7,38); маса тіла (-6,94).

Висновки. Найбільш значущі прогностичні коефіцієнти двобічного порушення слуху: наявність БЛД 2–3 ст. (-13,8); ВШК 2–3 ст. (-12,4); загальна тривалість ШВЛ ≥ 21 доби (-10,33); термін гестації ≤ 29 тиж. (-8,6); перивентрикулярна лейкомаляція 2–3 ст. (-8,48); тривалість оксигенотерапії ≥ 21 дня (-7,38); маса тіла (-6,94) тощо. Двобічне порушення слуху прогнозується у гестаційно незрілих новонароджених (термін гестації ≤ 29 тижнів), з БЛД 2–3 ступеня, ВШК 2–3 ст., загальної тривалості ШВЛ та оксигенотерапії > 21 доби, ПВЛ 2–3 ступеня. У нашому дослідженні достовірно зв'язку між характером порушення слуху передчасно народженої дитини та соматичним й акушерським анамнезом матері не виявлено. Гендерні особливості серед передчасно народжених дітей із двобічним порушенням слуху характеризувалися перевагою жіночої статі 56,2 % проти 35,3 % (p<0,001).

Ключові слова: передчасно народжена дитина; порушення слуху; оксидативний стрес.

Contact Information:

Tetiana Klymenko – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Pediatric №3 and Neonatology of Educational and Scientific Institute for Postgraduate Training of the Kharkiv national medical university Kharkiv national medical university (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: klimenko57.t@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=6701325386>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/H-3698-2017>

Tetiana Znamenska – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Science, 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 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>

Olga Karapetyan – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics №3 and Neonatology of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: karapetyan.olga@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6741-7458>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57193823295>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/AFG-4312-2022>

Olga Melnichuk – neonatologist, Communal nonprofit enterprise «Kharkiv City Perinatal Center» Kharkiv city council (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: olga.melnichuk@gmail.com

Контактна інформація:

Клименко Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, в.о. завідувача кафедри педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: klimenko57.t@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=6701325386>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/H-3698-2017>

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», завідувачка 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>

Карапетян Ольга Юріївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії №3 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

Телефон: +38(050)860-85-94

e-mail: karapetyan.olga@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6741-7458>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57193823295>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/AFG-4312-2022>

Мельничук Ольга Павлівна – лікар неонатолог, КНП «Міський перинатальний центр» ХМР (м. Харків, Україна)

e-mail: olga.melnichuk@gmail.com



Received for editorial office on 02/02/2023
Signed for printing on 15/05/2023

UDC:616.831-009.11-053.2-078:577.161.2.088.6
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.4

TRAJECTORIES OF SERUM 25(OH)D IN CHILDREN WITH PARALYTIC SYNDROMES WHEN USING VITAMIN D FROM DIFFERENT MANUFACTURERS AND IN DIFFERENT DOSES

O. Riga, O. Mikhaylova

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Introduction

The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency varies significantly in different subpopulations of children depending on age and diseases, and recommendations for their correction in children with paralytic syndromes are limited.

Aim. Empirical determination of blood 25(OH)D trajectory in children with paralytic syndromes when using vitamin D from different manufacturers and in different doses.

Material and methods. The 25(OH)D (ng/ml) of blood serum was analyzed by immune-enzymatic method "Labline-90" (Austria) with the test system "Monobind Inc." (ELISA, USA) in 77 children with paralytic syndromes aged 1-18 years, a repeat study after vitamin D3 supplementation was conducted in 36 children. The rate of increase in 25(OH)D concentration per month was calculated. Methods of descriptive statistics, non-parametric correlation analysis and Kaplan-Meier survival analysis were used with MedCalc Statistical Software (Belgium).

This study was approved by the Ethics Committee (protocol No. 5, October 2021), which was conducted with the involvement of minor patients and did not contain measures that could harm their health.

The research was carried out within the framework of the Department of Pediatrics of Kharkiv National Medical University "Medical and social aspects of adaptation of children with somatic pathology in modern conditions" (state registration number 0120U102471, 2020).

Results. Vitamin D insufficiency was diagnosed in 17% of children with paralytic syndromes, and vitamin D deficiency in 73%, so daily doses of 2000-4000 IU of vitamin D3 from different manufacturers were recommended at the discretion of the parents for 6 months. In reality, children received doses from 500 to 5000 IU randomly, from 2 to 7 months. Doses were stratified as greater than 2000 IU and less than 2000 IU. If the child received a dose of 2000 IU or more, the rate of increase of 25(OH)D in the blood in children was 3.6 ng/ml per month, if the dose was less than 2000 IU - 1.6 ng/ml per month.

Conclusions. Children with paralytic syndromes should be screened and monitored for serum 25(OH)D levels. With a serum 25(OH)D level of less than 20 ng/ml, daily administration of vitamin D3 in a dose of at least 2000 IU for at least 6 months allows reaching a 25(OH)D level of 30 ng/ml in most of them. Further large-scale studies are needed to supplement current recommendations for vitamin D3 supplementation in children with paralytic syndromes.

Key words: Children; Paralytic Syndromes; 25-hydroxyvitamin D, Vitamin D.

Introduction

Epidemiologic studies of vitamin D deficiency in the pediatric population have shown that the prevalence of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) < 20 ng/ml in the blood serum is about 15%, and that of severe deficiency < 10 ng/ml is 1-2%. However, the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency varies considerably from one country to another and in different subpopulations of children depending on age and comorbidities [1, 2]. Known risk factors for vitamin D insufficiency and deficiency include reduced sun exposure, overweight or obesity, anticonvulsant medication, malnutrition or malabsorption, and other gastrointestinal diseases [3-9].

According to the recommendations of the Endocrine Society "Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline" (2011). the following risk groups are identified: infants who are exclusively breastfed or premature infants; dark-skinned infants; children with low vitamin D intake; obese children; infants and young children with growth disorders; children taking medications that contribute to vitamin D deficiency, including certain anticonvulsants, antiretroviral drugs or glucocorticoids; children with chronic diseases associated with impaired absorption, such as celiac disease, cystic fibrosis, inflammatory bowel disease, or cholestatic liver disease; children with malnutrition, amenorrhea, or immobilization;

children with chronic kidney disease or severe liver dysfunction, pregnant adolescents, or lactating adolescents [10].

That is, children with paralytic syndromes are potentially at risk of vitamin D deficiency and insufficiency, but screening in this category of children is not recommended at the national level, as well as the reduced awareness of primary care physicians in this area [11, 12].

The aim of the study

To empirically determine the paths of blood 25(OH)D in children with paralytic syndromes when using vitamin D from different manufacturers and in different doses.

Material and methods of the study

The study design was single-center, cross-sectional: the period from October 2021 to March 2022 (autumn-spring season). Demographic and clinical data were evaluated, and levels of motor dysfunction were determined [13].

The study involved 77 children with paralytic syndromes. Inclusion criteria: children aged 1-18 years with paralytic syndromes according to ICD-10 (cerebral palsy G 80, hemiplegia G 81, paraplegia and tetraplegia G 82, other paralytic syndromes G 83) associated with CNS damage due to hypoxia, bleeding, thrombosis, trauma; congenital brain defects. Exclusion criteria: rickets-like hereditary

diseases, undiagnosed progressive conditions with central nervous system disorders of unclear etiology, rickets in young children, congenital or hereditary skeletal disorders, liver and kidney disease, and patients who have already taken synthetic vitamin D supplements.

Serum 25(OH)D (ng/ml) was determined twice by enzyme-linked immunosorbent assay on a Labline-90 analyzer (Austria) using a commercial test system manufactured by MonobindInc. (ELISA, USA) according to the instructions.

The first serum 25(OH)D determination was performed in 77 children, and the second determination was performed in 36 children after vitamin D3 supplementation in the time interval of 2-7 months (median 6 months). Vitamin D3 supplementation was prescribed in any way available to parents (availability in pharmacies, liquid forms for chewing and swallowing dysfunction, financial capacity, etc.) in doses of 2000 - 4000 IU. After 6 months, the blood 25(OH)D study was repeated. Depending on the formulation, the dose was stratified as < 2000 IU and ≥ 2000 IU. An analysis was performed of an indicator independent of age and form of the drug, time - the rate of increase in 25(OH)D concentration over a certain period of time in children with paralytic syndromes, considering the initial, final level (state of deficiency and/or insufficiency) and dose of vitamin D3, which were provided by the manufacturer of a particular form of the drug, that is, to determine the empirical trajectories of its increase (or decrease) in this group of patients, with possible individual approaches to further correction according to the formula:

Rate of rise = $[25(OH)D1 - 25(OH)D2]/\text{hour}$, where:

25(OH)D1 is the serum value at the first test (ng/ml);

25(OH)D2 - blood serum level in the second study (ng/ml);

time in months.

Vitamin D insufficiency was considered at a serum 25(OH)D level of 20-30 ng/mL, and deficiency at a level < 20 ng/mL [60].

Statistical analysis was performed using MedCalcStatisticalSoftware version 18.2.1 (MedCalcSoftwarebvba, Ostend, Belgium; 2018). Descriptive analysis, frequency determination and 95% confidence interval (CI), nonparametric correlation analysis r (Spearman's rank correlation coefficient) and its 95% confidence interval (CI) were used. To provide further evidence of the time-dose-concentration relationships for the purpose of optimizing serum 25(OH)D, a series of Kaplan-Meier survival analysis procedures were performed to examine the distribution of events and to estimate conditional probabilities at each time point when an event occurs, or a covariate instead of time, and the ability to select a stratification variable to separately analyze different levels (strata) of that variable. The difference in the parameters was considered statistically significant at $p < 0.05$.

This study was approved by the Ethics Committee (Protocol No. 5 of October 2021), which was conducted with the involvement of minor patients and did not contain activities that could harm their health. Both parents were informed about the methods and scope of the study and agreed to their children's participation in this survey.

The study was conducted within the framework of the research work of the Department of Pediatrics of Kharkiv National Medical University "Medical and social aspects of adaptation of children with somatic pathology in modern conditions" (state registration number 0120U102471, 2020).

Study results and discussion. Paralytic syndromes in children were the result of cerebral palsy in 34 (44.2%), congenital brain defects in 23 (29.8%), and perinatal pathology in 20 (25.9%). The median age of the children with paralytic syndromes was 5 years, the minimum age was 1 year, and the maximum age was 17.5 years. Demographic and clinical data are presented in Table 1.

Table 1

Demographic data of children with paralytic syndromes

Data	n, %	95 % CI
Age		
1 – 4 years	20 (25,9)	16 – 35
4 – 7 years	33 (42,8)	31 – 54
7 – 11 years	14 (18,1)	9 – 26
11 – 18 years	10 (12,9)	5 – 20
Males	48 (62,4)	51 – 72
Females	29 (37,6)	27 – 48
Rural area	16 (20,7)	12 – 30
GMFCS		
III level	14 (18,1)	9 – 26
IV level	19 (24,6)	15 – 34
V level	44 (57,1)	45 – 68
Anticonvulsants	46 (59,7)	49 – 71
First study of 25(OH)D:		
Insufficiency 20 – 30 ng/ml	13 (16,8)	8 – 25
Deficiency < 20 ng/ml	56 (72,7)	63 – 82

Despite the fact that 69 (89.6%) children with paralytic syndromes were diagnosed with hypovitaminosis D, only 36 families agreed to further study - vitamin D3 supplementation with repeated serum 25(OH)D determination. All children, depending on their condition (deficiency or

insufficiency), were recommended to receive 2000 IU or 4000 IU of vitamin D3 from any manufacturer with repeated serum 25(OH)D determination in 6 months. However, the reality was that parents changed the prescribed dose on their own and performed a repeat test at a time convenient to them, without observing

the time interval. Therefore, we performed an individual analysis for each case (Table 2).

Stratification of the rate of increase in blood 25(OH)D concentration over time according to dose

showed that the median value in children with paralytic syndromes was 3.18 ng/ml/month: for children receiving a dose < 2000 IU - 1.6 ng/ml/month, > 2000 IU - 3.6 ng/ml/month ($p=0.0260$) (Fig. 1).

Table 2

Peculiarities of taking vitamin D3 in children with paralytic syndromes

Sing	N, (%), N=36	95 % CI
Dose of Vitamin D3		
500 IU	1 (2,7)	0 – 13
1000 IU	3 (8,3)	0 - 16
1200 IU	2 (5,5)	0 – 14
1500 IU	3 (8,3)	0 - 16
2000 IU	4 (11,1)	0- 21
2500 IU	2 (5,5)	0 – 14
3000 IU	4 (11,1)	0 - 21
3500 IU	6 (16,6)	4 - 29
4000 IU	6 (16,6)	4 - 29
5000 IU	4 (11,1)	0 - 21
Time Convenient		
2 month	1 (2,7)	0 - 13
3 month	3 (8,3)	0 - 16
4 month	4 (11,1)	0 - 21
5 month	4 (11,1)	0 - 21
6 month	21 (58,3)	41 - 74
7 month	3 (8,3)	0 - 16

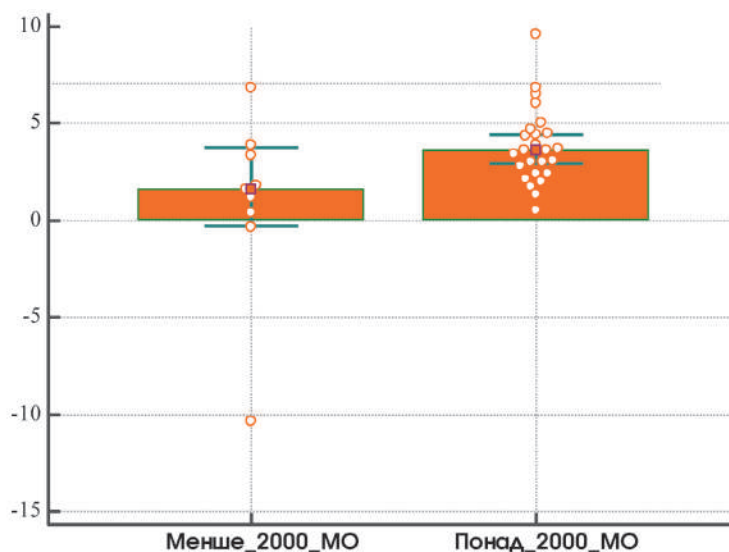


Figure 1. One-month rate of increase in serum 25(OH)D by vitamin D3 dose

In two cases we observed a decrease in serum 25(OH)D compared to the first study, i.e. a decrease in serum 25(OH)D concentration.

Example: A 5-year-old child with cerebral palsy, motor dysfunction level II. The serum 25(OH)D level at the first examination is 13.85 ng/ml (deficient state). The recommended dose was 4000 IU for 6 months with continued monitoring. However, the parents were “afraid of high doses” and prescribed 500 IU vitamin D3 for 7 months. Repeated examination of serum 25(OH)D - 11.37 ng/ml, the deficiency state deepened and decreased by (-2.48) ng/ml/month.

We found a significant correlation between the rate of increase and the dose of vitamin D3 taken ($r=0.4$, 95% CI 0.0580 - 0.629, $p=0.0225$).

To provide further evidence of the time-dose-concentration relationships, a series of Kaplan-Meier survival analyses were performed to optimize serum 25(OH)D. It was shown that the lower the dose of vitamin D3, the longer the prescribed intake (at least 6 months) (Chi-squared test - 10.7, $p=0.05$). It was proved that to correct vitamin D deficiency or insufficiency in children with paralytic syndromes from 1 to 18 years of age, a “stratified dose” of vitamin D32000 IU should be prescribed and administered daily for at least 6 months, according to the cumulative frequency of the rate of increase (Chi-square test - 42.6, $p=0.0001$).

The frequency of serum 25(OH)D deficiency and insufficiency in the first (1) and second (2) study was compared: deficiency in children with paralytic syndromes was 73% (1) and 11% (2) ($p=0.0001$),

insufficiency 17% (1) and 28% (2) ($p=0.1728$).

In recent decades, an increasing number of studies have demonstrated the multifunctional effect of vitamin D on the functioning of organs and systems, as vitamin D can also regulate many other cellular functions [14-20].

It is known that one of the most important international recommendations for vitamin D3 intake in children and adults today is the Endocrine Society Clinical Practice Guideline "Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline" (2011), which recommends that children aged 1-18 years at risk of vitamin D deficiency receive 2000 IU/day (upper limit 4000 IU) of vitamin D2 or vitamin D3 for at least 6 weeks or 50,000 IU of vitamin D2 once weekly for at least 6 weeks to achieve a blood 25(OH)D level above 30 ng/ml, followed by maintenance therapy of 600-1000 IU/ml. Children with neurological disorders are not included in the risk group [10]. In contrast to these recommendations, in the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment (2017), the working group recommends the assessment of micronutrient status (e. g. vitamin D, iron, calcium, phosphorus status) as part of the nutritional assessment of children with neurological disorders because monitoring micronutrient status in children with neurological disorders can have a significant impact on nutritional adequacy, hospital costs, and future outcomes. However, the doses and duration of correction are not specified [21].

We have shown that daily doses of less than 2000 IU of vitamin D3 and its administration for less than 6 months do not reach the level of 30 ng/ml in children aged 1-18 years with paralytic syndromes.

The data obtained provide grounds for optimizing approaches to correct hypovitaminosis D, which makes it important to improve the quality of life of such children. An important component is screening and monitoring in children and timely medical care. It should be noted that screening, monitoring, and vitamin D supplementation prevent the development of more serious complications,

such as osteopenia and fractures, secondary immunodeficiency, cognitive impairment, and other conditions associated with hypovitaminosis D. Therefore, the timely initiation of vitamin D3 supplementation in children with paralytic syndromes theoretically has social, medical, and economic implications [22-25].

Conclusions

Children with paralytic syndromes should be screened and monitored for serum 25(OH)D levels, as 17% have vitamin D insufficiency and 73% have deficiency. The trajectory of increase or decrease in 25(OH)D levels in children with paralytic syndromes depends on the dose and timing of vitamin D3 supplementation. If the serum 25(OH)D level is less than 20 ng/mL, daily administration of vitamin D3 at a dose of at least 2000 IU for at least 6 months allows most of them to reach a 25(OH)D level of 30 ng/mL. The average rate of increase of 25(OH)D concentration in ng/ml in 1 month in children aged 1-18 years with paralytic syndromes is 1.6 ng/ml/month if children receive a dose of vitamin D3 less than 2000 IU, if children receive a dose of 2000 IU or more - 3.6 ng/ml/month, which should be considered in the medical monitoring of this category of patients. Communication with parents of children with paralytic syndromes is needed regarding dosages, forms, and monitoring of adequate serum 25(OH)D levels. Further large-scale studies are needed to supplement current recommendations for vitamin D3 supplementation in children with paralytic syndromes.

Prospects for further research: determination of 25(OH)D concentration in children with paralytic syndromes depending on: 1) the type of diet and the use of clinical formulations with a specific vitamin D3 content; 2) the lifestyle and duration of sun exposure; 3) different anticonvulsant therapy regimens.

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

Sources of funding. The article is published without any financial support.

References:

1. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009;124(5):1404-10. doi: 10.1542/peds.2008-2041
2. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
3. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417. doi: 10.1542/peds.2007-1894
4. Shulhai AM, Pavlyshyn H, Shulhai O. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019;54(1):57-63. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.08
5. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. *J Adolesc Health*. 2011;48(5):448-52. doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.01.011
6. Vijayakumar M, Bk A, George B, Bhatia V. Vitamin D Status in Children on Anticonvulsant Therapy. *Indian J Pediatr*. 2022;89(6):541-5. doi: 10.1007/s12098-021-03853-y
7. Sudfeld CR, Mugusi F, Muhimi A, Aboud S, Nagu TJ, Ulanga N, et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation for the prevention of pulmonary tuberculosis and mortality in HIV: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2020[cited 2023 May 15];7(7):e463-71. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(20\)30108-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(20)30108-9/fulltext) doi: 10.1016/S2352-3018(20)30108-9
8. Chau YY, Kumar J. Vitamin D in chronic kidney disease. *Indian J Pediatr*. 2012;79(8):1062-8. doi: 10.1007/s12098-012-0765-1
9. Polzonetti V, Pucciarelli S, Vincenzetti S, Polidori P. Dietary Intake of Vitamin D from Dairy Products Reduces the Risk of Osteoporosis. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2023 May 15];12(6):1743. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1743> doi: 10.3390/nu12061743
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
11. Paker N, Yavuz Mollavelioglu T, Bugdaycı D, Ones K, Bardak AN, Karacan I, et al. Vitamin D levels in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2023;16(1):163-9. doi: 10.3233/PRM-190622
12. Le Roy C, Barja S, Sepúlveda C, Guzmán ML, Olivarez M, Figueroa MJ, et al. Vitamin D and iron deficiencies in children and adolescents with cerebral palsy. *Neurologia*. 2021;36(2):112-8. doi: 10.1016/j.nrl.2017.11.005
13. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214-23. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
14. Matías-Guío J, Oreja-Guevara C, Matias-Guío JA, Gomez-Pinedo U. Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis.

Neurologia. 2018;33(3):177-86. doi: 10.1016/j.nrl.2016.05.001

15. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2019[cited 2023 May 15];19(10):101. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-019-1201-y> doi: 10.1007/s11892-019-1201-y

16. Korkmaz FN, Ozen G, Unal AU, Odabasi A, Can M, Asıcıoglu E, et al. Vitamin D levels in patients with small and medium vessel vasculitis. *Reumatol Clin*. 2022;18(3):141-6. doi: 10.1016/j.reuma.2020.11.004

17. Vernia F, Valvano M, Longo S, Cesaro N, Viscido A, Latella G. Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients* [Internet]. 2022[cited 2023 May 15];14(2):269. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/2/269> doi: 10.3390/nu14020269

18. Radulović Ž, Zupan ZP, Tomazini A, Varda NM. Vitamin D in pediatric patients with obesity and arterial hypertension. *Sci Rep* [Internet]. 2021[cited 2023 May 15];11(1):19591. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-98993-8.pdf> doi: 10.1038/s41598-021-98993-8

19. Gao YX, Zhang J, Man Q, Li Y, Jia S. The association between vitamin D levels and metabolic syndrome components among metropolitan adolescent population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;35(1):55-63. doi: 10.1515/jpem-2021-0581

20. Libuda L, Timmesfeld N, Antel J, Hirtz R, Bauer J, Führer D, et al. Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: results of a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2020;59(8):3415-24. doi: 10.1007/s00394-020-02176-6

21. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):242-64. doi: 10.1097/MPG.0000000000001646

22. Głąbska D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Guzek D. The Influence of Vitamin D Intake and Status on Mental Health in Children: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2021[cited 2023 May 15];13(3):952. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/952> doi: 10.3390/nu13030952

23. Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2023 May 15];12(10):3189. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3189> doi: 10.3390/nu12103189

24. Alenazi KA. Vitamin D deficiency in children with cerebral palsy: A narrative review of epidemiology, contributing factors, clinical consequences and interventions. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(4):2007-13. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.12.026

25. Seth A, Aneja S, Singh R, Majumdar R, Sharma N, Gopinath M. Effect of impaired ambulation and anti-epileptic drug intake on vitamin D status of children with cerebral palsy. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(3):193-8. doi: 10.1080/20469047.2016.1266116

ТРАЕКТОРІЇ 25(ОН)D КРОВІ У ДІТЕЙ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ВЖИВАННІ ВІТАМІНУ D РІЗНИХ ВИРОБНИКІВ ТА У РІЗНИХ ДОЗАХ

О.О. Піза, О.В. Михайлова

Харківський національний медичний університет
(м. Харків, Україна)

Резюме.

Вступ. Поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D значно відрізняється в різних субпопуляціях дітей залежно від віку та захворювань, а рекомендацій щодо їх корекції у дітей з паралітичними синдромами обмежені.

Мета. Емпіричне визначення траєкторії 25(ОН)D крові у дітей з паралітичними синдромами при вживанні вітаміну D різних виробників та у різних дозах.

Матеріал та методи. Досліджували 25(ОН)D (нг/мл) сироватки крові імуноферментним методом «Labline-90» (Австрія) з тест-системою «MonobindInc.» (ELISA, США) у 77 дітей з паралітичними синдромами віком 1 – 18 років, повторне дослідження після дотації вітаміну D3 проведено у 36 дітей. Розраховували швидкість підйому концентрації 25(ОН)D за місяць.

Використовували методи описової статистики, непараметричного кореляційного аналізу аналізу виживання Kaplan-Meier з програмою MedCalc Statistical Software (Бельгія).

Дане дослідження схвалено Комітетом з Етики (протокол № 5 від жовтня 2021 р.), яке проводилося із залученням неповнолітніх пацієнтів і не містило заходів, які можуть завдати шкоди їх здоров'ю.

Дослідження проведено в межах НДР кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету «Медико-соціальні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0120U102471, 2020 рік).

Результати дослідження. У 17 % дітей з паралітичними синдромами діагностовано недостатність вітаміну D, а у 73 % - дефіцит, тому рекомендували щоденні дози 2000 – 4000 МО вітаміну D3 різних виробників на розсуд батьків упродовж 6 місяців. Реально діти отримували дози від 500 до 5000 МО хаотично, від 2 до 7 місяців. Дози стратифікували як понад 2000 МО та менше 2000 МО. Якщо дитина отримала дозу 2000 МО та більше, то швидкість підйому 25(ОН)D в крові у дітей було 3,6нг/мл на місяць, якщо дозу менше 2000 МО - 1,6 нг/мл на місяць.

Висновки. Діти з паралітичними синдромами мають підлягати скринінгу та моніторингу рівня 25(ОН)D сироватки крові. При рівні 25(ОН)D сироватки крові менше 20 нг/мл щоденне призначення вітаміну D3 у дозі не менше 2000 МО упродовж не менше ніж 6 місяців дозволяє досягти рівня 25(ОН)D 30нг/млу більшості з них. З метою доповнення сучасних рекомендацій із дотації вітаміну D3 дітям з паралітичними синдромами потрібно проведення подальших широкомасштабних досліджень.

Ключові слова: діти; паралітичні синдроми; 25-гідроксівітамін D; вітамін D.

Contact Information:

Olena Riga – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Pediatrics № 1 and Neonatology Department, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: yeletskayaelena@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0531-3914>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195470389>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-2881-2017>

Aleksandra Mikhaylova – Postgraduate Student, Pediatrics № 1 and Neonatology Department, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: ov.myhailova@knmu.edu.ua, sashamikhaylova7@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2487-5683>

Контактна інформація:

Різа Олена – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: yeletskayaelena@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0531-3914>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195470389>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-2881-2017>

Михайлова Олександра – аспірант кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: ov.myhailova@knmu.edu.ua, sashamikhaylova7@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2487-5683>



UDC: 616.24-008.331.1-022.324-07-
085:[615.816.2+615.225]-053/.32
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.5

ALGORITHM OF A DIFFERENTIATED APPROACH TO MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION IN PREMATURE INFANTS

T. Klymenko, M. Kononovych

Educational and Scientific Institute for Postgraduate
Training of the Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary

Introduction. Oxidative stress (OS) is recognized as a contributing factor to the development of persistent pulmonary hypertension (PPH) in premature infants. In the modern scientific literature, there is a lack of unequivocal recommendations for the management of PPH, considering the levels of OS, what determines the need for the development of a differentiated approach for management to infants with pulmonary hypertension.

The aim of the study. To increase the efficacy of management of premature infants with persistent pulmonary hypertension with asphyxia and respiratory distress syndrome based on the development of the algorithm of a differentiated approach for management of pulmonary hypertension considering the levels of oxidative stress as determined by the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG).

Material and methods. Were analyzed the observations of 96 infants born prematurely at gestational age of 26/1–34/6 weeks: group I consisted of 50 infants with respiratory distress syndrome (RDS), group II - 50 infants with RDS associated with perinatal asphyxia. PPH was determined by echocardiography on the 1st and on the 3rd-5th day of life, and quantitative determination of the urinary 8-OHdG (ng/ml) was performed on 44 neonates on the 1st and in dynamics on the 3rd-5th day of life using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). For comprehensive radiographic assessment of PPH, all infants received chest X-Ray with determination of Moore's, Schwedel's, and cardiothoracic indexes (CTI).

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2019 software. Under the conditions of normal distribution of quantities, parametric statistical methods were used to calculate the arithmetic mean (M) and the representativeness error of the mean (m). Using Fisher's exact test (φ) we analyzed the quantitative parameters. Using the heterogeneous sequential Wald procedure, development of diagnostic criteria was performed. The essence of the procedure is to determine both diagnostic (DC), prognostic coefficients (PC) and diagnostic informativeness (I) of the investigated indicators. The minimum informativeness of the feature required for addition to the developed algorithm was considered $I \geq 0.25$.

The algorithm was developed on the basis of diagnostic coefficients of clinical and anamnestic data of the examined groups of children, echocardiographic criteria for the presence and determination of the degree of PPH, the dynamics of OS levels and their comparison with the indicators of a comprehensive radiological assessment of pulmonary hypertension in prematurely born infants with RDS and perinatal asphyxia in association with RDS in gestational age of 26-34 weeks.

Design of a study was discussed and approved at a session of the Ethical commission of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Prot. № 5 from 18.12.2020). All parents gave an informed consent for examination of their children.

The study was carried out in accordance to the plan of the research work of the Department of Neonatology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education "Study of features of the course of oxidative stress diseases in newborns" (January 2022 - December 2024), state registration number 0122U000025.

Results. Has been developed an algorithm of a differentiated approach to management of premature infants with RDS and asphyxia with PPH, the essence of which - is to improve and individualize the method of mechanical lung ventilation (MLV) for each individual case.

Conclusions. For prematurely born infants at gestational age 26-34 weeks, is important to determine the level of the urinary 8-OHdG on the 1st and 3rd-5th days of life to decide the severity of OS. For management of newborns with PPH, in the case of an increase of the level of 8-OHdG by the 3rd-5th day of life, is recommended to increase the ventilator parameters; in the case of a decrease - diminish the ventilation parameters or extubate an infant.

Keywords: Premature Infants; Persistent Pulmonary Hypertension; Oxidative Stress.

Introduction

Oxidative stress (OS) is recognized as a contributing factor to the development of persistent pulmonary hypertension (PPH) in premature infants [1-4]. One of the reliable biomarkers for determining the severity of OS in premature infants is the level of the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) [5-8], which correlates with mean pulmonary artery pressure (mPAP) and duration of respiratory support. The article presents the results of scientific work on the development of a differentiated approach to management of PPH. On the first step, an analysis of modern medical literature was provided and the need

to improve the management of patients with PPH was determined [9]. On the second step, was founded the correlation between OS and mPAP levels in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) and asphyxia [10, 11]. On the next step we analyzed the types and duration of respiratory support, their correlations with the dynamics of OS levels in prematurely born infants with PPH [12].

The aim of the study - to increase the efficacy of management of premature infants with persistent pulmonary hypertension with asphyxia and respiratory distress syndrome based on the development of the

algorithm of a differentiated approach for management of pulmonary hypertension considering into account the levels of oxidative stress as determined by the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG).

Material and methods

Were analyzed the observations of 96 infants born prematurely at gestational age of 26/1–34/6 weeks, which were carried out in the intensive care unit for premature newborns at the Kharkiv City Perinatal Center in accordance with modern protocols.

In the presence of combined pathology, newborns were divided into two groups: group I consisted of 50 infants with respiratory distress syndrome (RDS), group II - 50 infants with RDS associated with perinatal asphyxia. Clinical characteristics of groups is presented in the table 1. The inclusion criteria for both groups were the presence of PPH.

The definitive diagnosis of PPH was established by echocardiography monitoring according to the method described in European recommendations [13].

A quantitative measurement of the value of the urinary 8-OHdG, ng/ml on the 1st day of life, and on the 3rd–5th day of life was provided by ELISA using the DNA Damage ELISA kit, Enzo Life Sciences (USA) as the manufacturer's instructions require.

In the comprehensive radiographic assessment of PPH, chest X-Ray was used with the determination of Moore's, Schwedel's, and cardiothoracic indexes (CTI) according to the method proposed by V.V. Spuzhak. with co-authors [14].

The algorithm was developed on the basis of clinical and anamnestic data of the examined groups

of children, echocardiographic criteria for the presence and determination of the degree of PPH, the dynamics of OS levels and their comparison with the indicators of a comprehensive radiological assessment of pulmonary hypertension in prematurely born infants with RDS and perinatal asphyxia in association with RDS.

Design of a study was discussed and approved at a session of the Ethical commission of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Prot. № 5 from 18.12.2020). All parents gave an informed consent for examination of their children.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2019 software. Under the conditions of normal distribution of quantities, parametric statistical methods were used to calculate the arithmetic mean (M) and the representativeness error of the mean (m). Using Fisher's exact test (φ) we analyzed the quantitative parameters. Using the heterogeneous sequential Wald procedure, development of diagnostic criteria was performed [15]. The essence of the procedure is to determine both diagnostic (DC), prognostic coefficients (PC) and diagnostic informativeness (I) of the investigated indicators.

The minimum informativeness of the feature required for addition to the developed algorithm was considered $I \geq 0.25$.

The study was carried out in accordance to the plan of the research work of the Department of Neonatology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education "Study of features of the course of oxidative stress diseases in newborns" (January 2022 - December 2024), state registration number 0122U000025.

Table 1

Clinical characteristics of patient groups, n (%), $M \pm m$

Indicator	Group I (n=50)	Group II (n=50)
Gestational age, weeks	30,66±0,42	30,34±0,51*
Weight at birth (g)	1399 ±125	1520 ±155*
Boys, n (%)	26 (52%)	25 (50%)
Girls, n (%)	24 (48%)	25 (50%)

Note: * - $p > 0.05$ - no difference between groups

Results and discussion of the study

After studying the anamnesis data of the examined newborns, a high diagnostic significance ($5.0 \geq I \geq 1.0$) was established for the following coefficients: birth weight ($I=4.35$), presence of perinatal asphyxia ($I=3.60$), Apgar score on the 5th minute of life ($I=3.49$), gestational age ($I=3.24$), type of delivery ($I=1.68$), Apgar score on the 1st minute of life ($I=1.13$), appropriation for gestational age ($I=1.13$), the presence of placental dysfunction during pregnancy ($I=1.11$), child's gender ($I=1.04$). Moderate diagnostic significance ($1.0 \geq I \geq 0.50$) was characteristic of the presence of arterial hypertension during pregnancy ($I=0.60$).

To determine the possibility of using the OS biomarker in clinical practice for the management of premature infants with PPH, we analyzed the dynamics of the urinary 8-OHdG. It was established that a decrease in 8-OHdG levels on the 3rd-5th day

of life indicates a favorable course of PPH ($I=6.39$).

In our previous studies, it was established that the intensity of decreasing of the urinary 8-OHdG in prematurely born infants correlates with the duration of respiratory support [11]. Therefore, for including to the algorithm for the management of PPH in prematurely born infants in the early neonatal period, we analyzed the effect of the methods of the respiratory support on the course of PPH. High diagnostic significance was established ($5.0 \geq I \geq 1.0$) to the duration of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) – $I = 3.03$, traditional mechanical ventilation – $I = 2.49$, and non-invasive types of respiratory support – NIV and CPAP – $I = 1.56$.

For the effective management of PPH in premature infants in the early neonatal period, a comprehensive radiological assessment of pulmonary hypertension is important, which includes the determination of Moore's, Schwedel's, and CTI indices [16, 17] when

performing a chest X-ray examination on the 1st and 3rd-5th days of life. Among the above indices, the Schwedel index (I=4.22) has the highest diagnostic significance, which represents the diameter of the descending branch of the right pulmonary artery in its proximal section and is measured from the outer wall of the intermediate bronchus to the outer contour of the pulmonary artery [18].

Clinical recommendations for the treatment of persistent pulmonary hypertension in premature infants are controversial [19-22]. Modern trends of the management of PPH are passing over the need to optimize respiratory support in prematurely born infants with RDS and with RDS associated with perinatal asphyxia in the early neonatal period and improve the management of PPH [23-25].

The obtained results of the informativeness of prenatal and postnatal anamnesis, the level of OS, the

radiological assessment of pulmonary hypertension led us to the idea of developing a complex algorithm for the diagnosis of PPH in premature infants. According to the algorithm of the heterogeneous sequential procedure, all indicators were divided into gradations with further calculation of diagnostic coefficients (DC) and general diagnostic informativeness (I), which made it possible to form a multimarker diagnostic system (table 2). Management using the developed algorithm was carried out by algebraic summation of DC until the diagnostic threshold was reached, which for the 95% level of reliability was ≥ -13.0 , and for the 99% level - $DC \geq -20$. If there is a "-" sign next to the sum of DC of all indicators, there is a risk of developing PPH of a significant/severe degree, and the "+" sign indicates a favorable course of PPH. If the diagnostic threshold was not reached when adding DC of all algorithm indicators, the course was considered indeterminate.

Table 2

Algorithm of a differentiated approach to management of persistent pulmonary hypertension in premature infants

Indicator	Gradation	DC	I
mPAP on the 3rd – 5th day of life, mmHg	<40	+9.0	7.0
	≥40	-9.0	
Decrease of the 8-OHdG levels on the 3rd – 5th day of life	don't decreased	-7.8	6.39
	decreased	+9.3	
Birth weight, g	<1500	-3.8	4.35
	≥1500	+11.6	
Schwedel's index on the 3rd -5th day of life, cm	0,4-0.5	+8.5	4.22
	> 0.5	-5.0	
Perinatal asphyxia	present	-6.0	3.60
	not present	+6.0	
Apgar score on the 5th minute of life	1-3 points	-9.0	3.49
	4-6 points	-0.5	
	>6 points	+23.8	
Gestational age, weeks	26-29	-9.7	3.24
	30-34	+3.3	
Moore's index on the 3rd -5th day of life, %	36-40%	+6.7	3.23
	41-45%	-1.3	
	>45%	-6.3	
Duration of the HFOV, hours	<48	+3.1	3.03
	>48	-9.5	
Duration of TMV, hours	<72	+3.4	2.49
	>72	-6.9	
CTI on the 3rd -5th day of life, %	50-59	+3.4	2.49
	≥60	-6.9	
mPAP on the 1st day of life, mmHg	<40	+4.0	1.98
	≥40	-4.6	
Type of delivery	natural childbirth	-8.0	1.68
	Cesarean section	+1.9	
NIV/CPAP- the only one type of respiratory support	yes	+7.2	1.56
	no	-2.0	
Apgar score on the 1st minute of life	1-3 points	-4.3	1.13
	>3 points	+2.4	
Appropriation for gestational age	non-appropriative	-12.5	1.13
	appropriative	+1.8	
Placental disfunction during pregnancy	present	-2.6	1.11
	not present	+3.8	

Conclusions

1. The following clinical and diagnostic factors have a high diagnostic significance for the development of PPH of a significant/severe degree: birth weight <1500 g (I=4.35), perinatal asphyxia (I=3.60), Apgar score on the 1st minute of life 1-3 points (I=1.13), on the 5th minute of life < 7 points (I=3.49), gestational age < 30 weeks (I=3.24), natural childbirth (I=1.68), non-appropriate for gestational age (I=1.13), male gender (I=1.04), placental dysfunction during pregnancy (I=1.11), arterial hypertension during pregnancy (I=0.60).

2. Important to determine the level of the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine for premature infants born with RDS and perinatal asphyxia in the gestational age of 26-34 weeks, to decide the severity of oxidative stress on the 1st and on the 3rd -5th day of life. The levels of 8-OHdG have a high diagnostic value for determining the risk of developing PPH of a significant/severe degree on the 3rd-5th day of life (I=6.39): decreased levels of 8-OHdG in the urine indicates a favorable course of PPH, and increased - indicates the risk of developing PPH of a significant/severe degree.

Reference:

1. Rawat M, Lakshminrusimha S, Vento M. Pulmonary hypertension and oxidative stress: Where is the link? *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2022[cited 2023 May 10];27(4):101347. Available from: [https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X\(22\)00026-9/fulltext](https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X(22)00026-9/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2022.101347
2. Mikhael M, Makar C, Wissa A, Le T, Eghbali M, Umar S. Oxidative Stress and Its Implications in the Right Ventricular Remodeling Secondary to Pulmonary Hypertension. *Front Physiol* [Internet]. 2019[cited 2023 May 10];10:1233. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.01233/full> doi: 10.3389/fphys.2019.01233
3. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2023 May 10];22(22):12504. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12504> doi: 10.3390/ijms222212504
4. Poyatos P, Gratacós M, Samuel K, Orriols R, Tura-Ceide O. Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Pulmonary Hypertension. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2023 May 10];12(5):1006. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/5/1006> doi: 10.3390/antiox12051006
5. Millán I, Piñero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I, Vento M. Oxidative Stress in the Newborn Period: Useful Biomarkers in the Clinical Setting. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2018[cited 2023 May 10];7(12):193. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/7/12/193> doi: 10.3390/antiox7120193
6. Ferrante G, Carota G, Li Volti G, Giuffrè M. Biomarkers of Oxidative Stress for Neonatal Lung Disease. *Front Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2023 May 10];9:618867. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.618867/full> doi: 10.3389/fped.2021.618867
7. Elkabany ZA, El-Farrash RA, Shinkar DM, Ismail EA, Nada AS, Farag AS, et al. Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relation to disease severity. *Pediatr Res*. 2020;87(1):74-80. doi: 10.1038/s41390-019-0464-y
8. Di Fiore JM, Vento M. Intermittent hypoxemia and oxidative stress in preterm infants. *Respir Physiol Neurobiol*. 2019;266:121-9. doi: 10.1016/j.resp.2019.05.006
9. Клименко ТМ, Карапетян ОЮ, Кононович МІ. Проблеми та резерви ведення новонароджених дітей з легеневою гіпертензією. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020;2(36):58-63. doi: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.7
10. Klymenko TM, Kononovych MI. Clinical significance of correlation between persistent pulmonary hypertension and 8-hydroxy-2-desoxyguanosine level in premature newborns. *J Neonatal Perinatal Med*. 2023;16(1):81-5. doi: 10.3233/NPM-221005
11. Klymenko T, Kononovych M. Diagnostic aspects of persistent pulmonary hypertension in premature infants with oxidative stress. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2022;12(2(44)):19-23. doi: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.3.
12. Klymenko T, Kononovych M. Clinical significance of dynamics between oxidative stress levels during mechanical lung ventilation in premature infants with persistent pulmonary hypertension. *ScienceRise: Medical Science*. 2022;4(49):50-4. doi: 10.15587/2519-4798.2022.262638
13. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPIC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(9):879-901. doi: 10.1016/j.healun.2019.06.022
14. Спужак МІ, Вороньжев ІО, Крамний ІО, Шаповалова ВВ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб діагностики ступеня тяжкості легеневої гіпертензії у новонароджених з гіпоксично-травматичними ураженнями ЦНС. Патент України на корисну модель №13141. 2006 Бер 3.
15. Wald A. Sequential tests of statistical hypotheses. *Ann Math Statist*. 1945;16(2):117-86. doi: <https://doi.org/10.1214/aoms/1177731118>
16. Jayasekera G, Peacock A. Imaging of the heart and the pulmonary circulation in pulmonary hypertension. In: Janes SM, editor. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Elsevier Ltd; 2022. p. 567–81. doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.11564-8

3. In the complex radiological assessment of the degree of severity of PPH in premature infants with perinatal asphyxia and RDS is important to use the X-ray index of Schwedel, which has a high diagnostic significance (I=4.22).

4. The high diagnostic value of the duration of types of respiratory support for the prognosis of the course of PPH in premature infants was established: the risk of developing PPH of a significant/severe degree is indicated by: duration of HFOV >48 hours (I=3.03) duration of TMV > 72 hours (I =2.49), or if NIV/CPAP is not the only type of respiratory support (I=1.56).

Prospects for further research. Prospects for further research are the study of diagnostic and prognostic factors for the development of persistent pulmonary hypertension in premature infants with perinatal pathology, considering the degree of oxidative stress.

Conflict of interest: none.

Financing: self-financing.

17. Jayasekera G, Peacock AJ. Advanced Imaging in pulmonary hypertension. In: Maron BA, Zamanian RT, Waxman AB, editors. Pulmonary Hypertension. 1st ed. Springer; 2016. p. 199-217. doi:10.1007/978-3-319-23594-3_12
18. Сенаторова ГС, Логвінова ОЛ, Лапшин ВФ, Муратов ГР, Башкірова НВ. Легенева гіпертензія в дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію. Новини медицини та фармації. 2015;15(558):28-32.
19. Elinoff JM, Agarwal R, Barnett CF, Benza RL, Cuttica MJ, Gharib AM, et al. Challenges in Pulmonary Hypertension: Controversies in Treating the Tip of the Iceberg. A Joint National Institutes of Health Clinical Center and Pulmonary Hypertension Association Symposium Report. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(2):166-74. doi: 10.1164/rccm.201710-2093PP
20. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. Eur Respir J [Internet]. 2019[cited 2023 May 10];53(1):1801916. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/53/1/1801916.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.01916-2018
21. Arjaans S, Zwart EAH, Roofthoof M, Kooi EMW, Bos AF, Berger RMF. Pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a call to standardize echocardiographic screening and follow-up policy. Eur J Pediatr. 2021;180(6):1855-65. doi: 10.1007/s00431-021-03931-5
22. El-Saie A, Shivanna B. Novel Strategies to Reduce Pulmonary Hypertension in Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. Front Pediatr [Internet]. 2020[cited 2023 May 10];8:201. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00201/full> doi: 10.3389/fped.2020.00201
23. Kumaran U, Sheno A. Management of pulmonary hypertension in preterm infants - a review. J Neonatol. 2022;36(2):143-52. doi: 10.1177/09732179221084669
24. Logan JW, Nath S, Shah SD, Nandula PS, Hudak ML. Respiratory support strategies in the management of severe, longstanding bronchopulmonary dysplasia. Front Pediatr [Internet]. 2022[cited 2023 May 10];10:1016204. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1016204/full> doi: 10.3389/fped.2022.1016204
25. Tana M, Tirone C, Aurilia C, Lio A, Paladini A, Fattore S, et al. Respiratory Management of the Preterm Infant: Supporting Evidence-Based Practice at the Bedside. Children (Basel) [Internet]. 2023[cited 2023 May 10];10(3):535. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/10/3/535> doi: 10.3390/children10030535

АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Т.М. Клименко, М.І. Кононович

**Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету
(м. Харків, Україна)**

Резюме.

Вступ. Оксидативний стрес (ОС) визнано фактором, що сприяє розвитку персистуючої легеневої гіпертензії (ПЛГ) у передчасно народжених дітей. Недостатність у сучасній літературі однозначних рекомендацій щодо менеджменту ПЛГ з урахуванням рівнів ОС визначає потребу в розробці диференційованого підходу до надання допомоги новонародженим із легеневою гіпертензією.

Мета дослідження. Підвищення ефективності надання медичної допомоги передчасно народженим дітям з персистуючою легеневою гіпертензією з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом на підставі розробки алгоритму диференційованого підходу до ведення легеневої гіпертензії з урахуванням рівнів оксидативного стресу за визначенням рівня 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (8-OHdG) в сечі.

Матеріал та методи дослідження.

Були проведені систематизовані спостереження над 96 передчасно народженими дітьми терміном гестації 26/1–34/6 тижнів: I групу склали 50 дітей з респіраторним дистрес-синдромом (РДС), групу II - 50 дітей з РДС у поєднанні з асфіксією при народженні. Проведено визначення наявності ПЛГ в першу та на 3-5 добу життя за допомогою ехокардіографії, а 44 дітям проведено кількісне визначення рівня 8-OHdG (нг/мл) на першу добу життя та повторно – на 3–5 добу методом імуноферментного аналізу (ІФА). Для комплексної променевої оцінки ПЛГ всім дітям було проведено Ro ОГК з підрахунком індексів Мура, Шведеля та кардіоторакального індексу (КТІ).

Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2019 року. За умов нормального розподілу величин застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Кількісні параметри аналізувалися за допомогою кутового критерію Фішера (φ). Для розроблення діагностичних критеріїв застосовувалася неоднорідна послідовна процедура Вальда. Суть процедури полягає в визначенні як діагностичних (ДК), прогностичних коефіцієнтів (ПК) і діагностичної інформативності (І) досліджуваних показників. Мінімальною інформативністю ознаки, необхідною для додавання до розробленого алгоритму вважали І ≥ 0,25.

Алгоритм створювався на основі діагностичних коефіцієнтів клініко-анамнестичних даних обстежених груп дітей, ультразвукових критеріїв наявності та визначення ступеню тяжкості ПЛГ, динаміки рівнів ОС та зіставлення їх з показниками комплексної променевої оцінки легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією у поєднанні з РДС в гестаційному віці 26-34 тижні.

Дизайн дослідження був обговорений та схвалений на засіданні медико-етичної комісії Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 5 від 18.12.2020 р.). Усі батьки дали інформовану згоду на обстеження своїх дітей.

Дослідження проведено відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Вивчення особливостей перебігу хвороб оксидативного стресу у новонароджених» (січень – грудень 2024 р.), номер державної реєстрації 0122U000025.

Результати дослідження. Розроблено алгоритм диференційованого підходу до ведення недоношених новонароджених з РДС та асфіксією з ПЛГ, сутність якого – у вдосконаленні та індивідуалізації вибору методики штучної вентиляції легень (ШВЛ) для кожного окремого випадку.

Висновки. Передчасно народженим дітям в терміні гестації 26-34 тижні для визначення тяжкості ОС важливо визначення рівня 8-OHdG в сечі в першу та в динаміці – на 3-5 добу життя. При веденні новонароджених з ПЛГ у випадку зростання рівню 8-OHdG к 3-5 добі життя рекомендовано підвищення параметрів ШВЛ; при зниженні – пом'якшення параметрів ШВЛ або екстубація дитини.

Ключові слова: передчасно народжені діти; персистуюча легенева гіпертензія; оксидантний стрес.

Contact Information:

Tetiana Klymenko – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Pediatric №3 and Neonatology of Educational and Scientific Institute for Postgraduate Training of the Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: klimenko57.t@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=6701325386>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/H-3698-2017>

Mariia Kononovych – Postgraduate Student, Educational and Scientific Institute for Postgraduate Training of the Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: konon_92@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-1444>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=5784226250>

Контактна інформація:

Клименко Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, в.о. завідувача кафедри педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: klimenko57.t@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=6701325386>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/H-3698-2017>

Кононович Марія Ігорівна – аспірант кафедри педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: konon_92@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-1444>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=5784226250>



Received for editorial office on 12/03/2023
Signed for printing on 27/05/2023

UDC-: 616-085.816.2-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.6

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH PROLONGED MECHANICAL VENTILATION IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS

A.O. Menshykova, D.O. Dobryansky

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Ministry of Health of Ukraine (Lviv, Ukraine)

Summary

Introduction. Mechanical ventilation (MV) remains a life-saving intervention for the sickest very low birth weight (VLBW) neonates. Despite the widespread use of non-invasive respiratory support, many VLBW neonates require some duration of MV during their initial hospitalization. As prolonged exposure to MV is associated with adverse outcomes in VLBW infants, it is important to identify the factors that influence the duration of this intervention.

The study aimed to determine the factors affecting the duration of MV in VLBW infants.

Material and methods. Data from a prospectively created computerized database were used in a retrospective cohort study. The database included information on 1086 VLBW infants < 32 weeks' gestation who were ventilated at any time during their hospitalization at the tertiary care hospital between January 2010 and December 2020. Factors that potentially influenced the duration of MV were examined.

The research was carried out in compliance with the requirements of bioethics as part of the planned scientific work of the department (state registration number 0117U001083).

The data obtained were analyzed using descriptive and comparative statistics, as well as Spearman's rank correlation coefficient and one-way analysis of covariance (ANCOVA). Measurements with normal distribution are presented as mean (standard deviation). Non-parametric continuous data are presented as median (interquartile range). All values were considered significant when $p < 0.05$.

The study was carried out as a part of the planned scientific work of the department "Clinical-laboratory and instrumental substantiation of differential approaches to diagnosis, treatment and prevention of childhood diseases" (state registration number 0122U000164) without external sources of funding.

Results. According to univariate analysis, bronchopulmonary dysplasia (BPD) ($rS=0.32, p<0.05$), severe BPD ($rS=0.418, p<0.05$), pneumothorax ($rS=0.06, p=0.05$), severe intraventricular hemorrhages (IVH) ($rS=0.255, p<0.05$), periventricular leukomalacia (PVL) ($rS=0.15, p<0.05$), sepsis ($rS=0.087, p<0.05$), necrotizing enterocolitis ($rS=0.088, p<0.05$), longer duration of antibiotic therapy ($rS=0.168, p<0.05$), and a lower gestational age ($rS=-0.118, p<0.05$) were associated with longer duration of MV in VLBW infants. At the same time, BPD ($F=18.544, p<0.0001$), severe BPD ($F=109.810, p<0.0001$), severe IVH ($F=23.859, p<0.0001$), PVL ($F=15.031, p<0.0001$), and more days of antibiotic therapy ($F=13.173, p<0.0001$) significantly and independently affected the duration of MV based on the results of one-way ANCOVA.

Conclusion. Severe lung and brain injury and prolonged antibiotic exposure were the main risk factors that significantly and independently prolonged MV in VLBW infants.

Keywords: Duration of Mechanical Ventilation; Risk Factors; Very-low-birth-weight Infants.

Introduction

Mechanical ventilation (MV) is an important intervention to treat respiratory failure and reduce mortality in very low birth weight (VLBW) infants [1]. Severe respiratory failure is a common problem in extremely preterm infants. Most of them may initially require MV to maintain adequate ventilation and oxygenation due to weak respiratory effort, incomplete lung development and surfactant deficiency, or when non-invasive respiratory support fails [2, 3]. Approximately half of extremely preterm neonates require MV due to failure of continuous positive airway pressure after birth [4] or fail their first extubation attempt and require resumption of MV [5]. Despite the important role of MV in reducing mortality in premature infants with severe lung disease, its prolonged use is often associated with complications [6]. The duration of MV exposure determines outcomes in VLBW infants. Immature lungs are more susceptible to damage and MV increases the risk of secondary lung injury [2, 7, 8]. Prolonged MV is associated with an increased incidence of BPD [6, 9] and influences its severity [10]; increases the risk of pulmonary hypertension, retinopathy of prematurity requiring surgical

correction, periventricular leukomalacia (PVL), and is associated with prolonged hospital stay, postnatal growth failure [6], mortality, neurodevelopmental impairment [11, 12], and feeding problems [12]. The use of MV in VLBW infants during the neonatal period was significantly associated with a history of asthma by 12 years of age and a higher incidence of bronchial hyperresponsiveness [13]. Data on risk factors associated with prolonged MV are limited. Very preterm infants may require prolonged MV for a variety of reasons. Given the adverse outcomes associated with prolonged MV, it is important to identify risk factors that influence the duration of MV to improve outcomes in VLBW infants.

The study aimed to determine the factors affecting the duration of MV in VLBW infants with GA < 32 weeks.

Material and methods

Data from a prospectively created computerized database were used in a retrospective cohort study. The database included information on 1086 VLBW infants < 32 weeks' gestation who were treated with MV at

any time during their hospitalization at the tertiary care hospital between January 2010 and December 2020.

The main perinatal characteristics (maternal morbidity and complications of pregnancy and delivery, multiple gestation, antenatal steroid prophylaxis, cesarean section, need for resuscitation, BW and GA), morbidities such as respiratory distress syndrome (RDS), BPD, pneumothorax, intrapartum hemorrhage, and neonatal death were recorded, pneumothorax, intraventricular hemorrhage (IVH), PVL, patent ductus arteriosus (PDA), sepsis, and necrotizing enterocolitis (NEC), as well as medical interventions (surfactant administration, duration of antibiotic therapy) that may affect the duration of MV.

Database clinical definitions

RDS was diagnosed based on the need for supplemental oxygen to maintain pulse oximeter saturation above 90% within the first 24 hours of life and radiographic data consistent with the disease. BPD was diagnosed at 36 weeks of PMA according to the clinical definition after an oxygen reduction test [16, 17]. IVH and PVL were assessed by head ultrasound and at autopsy when appropriate. IVH severity was graded according to Papille [18]. PDA was confirmed by Doppler echocardiography. NEC was diagnosed according to modified Bell's criteria [19].

Standard respiratory support protocols were applied to all neonates with routine monitoring of vital signs and arterial blood gas measurements.

The study was approved by the Ethics Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University on 3 March 2011 (Act №3).

The data obtained were analyzed using descriptive and comparative statistics, as well as Spearman's rank correlation coefficient and one-way analysis of covariance (ANCOVA). Measurements with normal distribution are presented as mean (standard deviation). Non-parametric continuous data are presented as median (interquartile range). All values are considered significant when $p < 0.05$.

The study was carried out as a part of the planned scientific work of the department "Clinical-laboratory and instrumental substantiation of differential approaches to diagnosis, treatment and prevention of childhood diseases" (state registration number 0122U000164) without external sources of funding.

Results and discussion

The study included 1086 VLBW infants who received MV at any time during the hospitalization. The mean gestational age of the infants included in the analysis was 27.599 (2.238) weeks. Approximately half of the infants were treated with surfactant. Six hundred seventy-eight (62.43%) of the infants survived to discharge. The median duration of MV was 47 (10-103) hours (Table 1).

It was found that lower GA, higher incidence of severe IVH, periventricular leukomalacia, BPD and especially its severe form, pneumothorax, sepsis, NEC, and more days of antibiotic therapy were significantly associated with longer duration of MV based on the results of univariate analysis (Table 2).

Bronchopulmonary dysplasia ($F=18.544$, $p<0.0001$), severe BPD ($F=109.810$, $p<0.0001$), severe IVH ($F=23.859$, $p<0.0001$), PVL ($F=15.031$, $p<0.0001$), and longer duration of antibiotic therapy ($F=13.173$, $p<0.0001$) significantly and independently increased the duration of MV based on a one-way analysis of covariance. The largest proportion of this effect was associated with severe BPD ($\eta^2 = 0.093$).

Although MV remains a life-saving treatment, especially for extremely preterm infants, prolonged exposure to MV is a significant risk factor for BPD, neurodevelopmental impairment, and other complications in very preterm infants.

In this retrospective cohort study, we describe a cohort of 1086 VLBW infants with GA < 32 weeks who were treated with MV at any time during their hospitalization and the factors influencing the duration of MV.

Table 1

Demographic and clinical characteristics of the cohort

Characteristics	Value
Gestational age, weeks ¹	27.599 (2.238)
Birth weight, g ¹	1007.181 (261.873)
Antenatal steroids ²	860 (79)
Caesarean section ²	464 (43)
Multiple pregnancies ²	277 (26)
Intubation and ventilation at birth ²	632 (58)
Surfactant administration ²	534 (49)
Pneumothorax ²	38 (3)
Bronchopulmonary dysplasia ²	135 (12)
Severe bronchopulmonary dysplasia ²	49 (5)
Duration of endotracheal MV, hours ³	47 (10-103)
Intraventricular hemorrhage, grade 3-4 ²	179 (16)
Periventricular leukomalacia ²	60 (6)
Necrotizing enterocolitis ²	41 (4)
Hemodynamically significant patent ductus arteriosus ²	176 (16)
Sepsis ²	165 (15)
Antibiotic therapy duration, days	13 (4-38)
Survived until discharge ²	678 (62)

Notes. 1 – mean (SD); 2 – number of cases (%), 3 – median (interquartile range).

Table 2

Factors associated with longer duration of MV in VLBW infants ($p < 0.05$)

Factors	r_s
Gestational age	-0,118
Intraventricular hemorrhage, grade 3-4	0,255
Periventricular leukomalacia	0,15
Bronchopulmonary dysplasia	0,32
Severe bronchopulmonary dysplasia	0,418
Pneumothorax	0,06
Sepsis	0,087
Necrotizing enterocolitis	0,088
Antibiotic therapy duration, days	0,168

Using correlation analysis, we found that GA, duration of antibiotic therapy, and major neonatal morbidity, especially BPD and severe IVH, were significantly associated with prolonged MV. Based on the results of multivariable analysis, BPD and especially severe form of the disease, severe IVH, PVL, and longer duration of antibiotic treatment remained significant independent determinants of prolonged duration of MV. In another study, the need for higher MV settings and higher respiratory resistance on the first day after birth were identified as risk factors for prolonged ventilation [14]. Both may be associated with more severe acute lung injury - the important factor in the development of BPD that initially determines the need for prolonged MV. At the same time, duration of MV was significantly correlated with increased ventilation/perfusion mismatch at 37 weeks postmenstrual age in preterm infants with BPD [20] and was independently associated with reduced lung volumes and lung growth during infancy [21]. Impaired lung growth and development and more severe lung injury in infants with BPD increase the need for MV. Similarly, the progression of acute lung injury to chronic failure influenced the duration of MV in our study.

Prolonged endotracheal ventilation is also associated with an increased likelihood of neurodevelopmental impairment [11]. Intraventricular hemorrhage may also complicate the course of severe RDS and determine the need for prolonged ventilation. Yossef et al [15] found a higher incidence of IVH in neonates requiring prolonged IPPV. In our study, both severe IVH and PVL significantly increased the duration of IPPV, but at the same time, it could not be excluded that the development of PVL was a consequence of prolonged IPPV. In any case, severe lung and brain injuries increase the duration of MV, which in turn makes the outcome of infants with these pathologies much worse.

Data describing the possible association between antibiotic treatment and increased incidence of BPD are controversial [22, 23]. It was found that each additional day of antibiotic therapy in the first 2 weeks of life was associated with an increased risk for and severity of BPD [22]. However, in another study, antibiotic exposure in the first week of life without culture-confirmed sepsis was not independently

associated with increased risk of BPD or death in preterm infants [23]. In our study, the longer duration of antibiotic exposure affected the duration of MV, suggesting a possible association of this intervention with acquired infections. At the same time, judicious use of antibiotics is important to improve outcomes in VLBW infants and to avoid the emergence of antibiotic resistance [24].

Several investigators identified lower GA as one of the main factors influencing the duration of MV [14, 15]. According to our data, higher GA was also associated with a shorter duration of this intervention, but lost its protective value after inclusion in the multivariable model.

The implementation of interventions that effectively prevent or reduce the severity of lung and brain injury has been shown to improve outcomes in VLBW infants. The use of antenatal steroid prophylaxis [25], non-invasive support after birth [26], caffeine [27], early surfactant administration with less invasive techniques [28], new modes of ventilation [1], and increased extubation attempts [29] can all reduce lung injury, the need for MV, and improve outcomes in VLBW infants. Also, effective treatment of infections and preventive measures to reduce the incidence of late infections are important to reduce the possibility of brain injury with the development of periventricular leukomalacia [30-32].

The advantage of this study is the cohort design with the inclusion of a large number of infants with a mean gestational age (SD) of 27.599 (2.238) weeks who received standard care in a single tertiary care center. The factors that significantly and independently prolong the duration of mechanical ventilation in very preterm infants have been identified.

This study also has several limitations. It was retrospective and observational by design, using the predetermined computer database data, which limited the possibilities of additional analysis.

Conclusions

Severe lung and brain injury and prolonged antibiotic exposure were the main risk factors that significantly and independently prolonged MV in VLBW infants.

Financing. There is no external source of funding.

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

References:

1. van Kaam AH, De Luca D, Hentschel R, Hutten J, Sindelar R, Thome U, et al. Modes and strategies for providing conventional mechanical ventilation in neonates. *Pediatr Res.* 2021;90(5):957-62. doi: 10.1038/s41390-019-0704-1
2. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2015;42(4):781-96. doi: 10.1016/j.clp.2015.08.006
3. Shehadeh AMH. Non-invasive respiratory support for preterm infants following extubation from mechanical ventilation. A narrative review and guideline suggestion. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(2):142-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.09.014
4. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin CO, Orsini F, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2016[cited 2023 May 28];138(1):e20153985. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/138/1/e20153985/52555/Incidence-and-Outcome-of-CPAP-Failure-in-Preterm?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2015-3985
5. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Carper B, Brion LP, Keszler M, et al. Markers of Successful Extubation in Extremely Preterm Infants, and Morbidity After Failed Extubation. *J Pediatr* [Internet]. 2017[cited 2023 May 28];189:113-9.e2. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(17\)30597-8/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(17)30597-8/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.050
6. Choi YB, Lee J, Park J, Jun YH. Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study. *J Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 May 28];194:34-9.e3. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(17\)31453-1/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(17)31453-1/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.042
7. Carvalho CG, Silveira R, Procianny RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(4):319-26. doi: 10.5935/0103-507X.20130054
8. Jobe AH. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* 2016;33(11):1076-8. doi: 10.1055/s-0036-1586107
9. Nascimento CP, Maia LP, Alves PT, Paula AT, Cunha Junior JP, Abdallah VOS, et al. Invasive mechanical ventilation and biomarkers as predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(3):280-6. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.03.006
10. Escobar V, Soares DS, Kreling J, Ferrari LSL, Felcar JM, Camillo CAM, et al. Influence of time under mechanical ventilation on bronchopulmonary dysplasia severity in extremely preterm infants: a pilot study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2020[cited 2023 May 28];20(1):241. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-020-02129-2.pdf> doi: 10.1186/s12887-020-02129-2
11. Zhang H, Dysart K, Kendrick DE, Li L, Das A, Hintz SR, et al. Prolonged respiratory support of any type impacts outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(10):1447-55. doi: 10.1002/ppul.24124
12. Sauthier M, Sauthier N, Bergeron Gallant K, Lodygensky GA, Kawaguchi A, Emeriaud G, et al. Long-Term Mechanical Ventilation in Neonates: A 10-Year Overview and Predictive Model. *Front Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2023 May 28];9:689190. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.689190/full> doi: 10.3389/fped.2021.689190
13. Mai XM, Gäddlin PO, Nilsson L, Finnström O, Björkstén B, Jenmalm MC, et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14(3):184-92. doi: 10.1034/j.1399-3038.2003.00045.x
14. Ali K, Kagalwalla S, Cockar I, Williams EE, Tamura K, Dassios T, et al. Prediction of prolonged ventilator dependence in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2019;178(7):1063-8. doi: 10.1007/s00431-019-03394-9
15. Yossef L, Shepherd EG, Lynch S, Reber KM, Nelin LD. Factors associated with long-term mechanical ventilation in extremely preterm infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2018;11(1):29-35. doi: 10.3233/NPM-181711
16. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9. doi: 10.1164/ajrcem.163.7.2011060
17. 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
18. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-34. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0
19. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr.* 1987;17(4):213-88. doi: 10.1016/0045-9380(87)90031-4
20. Kjellberg M, Björkman K, Rohdin M, Sanchez-Crespo A, Jonsson B. Bronchopulmonary dysplasia: clinical grading in relation to ventilation/perfusion mismatch measured by single photon emission computed tomography. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(12):1206-13. doi: 10.1002/ppul.22751
21. Schulzke SM, Hall GL, Nathan EA, Simmer K, Nolan G, Pillow JJ. Lung volume and ventilation inhomogeneity in preterm infants at 15-18 months corrected age. *J Pediatr* [Internet]. 2010[cited 2023 May 28];156(4):542-9.e2. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(09\)01033-6/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)01033-6/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.017
22. Cantey JB, Huffman LW, Subramanian A, Marshall AS, Ballard AR, Lefevre C, et al. Antibiotic Exposure and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* [Internet]. 2017[cited 2023 May 28];181:289-93.e1. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(16\)31230-6/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)31230-6/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.002
23. Flannery DD, Dysart K, Cook A, Greenspan J, Aghai ZH, Jensen EA. Association between early antibiotic exposure and bronchopulmonary dysplasia or death. *J Perinatol.* 2018;38(9):1227-34. doi: 10.1038/s41372-018-0146-3
24. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(2):141-9. doi: 10.1097/MOP.0000000000000338
25. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006[cited 2023 May 28];(3):CD004454. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub2
26. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016[cited 2023 May 28];(6):CD001243. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001243.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD001243.pub3
27. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):33-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2223
28. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, De Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021[cited 2023 May 28];5(5):CD011672. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011672>.

pub2/full doi: 10.1002/14651858.CD011672.pub2

29. Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, Aghai ZH, Greenspan JS, Dysart KC. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1011-7. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.2401

30. Polin RA. Systemic infection and brain injury in the preterm infant. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(3):188-91. doi: 10.2223/JPED.1784

31. Lea CL, Smith-Collins A, Luyt K. Protecting the premature brain: current evidence-based strategies for minimising perinatal brain injury in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(2):F176-82. doi: 10.1136/archdischild-2016-311949

32. Leite SS, Matos J, Grenha J, Braga AC, Rocha R. Neurodevelopmental outcomes of children with periventricular leukomalacia: the role of infection and ischemia. *J Pediatric Neonatal Individ Med [Internet].* 2021[cited 2023 May 28];10(1):e100105. Available from: <https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/e100105/766> doi: 10.7363/100105

ЧИННИКИ РИЗИКУ ТРИВАЛОЇ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ У НЕМОВЛЯТ З ДУЖЕ МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА ПРИ НАРОДЖЕННІ

А.О. Меньшикова, Д.О. Добрянський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України
(м. Львів, Україна)

Резюме

Вступ. Штучна вентиляція легень (ШВЛ) залишається рятівним утручанням для тяжко хворих новонароджених з дуже малою масою тіла (ДММТ) при народженні. Незважаючи на широке використання методів неінвазивної дихальної підтримки, чимало новонароджених з ДММТ потребують ШВЛ під час їхнього перебування в лікарні. Оскільки тривала ШВЛ пов'язана з несприятливими наслідками, важливо знати чинники, які підвищують ймовірність тривалішої ендотрахеальної вентиляції у цій популяції немовлят. Метою дослідження було визначити чинники ризику, які впливають на тривалість ШВЛ у дітей з ДММТ при народженні.

Матеріал та методи дослідження.

У ретроспективному когортному дослідженні були використані дані із проспективно створеної комп'ютерної бази даних. Ця база включала інформацію про 1086 немовлят із дуже малою масою тіла та терміном гестації < 32 тижнів, які знаходились на ШВЛ у будь-який час під час перебування в лікарні третинного рівня допомоги в період із січня 2010 р. по грудень 2020 р. Було визначено чинники, які потенційно впливали на тривалість ШВЛ.

Дослідження виконано з дотриманням вимог біоетики у рамках планової наукової роботи кафедри (№ держреєстрації 0122U000164).

Отримані дані аналізували за допомогою описової та порівняльної статистики, а також коефіцієнта рангової кореляції Спірмена й одностороннього коваріантного аналізу (ANCOVA). Дані вимірювань з нормальним розподілом представлено як середнє (стандартне відхилення), а непараметричні дані – як медіану (нижній-верхній квартилі). Усі результати вважали значущими, якщо $p < 0,05$.

Дослідження виконано у рамках планової наукової роботи кафедри «Клініко-лабораторне та інструментальне обґрунтування диференційних підходів до діагностики, лікування та профілактики захворювань дитячого віку» (№ держреєстрації 0122U000164) без зовнішніх джерел фінансування.

Результати дослідження. За даними одноваріантного аналізу бронхолегенева дисплазія (БЛД) ($rS=0,32$; $p<0,05$), тяжка БЛД ($rS=0,418$; $p<0,05$), пневмоторакс ($rS=0,06$; $p=0,05$), тяжкі внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) ($rS=0,255$; $p<0,05$), перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ) ($rS=0,15$; $p<0,05$), сепсис ($rS=0,087$; $p<0,05$), некротизуючий ентероколіт ($rS=0,088$; $p<0,05$), більша тривалість антибіотикотерапії ($rS=0,168$; $p<0,05$) та менший гестаційний вік ($rS=-0,118$; $p<0,05$) асоціювались із тривалішою ШВЛ у немовлят з ДММТ при народженні. БЛД ($F=18,544$; $p<0,0001$), тяжка БЛД ($F=109,810$; $p<0,0001$), тяжкі ВШК ($F=23,859$; $p<0,0001$), ПВЛ ($F=15,031$; $p<0,0001$) і триваліша антибактеріальна терапія ($F=13,173$; $p<0,0001$) достовірно та незалежно впливали на тривалість ШВЛ за результатами одностороннього коваріантного аналізу ANCOVA.

Висновки: Тяжкі ураження легень і головного мозку, а також триваліше застосування антибіотиків були основними чинниками ризику, які достовірно і незалежно подовжували тривалість ШВЛ у немовлят з ДММТ при народженні.

Ключові слова: тривалість ШВЛ; чинники ризику; новонароджені з дуже малою масою тіла.

Contact Information:

Anna Menshykova – Candidate of Medical Science, Assistant Professor, Department of Pediatrics No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

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

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABB-1969-2021>

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

Dmytro Dobryanskyy – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-4134-2016>

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

Контактна інформація:

Меньшикова Анна Олексіївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

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

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABB-1969-2021>

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

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

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-4134-2016>

ResearcherID: S-4134-2016

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



Received for editorial office on 13/02/2023

Signed for printing on 15/05/2023

UDC: 616.235-002-053
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.7

ANALYSIS OF THE RISK OF RECURRENT
WHEEZING IN CHILDREN WITH
BRONCHIOLITIS BASED ON THE WEIBULL
MATHEMATICAL MODEL

*N.I. Tokarchuk, O.M. Ocheredko,
A.A. Overchuk*

National Pyrohov Memorial Medical University
(Vinnytsia, Ukraine)

Introduction

Given the frequency of recurrent wheezing (up to 50 % of cases) in young children during the first year after bronchiolitis, the assessment of the prognostic value of diagnostic biological markers of bronchiolitis requires special attention.

According to modern concepts, mast cells, eosinophils, play a significant role in the pathogenesis of bronchiolitis, with degranulation of which the release of cationic proteins (eosinophilic cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN)) and molecular mediators, namely vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), which is a regulator of leukocyte adhesion and transendothelial migration. That is why VCAM-1, ECP and EDN are discussed as important prognostic markers in assessing the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis.

The aim of the study. To analyze the risk factors for recurrent wheezing in children with bronchiolitis, considering allergic history, the influence of external factors (passive smoking, place of residence), levels of VCAM-1, ECP, EDN in the blood serum.

Material and Methods. This article is a part of the research work of the Department of Paediatrics No. 1 of Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrohov on the topic "Optimization of diagnosis and treatment of somatic pathology in children", state registration No. 0115U007075.

A clinical examination of 67 infants was carried out. The main group consisted of 34 children with bronchiolitis without a complicated allergic history. The comparison group consisted of 33 children with bronchiolitis who had a burdened allergic history. The average age of the children in the main group was 8.4 ± 1.6 months, and 6.2 ± 1.4 months in the comparison group. The analytical component of the study was based on parametric survival models (Weibull and generalized Gamma models). The analysis of Weibull models was performed in the statistical packages of analytical system R for Mac OS X FAQ, Version 3.1.0 2014-04-10, R. app 1.64 based on the Mac OS X 10.9 platform, 64-bit Intel Core i7 architecture.

The study was approved by the Commission on Biomedical Ethics for compliance with the moral and legal rules for conducting medical research at Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrohov. It was established that the research does not contradict the basic bioethical norms and meets the principles of compliance with the basic provisions of the GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), WMA Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008) and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 of 12.07.2012). All patients were informed about the purpose and possible consequences of the research procedures. All patients signed an informed written consent to participate in the study prior to the procedure.

Results of the study. The risks of recurrent wheezing in children with bronchiolitis according to the Weibull model were allergic history ($\beta=1,996$) mixed feeding, and to an even greater extent artificial feeding ($\beta=7,832$ and $\beta=8,337$). High serum levels of ECP $\beta=5,03$, EDN $\beta=0,182$ and VCAM-1 $\beta=0,0254$ are reliable markers of increased risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis. Living in rural areas ($\beta=-5,8$) significantly reduces the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis compared to children living in urban areas $\beta=0.0162$.

Conclusions. 1. The levels of VCAM-1, ECP and EDN in the blood serum were recognized as reliable markers for the prognosis of recurrent vesicitis in children with bronchiolitis. The level of EDN ≤ 7 ng/ml in the blood serum is a prognostic marker for the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis.

2. The hypothesis that artificial feeding in children with bronchiolitis with a complicated allergic history confirms and significantly increases the risk of recurrent vesicitis in children with bronchiolitis. The hypothesis about the role of passive smoking exposure in a significant increase in the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis was confirmed only for patients with EDN levels not exceeding 7 ng/ml in the blood serum.

Key words: Bronchiolitis; Recurrent Wheezing; Bronchial Obstruction; Children; Early Age; Mathematical Model; Vascular Cell Adhesion Molecule-1; Eosinophilic Cationic Protein; Eosinophil-derived Neurotoxin.

Introduction

Modern research is increasingly focusing on the course of bronchiolitis in young children, as this disease remains the leading cause of not only hospitalization but also recurrent wheezing [1, 3]. Today, the study of the cause-and-effect relationships of pathophysiological changes in the bronchial tree

in bronchiolitis remains relevant [2].

According to current concepts, mast cells, eosinophils, play a significant role in the pathogenesis of bronchiolitis, with their degranulation releasing inflammatory mediators (histamine, cationic proteins, cytokines, leukotrienes) and molecular mediators, namely vascular cell adhesion molecule-1, which is a

regulator of leukocyte adhesion and transendothelial migration. Exposure to an infectious factor in bronchiolitis increases the expression of this molecule on the respiratory endothelium by supporting leukocyte infiltration [4].

Studies have confirmed that the genesis of bronchiolitis is closely related to hereditary predisposition to atopy and allergic history [5]. In allergic inflammation, eosinophils enhance the inflammatory response of the airways, which leads to bronchiolar edema, mucus hyperproduction, and subsequent remodeling of the respiratory epithelium [6]. Eosinophilic cationic protein (ECP) and eosinophil-derived neurotoxin (EDN) are the main proteins contained in eosinophil granules and are markers of eosinophil-mediated inflammation in bronchial tree lesions [7, 8]. For this reason, serum levels of VCAM-1, ECP and EDN are suggested as markers of bronchiolitis severity [9, 10]. However, the issue of their prognostic value in the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis remains unresolved.

The aim and objectives of the study

To analyze the risk factors for recurrent wheezing in children with bronchiolitis, considering history, the influence of external factors (passive smoking, place of residence), levels of VCAM-1, ECP, EDN in the blood serum.

Material and Methods

This article is a part of the research work of the Department of Paediatrics No. 1 of Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrohov on the topic "Optimization of diagnosis and treatment of somatic pathology in children", state registration No. 0115U007075.

A clinical examination of 67 young children was carried out. The main group consisted of 34 children with bronchiolitis without a complicated allergic history. The comparison group consisted of 33 children with bronchiolitis who had a complicated allergic history. The average age of the children in the main group was 8.4 ± 1.6 months, and in the comparison group - 6.2 ± 1.4 months. The inclusion criteria for the study were: children with bronchiolitis, full-term infants, children aged 0 to 12 months, informed consent from the child's parents to participate in the study. The exclusion criteria were children with congenital malformations of the bronchopulmonary system or cardiovascular system, children with bronchopulmonary dysplasia, gastroesophageal reflux disease and preterm infants.

The analytical component of the study was based on parametric survival models (Weibull and generalized Gamma) [11-13]. Weibull models were analyzed in the packages of the statistical analytical system R for Mac OS X FAQ, Version 3.1.0 2014-04-10, R. app 1.64 based on the Mac OS X 10.9 platform, 64-bit Intel Core i7 architecture [14-16].

The model parameters were calculated in a package using the Gibbs sampler and the Hamiltonian dynamics (Hamiltonian Dynamic Sampler) [17,18]. The dependent variable of the model was the time to the first signs of recurrent wheezing after inpatient treatment for bronchiolitis. Predictors included were the child's age, place of residence, history of allergic

manifestations, passive smoking, type of feeding, serum levels of VCAM-1, ESR and EDN, and severity of bronchiolitis (assessed through the proxy variable "duration of hospitalization"). Preliminary data preparation and convergence studies in Markov chains were performed using the mathematical analytical system R version 3.1.0 based on the CODA package. All the graphical images presented here were also created in R (GRAPHICS package) [14].

The study was approved by the Commission on Biomedical Ethics for compliance with the moral and legal rules for conducting medical research at Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrohov. It was established that the research does not contradict the basic bioethical norms and meets the principles of compliance with the basic provisions of the GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), WMA Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008) and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 of 12.07.2012). All patients were informed about the purpose and possible consequences of the research procedures. All patients signed an informed written consent to participate in the study prior to the procedure.

Research results and discussion

The analysis of the heterogeneity of EDN levels in the blood serum revealed two groups of children differ by its value. For a detailed study of serum EDN levels as a risk factor for recurrent wheezing, we analyzed its distribution among the groups of children examined (Fig. 1-2).

Clearly, a serum EDN level of 7 ng/ml is the threshold for the allocation of group 1 of 28 children with an $EDN \leq 7$ ng/ml. For children in group 1, we applied f model with separate linear predictor and scaling parameter, yet integrated by a single likelihood function, which greatly increases the reliability of the estimator.

To assess the quality of the description of the two-population model data, we created histograms for the distribution of two types (Martingale and Deviance) of residuals (Figs. 3-4). These distributions are indicative of the reproduction of the patterns obtained in a heterogeneous population of patients. Thus, in the pathogenetic mechanisms of allergic inflammation, the basis of heterogeneity was the level of EDN in the blood serum. An increase in this marker may indicate the degree of activation of the main pro-inflammatory cells of allergic inflammation, and thus indirectly the severity of the inflammatory process with bronchiolitis.

Hypothesis testing was based on regression effect estimates using two models. The single-population Weibull model provides less valid estimates because not all included predictors of risk.

The results of the single-population Weibull model are shown in Table 1. The Parameter column describes the name of the model parameter from the software script. The Effect column indicates the effect that the parameter estimates. Parameter estimates can be found in the Estimate column. The standard errors of the parameter estimates are listed in the "m" column, as this letter denotes sampling error.

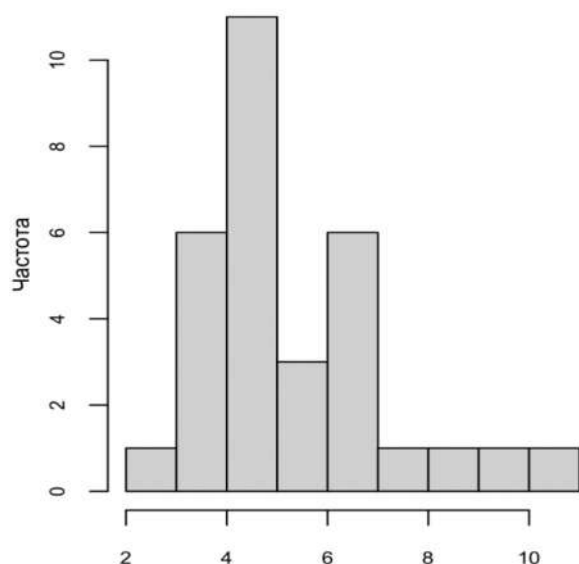


Fig. 1. Distribution of EDN values in the first group

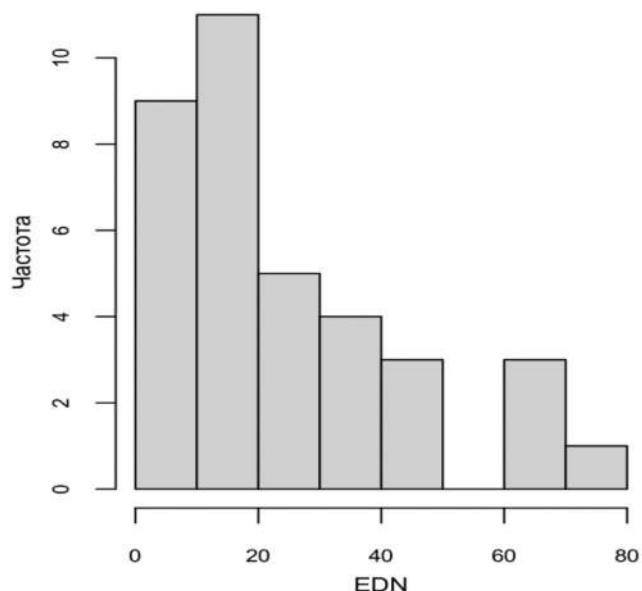


Fig. 2. Distribution of EDN values in the second group

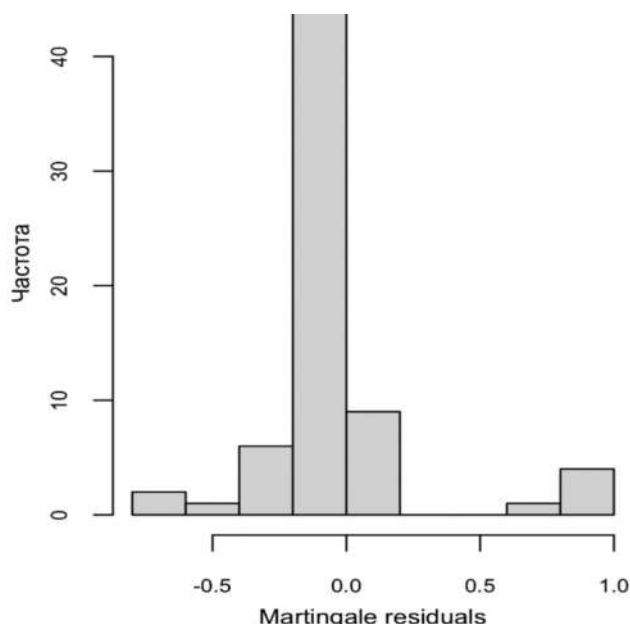


Fig. 3. Distribution of Martingale residuals of the two-population model

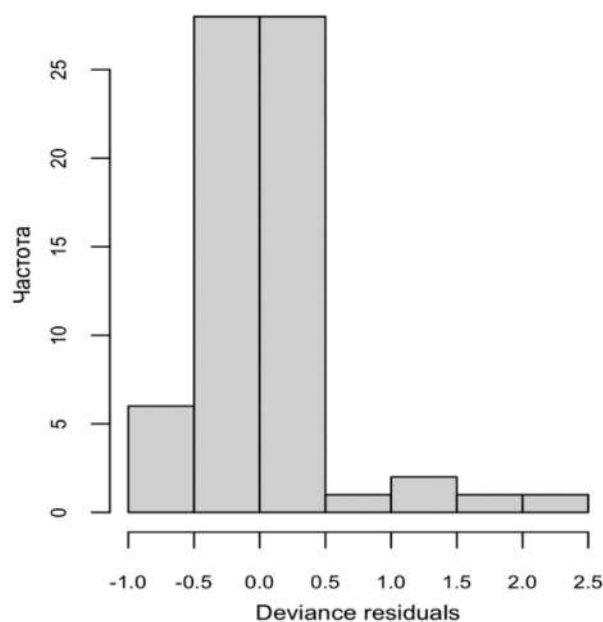


Fig. 4. Distribution of deviant residuals two-population model

The 95% confidence interval of the parameter estimate is represented by the 2.5% and 97.5% centiles of the posterior distribution of the MSMS sampling estimates. The regression effects are reliable if their confidence intervals do not contain zero values. According to the Weibull model, regression effects express the influence of a factor on the risk of recurrent wheezing. For example, the child's age has no significant effect on the risk of recurrent wheezing, as the 95% confidence interval includes zero: [-1,929; 1,170]. Negative values suggest a decreased risk of recurrent wheezing, whereas positive values indicate the opposite.

Thus, the reliable influence on the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis was exerted according to the Weibull model by the following factors: residence in rural areas, $RR = \exp(1.017) = 2.76$; allergic history, $RR = \exp(0.691) = 2.0$; serum level of VCAM-1, $RR = \exp(1.097) = 3.0$; severity of bronchiolitis, $RR = \exp(1.433) = 4.2$.

The assessment of the booster effect of VCAM-1 on the modification of risk caused by EDN, as well as the effect of EDN itself, cannot be achieved within the framework of a single-population Weibull model, as mentioned earlier due to the presence of EDN heterogeneous populations among children with bronchiolitis. Therefore, it is more appropriate to test hypotheses regarding regression effects using a two-population model that incorporates heterogeneity through a composite likelihood function.

Importantly, the shape parameter $\kappa = 6.624$ indicates a small delay in the onset of recurrent wheezing, reducing the positive time dependence, that is, it poorly reproduces the delayed right-tailed cases of the time interval distribution before the onset of initial wheezing symptoms.

The results of the two-population

Weibull model are presented in Tables 2-3 in the context of the two populations. It is important

to understand that the parameters for both populations were estimated together through a composite likelihood function, and the respective parameter estimates are presented separately solely for the comprehensibility of examining the two heterogeneous populations of children. Thus, Table 2 shows the results of the two-population Weibull model for assessing the risk of recurrent wheezing in children with a history of bronchiolitis for the population of children (39 people) with high EDN levels (> 7 ng/ml) in the blood serum. The regression coefficients in the table and in the text of the software module are denoted as beta.

Thus, for children with bronchiolitis and high

EDN levels in the blood serum, the following factors significantly influenced the risk of recurrent wheezing: residing in rural areas ($\beta=-5.8$) decreases the risk of recurrent wheezing; allergic history ($\beta=1.996$); mixed feeding, and to an even greater extent, artificial feeding ($\beta=7.832$ and $\beta=8.337$); deficiency and insufficiency of vitamin D ($\beta=2.81$); high level of IgE in serum ($\beta=5.03$); level of EDN in serum ($\beta=0.182$); level of VCAM-1 in serum ($\beta=0.0254$) are significant markers of increased risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis.

The duration of hospital stay for children with bronchiolitis ($\beta=-1.82$) is also a significant risk factor for recurrent wheezing.

Table 1

Results of the single-population Weibull model for assessing the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis (according to anamnesis)

Effect.	Parameter.	Assessment.	m	2,5%	97,5%
Constant	beta[1]	0,7786	0,6739	0,1048	1,4525
Age of the child	beta[2]	-0,3794	1,5493	-1,9288	1,1699
Accommodation (village)	beta[3]	1,0167	0,7569	0,2598	1,7735
Allergic history	beta[4]	0,6910	0,0143	0,6767	0,7053
Passive smoking	beta[5]	-0,0471	1,3386	-1,3857	1,2915
Mixed feeding	beta[6]	-0,0231	1,1674	-1,1905	1,1444
Artificial feeding	beta[7]	-0,0612	1,0305	-1,0918	0,9693
Vitamin D concentration	beta[8]	-0,1463	0,3724	-0,5186	0,2261
ECP concentration	beta[9]	0,5441	1,2135	-0,6694	1,7576
IgE concentration	beta[10]	-0,4133	1,5431	-1,9564	1,1298
CC16 concentration	beta[11]	-0,1080	0,1576	-0,2655	0,0496
EDN concentration	beta[12]	-0,4033	1,5884	-1,9918	1,1851
VCAM-1 concentration	beta[13]	1,0969	0,0872	1,0097	1,1841
Severity of bronchiolitis	beta[14]	1,4333	0,3052	1,1281	1,7386
VCAM_ECP	beta[15]	-0,2683	0,4136	-0,6819	0,1454
VCAM_EDN	beta[16]	-0,3206	0,1437	-0,4644	-0,1769
Form	kappa	6,6242	0,6829	5,9414	7,3071
Std. deviation	sigma	0,1526	0,0157	0,1369	0,1683

Table 2

The results of the two-population Weibull model estimation of the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis, (EDN > 7 ng/ml)

Effect.	Parameter.	Assessment.	m	2,5%	97,5%
Constant	beta[1]	-7,8454	0,2600	-18,6162	3,0831
Age of the child	beta[2]	-0,3773	0,0135	-0,9877	0,1423
Accommodation (village)	beta[3]	-5,8238	0,1131	-10,7472	-2,2757
Allergy history	beta[4]	1,9961	0,1505	0,1794	3,5399
Passive smoking	beta[5]	-1,3657	0,0977	-5,0526	2,0796
Mixed feeding	beta[6]	7,8317	0,0989	3,9828	12,4698
Artificial feeding	beta[7]	8,3371	0,1093	4,3640	13,5118
Vitamin D concentration	beta[8]	2,8105	0,0444	1,1899	4,8500
ECP concentration	beta[9]	-8,6840	0,3830	-23,7479	4,9894
IgE concentration	beta[10]	5,0301	0,1079	1,0511	10,4180
CC16 concentration	beta[11]	-0,1577	0,0030	-0,2768	0,0609
EDN concentration	beta[12]	0,1815	0,0045	0,0323	0,3763
VCAM-1 concentration	beta[13]	0,0254	0,0010	0,0117	0,0674
Severity of bronchiolitis	beta[14]	-1,8245	0,0385	-3,5799	-0,4877
VCAM_ECP	beta[15]	0,0490	0,0016	-0,0228	0,1284
VCAM_EDN	beta[16]	-0,0023	0,0000	-0,0043	0,0007
Form	kappa1	4,3067	0,0553	2,5291	6,5371

Table 3 describes children with bronchiolitis with a very low risk of recurrent wheezing (the number of such children in the sample is 28). Thus, the constant of such children ($b[1] = -2405$) is significantly lower than the constant of the first population ($\beta = -7.85$). Additionally, the shape parameter for the second population of children ($\kappa = 159.2$) significantly

exceeds that of the first population of bronchiolitis patients ($\kappa = 4.31$). These parameters indicate a significant delay in the occurrence of recurrent wheezing in the second population of children compared to the first. The second population of "resistant" children is located in the right tail of the distribution and includes half (20 out of 44) of the right-censored cases.

Table 3

Results of the two-population Weibull model for assessing the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis ($EDN \leq 7$ ng/ml)

Effect.	Parameter.	Assessment.	m	2,5%	97,5%
Constant	b[1]	-2405,45	214,62	-3112,50	-654,70
Age of the child	b[2]	-6,6086	3,2309	-21,6570	6,5431
Accommodation (village)	b[3]	517,80	73,73	145,27	779,95
Allergic anamnesis	b[4]	679,57	75,68	195,76	931,69
Passive smoking	b[5]	1114,77	113,17	323,92	1517,89
Mixed feeding	b[6]	-2483,62	1868,63	-7496,91	243,37
Artificial feeding	b[7]	767,33	71,20	218,44	1001,42
Vitamin D concentration	b[8]	448,31	44,56	110,58	592,67
ECP concentration	b[9]	-1544,18	152,56	-2054,95	447,95
IgE concentration	b[10]	264,73	61,80	-155,63	518,19
CC16 concentration	b[11]	-6,7805	0,7412	-9,9228	1,9798
EDN concentration	b[12]	32,8938	21,5136	-20,8711	85,0387
VCAM-1 concentration	b[13]	17,8356	1,5776	4,9701	22,5995
Severity of bronchiolitis	b[14]	-12,7018	4,3377	-35,7930	13,9095
VCAM_ECP	b[15]	1,1121	0,1650	-0,0755	2,2583
VCAM_EDN	b[16]	-3,0951	0,2694	-4,0230	0,8986
Form	kappa2	159,20	19,18	47,01	262,99

The estimates of regression coefficients for the second population show a significant impact of the following factors and markers on the risk of developing recurrent wheezing: living in a rural area ($\beta = 517.8$); allergic history ($\beta = 679.57$); passive smoking ($\beta = 1114$); artificial feeding ($\beta = 767.3$); vitamin D deficiency and insufficiency ($\beta = 448.3$), and elevated level of VCAM-1 in the blood serum ($\beta = 17.84$). These factors are likely to increase the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis.

Thus, testing the hypotheses using the two-population mixed Weibull survival model confirms the first hypothesis while only VCAM and EDN levels in the blood serum proved to be significant prognostic markers. The role of EDN is particularly important for making predictions, as it determines the heterogeneity of the two populations. However, the hypothesis regarding the level of VCAM in the blood serum as an important indicator of the pathogenic process that stimulates the production of ECP and EDN markers is not confirmed.

However, the hypothesis for both populations is confirmed that both a history of allergies and artificial feeding significantly increase the risk of recurrent wheezing in children with a history of bronchiolitis. The hypothesis regarding the role of passive smoking in increasing the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis is only confirmed for children with an EDN level in the blood serum that does not exceed 7 ng/ml.

Given the prevalence of recurrent wheezing, the

search for prognostic markers in young children with a history of bronchiolitis remains relevant.

Immune cells and molecular mediators play a significant role in the pathogenesis of inflammation in bronchiolitis, which are involved in the local inflammatory response in the airways under the influence of viruses or bacteria [19, 20]. In inflammation, leukocyte transport is regulated by the complex and coordinated actions of many molecular mediators, including chemokines, selectins, and cell adhesion molecules, including VCAM-1 [9, 21]. Oxidative stress, which develops in respiratory pathology at the systemic level, can contribute to the development of endothelial dysfunction involving VCAM-1 [22]. However, there are no reports in literature on the significance of endothelial dysfunction as a risk factor for recurrent wheezing in young children with bronchiolitis.

In our opinion, it is important to search for diagnostic markers of allergic inflammation in bronchiolitis, considering the predisposition of children with a complicated allergic history to the risk of recurrent wheezing.

The main proteins of eosinophils are ECP and EDN, which not only reflect the activity of the latter, but also increase in allergic diseases as well as other inflammatory processes [23, 24]. ECP and EDN levels may be indicative of the degree of activation of major pro-inflammatory cells in allergic inflammation and hence, indirectly, of the severity of the inflammatory process. In scientific literature, increasing attention is being given to the

determination of eosinophilic cytotoxic substances in the blood serum. Specifically, a correlation has been established between the serum levels of eosinophilic cytotoxic substances and the severity of the patient's condition in an allergic process [25].

In our study, we aimed to investigate the possible role of allergic inflammation markers (ECP and EDN) as risk factors for recurrent wheezing in young children with bronchiolitis.

Conclusions.

1. Levels of VCAM-1, ECP, and EDN in the blood serum are reliable markers for predicting recurrent wheezing in children with bronchiolitis. A level of EDN ≤ 7 ng/ml in the blood serum is a prognostic marker for the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis.

2. The hypothesis that artificial feeding in children

with bronchiolitis and a history of allergies confirms and significantly increases the risk of recurrent wheezing in these children. The hypothesis regarding the role of passive smoking in significantly increasing the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis is only confirmed for patients with an EDN level not exceeding 7 ng/ml in the blood serum.

Prospects for further research: The conducted study complements the prognostic criteria for recurrent wheezing in young children with bronchiolitis. However, further investigation is needed to study the risk factors for recurrent wheezing in children with a history of bronchiolitis.

The authors declare no conflict of interest.

Sources of funding: self-financing

Reference

1. Токарчук Н, Оверчук А. Діагностичне значення маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;1(43):31-6. doi: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6
2. Токарчук Н, Оверчук А. Значення білка СС16 при бронхіоліті у дітей раннього віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;2(44):34-7. doi: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.6
3. Mansbach JM, Ying QS, Espinola JA, Hasegawa K, Sullivan AF, Camargo CA. Recurrent wheezing phenotypes after severe bronchiolitis and progression to asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;2(1):84-7. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.008
4. Domingo C, Mirapeix RM. From the Allergic Cascade to the Epithelium-Driven Disease: The Long Road of Bronchial Asthma. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2023 May 12];24(3):2716. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2716> doi: 10.3390/ijms24032716
5. Hunderi JOG, Rolfsjord LB, Carlsen KCL, Holst R, Bakkeheim E, Berents TL, et al. Virus, allergic sensitisation and cortisol in infant bronchiolitis and risk of early asthma. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020[cited 2023 May 12];6(1):00268-2019. Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/erjor/6/1/00268-2019.full-text.pdf> doi: 10.1183/23120541.00268-2019
6. Genies MC, Kim JM, Pyclik K, Rossi S, Spicyn N, Serwint JR. Impact of an Educational Intervention to Improve Physician Adherence to Bronchiolitis Clinical Practice Guidelines: A Pre-Post Intervention Study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(3):253-8. doi: 10.1177/0009922817698804
7. Sonntag HJ, Filippi S, Pipis S, Custovic A. Blood Biomarkers of Sensitization and Asthma. *Front Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2023 May 12];7:251. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00251/full> doi: 10.3389/fped.2019.00251
8. Rydell N, Kobori T, Nagao M, Movérare R, Ekoff H, Sjölander A, et al. Serum Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN) is a Promising Biomarker for Recurrent Wheezing and Asthma in Preschool Children. *Eur Respir J* [Internet]. 2022[cited 2023 May 12];60(66):1575. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/60/suppl_66/1575 doi: 10.1183/13993003.congress-2022.1575
9. Perkins TN, Oczypok EA, Milutinovic PS, Dutz RE, Oury TD. RAGE-dependent VCAM-1 expression in the lung endothelium mediates IL-33-induced allergic airway inflammation. *Allergy*. 2019;74(1):89-99. doi: 10.1111/all.13500
10. Granger V, Zerimech F, Arab J, Siroux V, de Nadai P, Tsicopoulos A, et al. Blood eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin are associated with different asthma expression and evolution in adults. *Thorax*. 2022;77(6):552-62. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217343
11. Ishaq AI, Abiodun AA. The Maxwell–Weibull distribution in modeling lifetime datasets. *Ann. Data. Sci.* 2020;7(4):639-62. doi: 10.1007/s40745-020-00288-8
12. Wang P, Pal S. A two-way flexible generalized gamma transformation cure rate model. *Stat Med*. 2022;41(13):2427-47. doi: 10.1002/sim.9363
13. Khakifirooz M, Tseng ST, Fathi M. Model misspecification of generalized gamma distribution for accelerated lifetime-censored data. *Technometrics*. 2020;62(3):357-70. doi: 10.1080/00401706.2019.1647880
14. Lu M. Survival Analysis with Interval-Censored Data: A Practical Approach with Examples in R, SAS, and BUGS. *The American Statistician*. 2019;73(2):211-2. doi: 10.1080/00031305.2019.1603477
15. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153-60. doi: 10.1136/ebmental-2019-300117
16. Ahmad MA, Eusoff MA, Oladoye PO, Adegoke KA, Bello OS. Statistical optimization of Remazol Brilliant Blue R dye adsorption onto activated carbon prepared from pomegranate fruit peel. *Chemical Data Collections* [Internet]. 2020[cited 2023 May 12];28:100426. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S240583002030135X?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.cdc.2020.100426
17. Nishio M, Arakawa A. Performance of the No-U-Turn sampler in multi-trait variance component estimation using genomic data. *Genet Sel Evol* [Internet]. 2022[cited 2023 May 12];54(1):51. Available from: <https://gsejournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12711-022-00743-5.pdf> doi: 10.1186/s12711-022-00743-5
18. Rama S, Kumar SK. A generalization of generalized gamma distribution. *Int J Comp Theor Stat*. 2019;6(1):34-42. doi: 10.12785/ijcts/060105
19. Kirolos A, Manti S, Blacow R, Tse G, Wilson T, Lister M, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines

for the Diagnosis and Management of Bronchiolitis. J Infect Dis. 2020;222(S7):S672-9. doi: 10.1093/infdis/jiz240

20. Zhang X, Zhang X, Zhang N, Wang X, Sun L, Chen N, et al. Airway microbiome, host immune response and recurrent wheezing in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31(3):281-9. doi: 10.1111/pai.13183

21. Zhai J, Zou Y, Liu J, Jin X, Ma C, Li J, et al. Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants. Ital J Pediatr [Internet]. 2019[cited 2023 May 12];45(1):19. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13052-019-0609-y.pdf> doi: 10.1186/s13052-019-0609-y

22. Makrinioti H, Hasegawa K, Lakoumentas J, Xerapadaki P, Tsolia M, Castro-Rodriguez JA, et al. The role of respiratory syncytial virus- and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma-A systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol [Internet]. 2022[cited 2023 May 12];33(3):e13741. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pai.13741> doi: 10.1111/pai.13741

23. Hong EY, Ahn YM, Hong G, Ro JY. A role of mast cells in ovalbumin-induced mouse allergic asthma responses suppressed by natural product mixture (Hwangchango). J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2019[cited 2023 May 12];143(2):AB74. Available from: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2818%2931972-9> doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.230

24. Kim HS, Yang HJ, Song DJ, Lee YJ, Suh DI, Shim JY, et al. Eosinophil-derived neurotoxin: An asthma exacerbation biomarker in children. Allergy Asthma Proc. 2022;43(2):133-9. doi: 10.2500/aap.2022.43.210001

25. Malinowski A, Rydell N, Fujisawa T, Borres MP, Kim CK. Clinical Potential of Eosinophil-Derived Neurotoxin in Asthma Management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(3):750-61. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.046

АНАЛІЗ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО ВІЗИНГУ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА БРОНХІОЛІТ НА ОСНОВІ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ВЕЙБУЛЛА

Н.І. Токарчук, О.М. Очердько, А.А. Оверчук

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова
(м. Вінниця, Україна)

Резюме

Вступ. Враховуючи частоту виникнення рецидивуючого візингу (до 50 % випадків) у дітей раннього віку протягом першого року після перенесеного бронхіоліту, особливої уваги потребує оцінка прогностичної цінності діагностичних біологічних маркерів бронхіоліту.

Відповідно до сучасних уявлень, вагоме значення у патогенезі бронхіоліту відіграють опасисті клітини, еозинофіли, при дегрануляції яких спостерігається вивільнення катіонних білків (еозинофільного катіонного білка (ЕСР), еозинофільного нейротоксину (EDN)) та молекулярних медіаторів, а саме васкулярної молекули клітинної адгезії - 1 (VCAM-1), яка є регулятором адгезії лейкоцитів та їх трансендотеліальної міграції. Саме тому, VCAM-1, ЕСР та EDN обговорюються як важливі прогностичні маркери в оцінці ризику виникненні рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт.

Мета дослідження. Провести аналіз факторів ризику виникненні рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт з урахуванням алергологічного анамнезу, впливу зовнішніх факторів (пасивного тютюнопаління, місця проживання), рівнів VCAM-1, ЕСР, EDN у сироватці крові.

Матеріал і методи дослідження. Представлена стаття є фрагментом науково – дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на тему «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей», № держреєстрації 0115U007075.

Проведене клінічне обстеження 67 дітей малюкового віку. Основну групу склали 34 дітей хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу. Групу порівняння становили 33 дітей, хворих на бронхіоліт, які мали обтяжений алергологічний анамнез. Середній вік дітей основної групи становив 8,4±1,6 міс, групи порівняння – 6,2±1,4 міс. Аналітичний компонент дослідження базувався на параметричних моделях виживання (Вейбулла та генералізованої Гамма). Аналіз моделей Вейбулла проводили в пакетах статистичної аналітичної системи R для Mac OS X FAQ, Версія 3.1.0 2014-04-10, R. app 1.64 на базі платформи Mac OS X 10.9, архітектура 64-bit Intel Core i7.

Дослідження погоджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам і відповідають принципам відповідності основним положенням GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (04.04.1997), Гельсінкської декларації. Всесвітньої медичної асоціації з етичних засад дослідження за участю людини (1964-2008) та наказ МОЗ України №690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012). Усі пацієнти були поінформовані про мету та можливі наслідки дослідницьких процедур. Усі пацієнти перед маніпуляцією підписали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження. Ризик рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт за моделлю Вейбулла становили: алергологічний анамнез ($\beta=1,996$); змішане вигодовування, і в ще більшій мірі штучне вигодовування ($\beta=7,832$ та $\beta=8,337$). Високі рівні ЕСР $\beta=5,03$, EDN $\beta=0,182$ та VCAM-1 $\beta=0,0254$ у сироватці крові є достовірними маркерами підвищеного ризику рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт. Проживання у сільській місцевості ($\beta=-5,8$) значно зменшує ризик рецидивуючого візингу у малюків хворих на бронхіоліт у порівнянні із дітьми, які проживають у міській місцевості ($\beta=0,0162$).

Висновки. 1. Рівні VCAM-1, ЕСР та EDN у сироватці крові визначено достовірними маркерами прогнозу рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт. Рівень EDN ≤ 7 нг/мл у сироватці крові є прогностичним маркером для ризику виникненні рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт.

2. Гіпотеза про те, що штучне вигодовування у дітей хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, підтверджує та достовірно підвищує ризик рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт. Гіпотеза про роль впливу пасивного тютюнопаління у достовірному підвищенні ризику рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт підтверджена лише для хворих із рівнем EDN, що не перевищує 7 нг/мл у сироватці крові.

Ключові слова: бронхіоліт; рецидивуючий візинг; бронхіальна обструкція; діти; ранній вік; математична модель; васкулярна молекула клітинної адгезії -1; еозинофільний катіонний білок; еозинофільний нейротоксин.

Contact Information:

Nadiia Tokarchuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics №1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Oleksandr Ocheredko – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Social Medicine and Health Services Administration, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: ocheredko@vnm.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4792-8598>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/CAA-9047-2022>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57203426617>

Anastasiia Overchuk – Postgraduate Student of the Department of Pediatrics №1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: anastasyaoverchuk@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-77974458>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57642848800>

Контактна інформація:

Токарчук Надія Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Очерedyкo Олександр Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: ocheredko@vnm.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4792-8598>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/CAA-9047-2022>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57203426617>

Оверчук Анастасія Андріївна – аспірант кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: anastasyaoverchuk@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-77974458>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57642848800>



Received for editorial office on 15/03/2023
Signed for printing on 17/05/2023

UDC: 616.12-008.331.1-02-07-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.8

MICROCIRCULATORY PREDICTORS
OF THE FORMATION OF PRIMARY
ARTERIAL HYPERTENSION
IN CHILDHOOD

*D. Yu. Nechytaylo, T.M. Mikheeva,
O.H. Buriak, O.S. Godovanets*

Bukovynian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Introduction. *The problem of early diagnosis of arterial hypertension in children is extremely urgent. According to some foreign scientists, the prevalence of this disease among school-age children in the world has been increasing over the past ten years. Children of prepubertal and pubertal age are most prone to the development of arterial hypertension, which is largely determined by vegetative dysfunctions and microcirculation disorders characteristic of these periods of childhood.*

It has been proven that changes in microcirculation are determined by the variant of arterial hypertension and are a fairly early marker of the degree of damage to target organs.

The aim of the study is to study microcirculatory predictors of the formation of primary arterial hypertension in childhood.

Material and methods.

113 school-age children from the residents of Chernivtsi region and Chernivtsi were examined. The examined children were divided into two groups: the main group consisted of 30 children with arterial hypertension and the control group - 83 children with a normal level of blood pressure.

Blood pressure was measured with automatic pressure gauge with removable cuffs, in the morning on both arms, three times with an interval of 2 minutes. Results were evaluated according to percentile tables for age, sex, and height.

The recommendations of the American Academy of Pediatrics (AAP) were used to diagnose hypertension in children.

Capillaroscopic examination of the nail bed was used to assess the state of peripheral microcirculation in the examined children. Quantitative and qualitative parameters of microcirculation were evaluated.

The research was carried out in compliance with the "Rules of Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with Human Participation" approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EU Directive No. 609 (from 24.11.1986), orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 from 23.09.2009, No. 944 from 14.12.2009, No. 616 from 03.08.2012.

Statistical processing of the data was performed using nonparametric methods of evaluation. Mathematical processing of the data was performed using Microsoft Office Excel and Statistica 10.0.

The work was performed within the framework of the planned research work of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovynian State Medical University: Chronobiological and adaptation aspects and features of autonomic regulation in pathological conditions in children of different age groups, (№ 0122U002245, term of execution 2022 - 2026).

Results. *When comparing the quantitative capillaroscopic indicators of the nail bed between the groups, it was found that the children from the main group showed probable differences in individual indicators (reduced linear density, greater distance between capillaries, 2 times less number of anastomoses, change in the shape of capillaries) compared to the control group, which indicates on changes in peripheral microcirculation in children with elevated blood pressure.*

After conducting a correlation analysis of the obtained data, we found correlations between changes in the microcirculation of the nail bed and indicators of the functional state of the cardiovascular system in the form of changes in the linear density of capillaries and the distance between them, the presence of increased tortuosity of capillaries and "sweetening". Thus, the linear density of capillaries had high correlations with the level of systolic blood pressure ($r=0.73$, $p<0.05$) and the level of diastolic blood pressure ($r=0.69$, $p<0.05$).

When conducting a multifactorial analysis, a clear relationship between changes in the indicators of the state of the cardiovascular system, on the one hand, and the capillaries of the nail bed, on the other, can be traced.

Conclusions. *1. Microcirculatory disorders in the capillaries of the nail bed reflect the changes in central hemodynamics and may be early signs of arterial hypertension in children.*

2. According to the results of the epidemiological analysis, the presence of predictors of the development of primary arterial hypertension in children was established. These factors are a reduced number of capillaries per unit area (OR = 2.54; RR = 2.12; 95% CI 2.06-4.98) and their pathological tortuosity (OR = 1.75; RR = 1.44; 95% CI 1.18-2.63).

Keywords: *Blood Pressure; Arterial Hypertension; Children; Microcirculation; Microcirculatory Disorders.*

Introduction

Arterial hypertension (AH) is a disease characterized by an increase in systolic or diastolic blood pressure (BP), occurs on the background of excessive activity of the sympathoadrenal or renin-angiotensin-aldosterone systems, endothelial dysfunction and leads to hypertensive damage to target organs (heart, kidneys, cerebral vessels and retina) [1-4, 19].

The continuation of adult hypertension begins in childhood, which makes early diagnosis of hypertension important when blood pressure does not yet reach high levels [5-9]. The problem of early diagnosis of hypertension in children is of utmost importance. Therefore, the most thorough approach to determining the criteria for high blood pressure is a screening examination of the pediatric population [5, 10, 11, 21].

According to some foreign scientists, the prevalence of hypertension in school-age children has been increasing worldwide over the past ten years [3, 6, 12-14]. Over the past 10 years, systolic blood pressure in children has increased by an average of 1.4 mm Hg and diastolic blood pressure by 3.1 mm Hg [6, 14, 22].

In Ukraine, 32.2% of the adult population has high blood pressure [7]. The prevalence of hypertension in children, according to various authors, ranges from 1% to 14%, among schoolchildren - 12-18% [2, 4, 8]. In children of the first year of life, as well as early and preschool age, hypertension develops extremely rarely, and in most cases, it has a secondary symptomatic character [5]. Children of prepubertal and pubertal age are most susceptible to the development of hypertension, which is largely determined by autonomic dysfunctions and microcirculatory disorders (MC) inherent in these periods of childhood [4, 5, 23].

The microcirculatory link is a subsystem of the vascular bed, which, as a result, ensures transcapillary metabolism and its response to the influence of environmental and internal factors [15, 16]. It is obvious that changes in the blood MC system closely correlate with changes in central hemodynamics, which allows them to be used as criteria for assessing the health status of the examined individuals [15, 17]. The study of the MC is of great importance in modern pediatrics, since it is at this level of the circulatory system that oxygen, energy and plastic substrates are delivered to cells, carbon dioxide and other decay products are removed from tissues [16, 18, 24]. The MC responds quickly to various pathological factors, so its disorders can be early signs, and with prolonged exposure - persistent, and often the only signs of the disease. It has been proven that changes in MC are determined by the variant of hypertension and are a fairly early marker of the degree of target organ damage [16, 17, 18, 25].

Therefore, the aim of our study was to investigate microcirculatory predictors of primary arterial hypertension in childhood.

Material and Methods

113 school-age children of Chernivtsi region and Chernivtsi city were examined. The examined children were divided into the following groups: the main group consisted of 30 children with arterial hypertension and the control group consisted of 83 children with normal blood pressure. The ratio of girls to boys was 1:1. The average age of children was 14.3 ± 0.12 years.

We used the following research methods: anthropometric, clinical, laboratory, instrumental and statistical.

Blood pressure was measured by automatic blood pressure monitors with interchangeable cuffs in the morning on both arms, three times, with an interval of 2 minutes. The results were evaluated according to percentile tables for age, gender, and height.

For the diagnosis of hypertension in children, the recommendations of the American Academy of Pediatrics (AAP) were used, according to which, for children from 1 to 13 years of age, blood pressure is considered normal if its level is <90th percentile;

high blood pressure - a level from ≥ 90 th to <95th percentile, or 120/80 mm Hg to <95th percentile; hypertension of the first degree of severity - from ≥ 95 th to <95th percentile +12 mm Hg, or 130/80 to 139/89 mm Hg; AH of the second degree of severity - from ≥ 95 th percentile +12 mm Hg, or $\geq 140/90$ mm Hg. For children over 13 years of age, the simplest interpretation of blood pressure values, close to adults, is proposed [4].

To assess the state of peripheral microcirculation in the examined children, capillaroscopic examination of the nail bed was used. The examination was carried out using a digital USB microscope Digital Microscope, Cam-04 with a maximum magnification of 400x under direct transmitted illumination with LED lamps. The obtained images were registered and recorded using the above-mentioned microscope on a personal computer in JPG format and evaluated by the Micro-Measure program. The state of microcirculation was studied on the 4th and 5th fingers, as these fingers showed the highest and best skin transparency.

Quantitative and qualitative parameters of MC were evaluated. When assessing quantitative parameters, the following indicators were analyzed: the number of functioning capillaries in the field of view, the number of anastomoses, capillary diameter (d) and length (l), capillary spacing, linear density (capillary/mm), shape changes, and the presence of abnormal capillaries. Among the qualitative parameters were evaluated: (perivascular changes, vascular and intravascular changes in venules, arterioles and capillaries).

Statistical processing of the data was performed using nonparametric methods of evaluation. Mathematical processing of the data was performed using Microsoft Office Excel and Statistica 10.0.

The study was performed in compliance with the "Rules for Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects" approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive 609 (24.11.1986), orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009, No. 944 of 14.12.2009, No. 616 of 03.08.2012.

An informed consent form was prepared for each patient, which reflects basic ethical principles, such as respect for the child's personality, assessment of the risk of benefits and harms of examinations for the child, anonymity of the study results and participation in the study, and parental information and consent. This form was approved by the Bioethics Committee of Bukovinian State Medical University.

The work was performed within the framework of the planned research work of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University: Chronobiological and adaptation aspects and features of autonomic regulation in pathological conditions in children of different age groups, (№ 0122U002245, term of execution 2022 - 2026).

Results of the study and their discussion

We compared the capillaroscopic parameters of the nail bed in children of the main and control groups.

In most of the examined children, the capillaries had a regular structure, with parallel loops in several rows, a standard U-shaped shape, with a symmetrical distribution and the same diameter of vessels and uniform blood flow in them. The perivascular area of the nail bed in children was mostly pink in color.

In 4 (13.3%) of the study group and 2 children (2.4%) of the control group, the capillaries of the nail bed had an abnormal shape (bifurcation, dilation, giant and microloops, tangles). According to some foreign researchers (Y. Sheng 2013), atypical capillary morphology, including abnormal capillary shape, can occur in 9-17% of cases in healthy children [18].

Pathologic tortuosity of capillaries was detected in 6 children (20.0%) of the main group and in 2 children (2.4%) of the control group. Localized

precapillary spasm was detected in 9 children (24.3%) of the study group and 4 children (6.0%) of the control group. The phenomenon of "sludging" in capillaries was detected in 5 (16.7%) children from the main group, compared to 2 (2.4%) children in the control group, indicating more pronounced disorders of capillary blood flow in children with high blood pressure.

We evaluated and compared quantitative biomicroscopic parameters between the groups (Table 1).

Thus, in children from the main group, there were significant differences in certain parameters (reduced linear density, greater distance between capillaries, 2 times fewer anastomoses, changes in capillary shape) compared with the control group, indicating changes in peripheral MC in children with high blood pressure.

Table 1

Main capillaroscopic parameters in children from the study groups

Indicators	Group of respondents	
	Main group (M±m) n=30	Control group (M±m) n=83
Perivascular zone, microns	102,2±2,1	102,6±2,8
Distance between capillaries, microns	109,8±7,3*	105,2±7,2
Capillary length, microns	176,4±5,4	175,4±5,2
Capillary width, microns	41,0±1,7	40,5±1,9
Number of anastomoses (per 10 capillaries)	1,2±0,3*	2,5±0,3
Linear density, capillary/mm	4,8±0,4*	8,2±0,4
Changing the shape of the capillary (per 10 capillaries)	2,7±0,2*	1,0±0,2

Note. * - significant difference with the control group ($p < 0,05$)

On the basis of the data obtained, a correlation analysis was performed, which showed the presence of correlations between the indicators of MC of the nail bed capillaries. The most significant sign can be considered increased tortuosity of capillaries, since they most reflect the MC in microvessels. Correlations were found between the degree of tortuosity of venules and changes in their caliber ($r=0.79$, $p<0.05$); precapillary spasmodicity and capillary tortuosity ($r=0.84$, $p<0.05$); linear density of capillaries and distance between them ($r=0.69$, $p<0.05$); number of functioning capillary loops and the phenomenon of "sliding" in capillaries ($r=0.58$, $p<0.05$).

High correlations were observed between "sliding" in venules, arterioles and in the entire capillary bed, which can be attributed to the fact that in case of MC disorders in one of these sections, disorders occur in other parts of the vessels.

The state of the microcirculatory bed of the nail bed reflected changes in central hemodynamics. We have found correlations between changes in the nail bed MC and indicators of the functional state of the cardiovascular system (CVS) in the form of changes in the linear density of capillaries and the distance between them, the presence of increased capillary tortuosity and "sludging". Thus, linear capillary density had high correlations with systolic blood pressure (SBP) ($r=0.73$, $p<0.05$) and diastolic blood pressure (DBP) ($r=0.69$, $p<0.05$).

Perhaps all these changes are related to common mechanisms of blood flow regulation, caused by the state

of central hemodynamics and the condition, integrity, size and diameter of capillaries regulated by the autonomic nervous system. The presence of increased tortuosity correlated with changes in the caliber of the nail bed capillaries ($r=0.47$, $p<0.05$), which can be regarded as the occurrence of stagnation in the microvasculature.

Thus, it can be said that microcirculatory disorders in the nail bed capillaries reflect the changes in central hemodynamics and may be early signs of hypertension in children.

In order to find the relationship between the indicators of nail bed microcirculation and indicators of CVD in children, we used multivariate analysis.

To select the number of factors that describe the symptoms inherent in the pathology under study and the methods of examination, a preliminary analysis was performed. We have identified 3 factors: the eigenvalue of the 1st factor is 21.8, the 2nd - 8.5, and the 3rd - 5.7. The first factor most fully describes the changes identified in the survey, the second and third factors are somewhat less important, but also significant (Fig. 1). Factors 4, 5 and the following ones have insufficient depth of description of the main changes, which is why we stopped at selecting 3 main factors.

We can analyze all the factors by importance. The first factor is multicomponent, has the highest value, larger share and greater influence. It consists of 5 components: SBP level (0.90), DBP level (0.85), capillary distance (0.82), linear capillary density (0.78),

and capillary shape change (0.71). The second factor is half as important as the first in terms of personal value. It consists of three components that are close to each other: the phenomenon of "sliding" in the capillaries

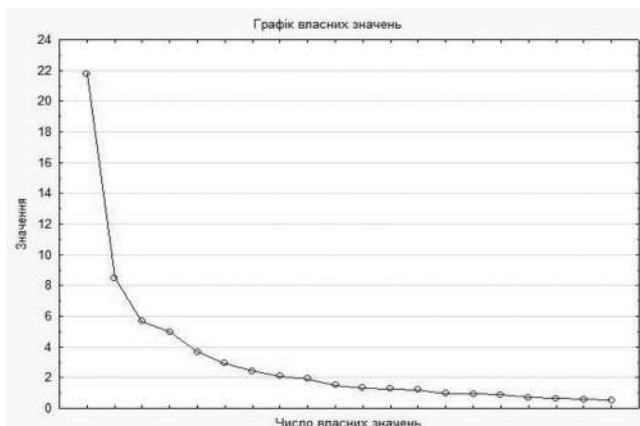


Fig. 1. Multifactorial analysis of microcirculatory parameters

(0.80), increased tortuosity of the capillaries (0.79), and the number of anastomoses (0.71). The third factor has only one component - local capillary spasm (0.71).

Indicators of the above factors are presented in more detail in Table 2.

Thus, based on the data obtained, there is a clear relationship between changes in CVD parameters on the one hand and nail bed capillaries on the other.

The next step was to conduct an epidemiologic analysis to assess the specificity and sensitivity, odds ratio, and relative risk of the main microcirculatory predictors. The factor of reduced capillary number was the most sensitive (Table 3).

The factor of reduced number of capillaries has a fairly high specificity (0.82) and is significant ($p < 0.05$). The lower limit of the 95% confidence interval is 2.06. That is, children with a reduced number of capillaries are 2.54 times more likely to develop hypertension than children with a normal number of capillaries. In addition, the relative risk of hypertension in these children is 2.12 times higher than in children with normal capillary density.

Table 2

Composition of the main factors according to the results of multivariate analysis

Factors	1 factor	2 factor	3 factor
SBP level	0,90	0,23	0,12
DAT level	0,85	0,15	0,12
The phenomenon of "sliding" in capillaries	0,23	0,80	0,38
Number of anastomoses	0,20	0,71	0,11
Changing the shape of the capillary	0,71	0,10	0,42
Increased capillary tortuosity	0,27	0,79	0,06
Linear capillary density	0,78	0,16	0,19
Localized spasm of capillaries	0,15	0,11	0,71
Distance between capillaries	0,82	0,10	0,10

Table 3

The effect of a reduced number of capillaries on systolic blood pressure

Statistical indicator	Value of the indicator	Lower bound	Upper limit 95% confidence interval
OR	2,54	2,06	4,98
RR	2,12	1,67	3,21
Sensitivity	0,40	0,32	0,48
Specificity	0,82	0,78	0,81

The factor of pathological tortuosity of capillaries was analyzed in a similar way (Table 4).

The factor also has a high specificity (0.81) and is significant ($p < 0.05$). The lower limit of the 95% confidence interval is 1.08. Thus, children with

pathologic tortuosity of capillaries are 1.75 times more likely to develop hypertension than children with normal capillaries, and their relative risk of hypertension is 1.44 times higher.

Thus, disorders of the microcirculatory system

Table 4

Effect of pathological tortuosity of capillaries on the level of systolic blood pressure

Statistical indicator	Value of the indicator	Lower bound 95% confidence interval	Upper limit 95% confidence interval
OR	1,75	1,18	2,63
RR	1,44	1,05	1,37
Sensitivity	0,30	0,23	0,29
Specificity	0,81	0,79	0,84

can be reliable predictors of the formation of primary arterial hypertension in childhood.

Conclusions

1. Microcirculatory disorders in the capillaries of the nail bed reflect the changes in central hemodynamics and may be early signs of arterial hypertension in children.

2. The results of the epidemiological analysis revealed the presence of predictors of primary arterial hypertension in children. These factors are a reduced number of capillaries per unit area (OR = 2.54; RR = 2.12; 95% CI 2.06-4.98) and their pathological tortuosity (OR = 1.75; RR = 1.44; 95% CI 1.18-2.63).

3. These factors are unmodifiable, genetically determined and can be regarded, to some extent, as indirect triggers of hypertension due to increased peripheral resistance.

The work was performed within the framework of the planned research work of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University: Chronobiological and adaptation aspects and features of autonomic regulation in pathological conditions in children of different age groups, (№ 0122U002245, term of implementation 2022 - 2026).

The prospect of further research is to study in more detail the relationship between microcirculation parameters and the formation of primary arterial hypertension in childhood.

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

Sources of funding. The article was published without any financial support.

References:

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2016[cited 2023 May 18];133(4):e38-360. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/reader/10.1161/CIR.0000000000000350> doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
2. Сенаторова ГС, редактор. Артеріальна гіпертензія у дітей. Харків: Планета-Принт; 2018. 103 с.
3. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright JT Jr, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*. 2018;137(2):109-18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582
4. Марушко ЮВ, Гишак ТВ. Аналіз і перспективи клінічних рекомендацій ААР (2017) скринінгу і контролю високого артеріального тиску у дітей та підлітків. *Современная педиатрия*. 2018;4:27-39. doi: 10.15574/SP.2018.92.27
5. Гишак ТВ, Марушко ЮВ. Фази адаптації у дітей із первинною артеріальною гіпертензією. *Современная педиатрия*. 2016;7:88-93. doi: 10.15574/SP.2016.79.88
6. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628
7. Марушко ЮВ, Марушко ТВ, редактори. Кардіологія дитячого віку: навч. посіб. Київ; 2017. 700 с.
8. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019;322(5):409-20. doi: 10.1001/jama.2019.9811
9. Bell CS, Samuel JP, Samuels JA. Prevalence of Hypertension in Children. *Hypertension*. 2019;73(1):148-52. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11673
10. Andrade H, Pires A, Noronha N, Amaral ME, Lopes L, Martins P, et al. Importance of ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and prognosis of pediatric hypertension. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(9):783-9. doi: 10.1016/j.repc.2017.09.026
11. Yang L, Magnussen CG, Yang L, Bovet P, Xi B. Elevated Blood Pressure in Childhood or Adolescence and Cardiovascular Outcomes in Adulthood: A Systematic Review. *Hypertension*. 2020;75(4):948-55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14168
12. Hanevold CD, Miyashita Y, Faino AV, Flynn JT. Changes in Ambulatory Blood Pressure Phenotype over Time in Children and Adolescents with Elevated Blood Pressures. *J Pediatr* [Internet]. 2020[cited 2023 May 18];216:37-43.e2. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(19\)31306-X/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(19)31306-X/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.070
13. Kollios K, Nika T, Kotsis V, Chrysaidou K, Antza C, Stabouli S. Arterial stiffness in children and adolescents with masked and sustained hypertension. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):85-93. doi: 10.1038/s41371-020-0318-4
14. Neuhauser H, Adler C, Sarganas G. Selective Blood Pressure Screening in the Young: Quantification of Population Wide Underestimation of Elevated Blood Pressure. *Int J Hypertens* [Internet]. 2019[cited 2019 May 20];2019:2314029. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/ijhy/2019/2314029.pdf>. doi: 10.1155/2019/2314029
15. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, Spitzer G, Sternitzky R, Franke RP, et al. Microcirculation in hypertensive patients. *Biorheology*. 2013;50(5-6):241-55. doi: 10.3233/BIR-130645
16. Pries AR. Microcirculation in hypertension and cardiovascular disease. *European Heart Journal* [Internet]. 2014[cited 2023 May 20];16(S1A):A28-9. Available from: https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article-pdf/16/suppl_A/A28/1027323/sut007.pdf doi: 10.1093/eurheartj/sut007
17. Rogowska A, Obrycki L, Niemirska A, Litwin M. Microcirculation remodelling in children with arterial hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2018[cited 2023 May 21];36:e155. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2018/06001/MICROCIRCULATION_REMODELLING_IN_CHILDREN_WITH.464.aspx doi: 10.1097/01.hjh.0000539417.90473.6d
18. Bonafini S, Giontella A, Tagetti A, Montagnana M, Benati M, Danese E, et al. Markers of subclinical vascular damages associate with indices of adiposity and blood pressure in obese children. *Hypertens Res*. 2019;42(3):400-10. doi: 10.1038/s41440-018-0173-7
19. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2017[cited 2023 May 21];140(3):e20171904. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/140/3/e20171904/1104403/peds_20171904.pdf doi: 10.1542/peds.2017-1904
20. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
21. Lo JC, Sinaiko A, Chandra M, Daley MF, Greenspan LC, Parker ED, et al. Prehypertension and hypertension in community-based pediatric practice. *Pediatrics*. 2013;131(2):e415-24. doi: 10.1542/peds.2012-1292

22. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(7):1219-24. doi: 10.1007/s00467-009-1200-3
23. Urbina EM, Houry PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(5):332-42. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00471.x
24. Flynn JT, Falkner BE. New clinical practice guideline for the management of hypertension in children and adolescents. *Hypertension.* 2017;70(4):683-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10050
25. Anyaegbu E, Dharnidharka V. Hypertension in the teenager. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(1):131–51. doi: 10.1016/j.pcl.2013.09.011

МІКРОЦИРКУЛЯЦІЙНІ ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Д.Ю. Нечитайло, Т.М. Міхєєва, О.Г. Буряк, О.С. Годованець

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вступ. Проблема ранньої діагностики артеріальної гіпертензії у дітей має надзвичайну актуальність. За даними деяких закордонних науковців впродовж останніх десяти років відзначається зростання поширеності цього захворювання у дітей шкільного віку в світі. Найбільш схильні до розвитку артеріальної гіпертензії діти препубертатного і пубертатного віку, що багато в чому визначається властивими цим періодам дитинства вегетативними дисфункціями та розладами мікроциркуляції.

Доведено, що зміни мікроциркуляції визначаються варіантом артеріальної гіпертензії та є досить раннім маркером ступеня ураження органів-мішеней.

Мета дослідження – вивчити мікроциркуляційні предиктори формування первинної артеріальної гіпертензії у дитячому віці.

Матеріал та методи дослідження.

Обстежено 113 дітей шкільного віку жителів Чернівецької області та м. Чернівці. Обстежених дітей було розподілено на дві групи: основну групу склали 30 дітей із артеріальною гіпертензією та контрольну групу – 83 дитини з нормальним рівнем артеріального тиску.

Вимірювання рівня артеріального тиску проводилось автоматичними тонометрами зі змінними манжетами в ранковий час на обох руках, тричі, з інтервалом у 2 хвилини. Результати оцінювалися за перцентильними таблицями відносно віку, статі та зросту. Для діагностики артеріальної гіпертензії у дітей використовувались рекомендації Американської педіатричної академії (American Academy of Pediatrics, AAP). Для оцінки стану периферичної мікроциркуляції в обстежених дітей було застосовано капіляроскопічне дослідження нігтьового ложа. Оцінювалися кількісні та якісні параметри мікроциркуляції.

Дослідження виконані з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп, (№ 0122U002245, термін виконання 2022 – 2026 рр.).

Результати дослідження. При порівнянні кількісних капіляроскопічних показників нігтьового ложа між групами виявлено, що у дітей із основної групи спостерігалися вірогідні відмінності окремих показників (знижена лінійна щільність, більша відстань між капілярами, у 2 рази менша кількість анастомозів, зміна форми капілярів) у порівнянні з контрольною групою що вказує на зміни периферичної мікроциркуляції у дітей з підвищеним рівнем артеріального тиску.

Провівши кореляційний аналіз отриманих даних нами були виявлені кореляції між змінами мікроциркуляції нігтьового ложа та показниками функціонального стану серцево-судинної системи у вигляді змін лінійної щільності капілярів та відстані між ними, наявності підвищеної звивистості капілярів і «сладжуванням». Так, лінійна щільність капілярів мала високу кореляційні зв'язки із рівнем систолічного артеріального тиску ($r=0,73$, $p<0,05$) та рівнем діастолічного артеріального тиску ($r=0,69$, $p<0,05$).

При проведенні багатофакторного аналізу простежується чітка залежність між змінами показників стану серцево-судинної системи з одного боку та капілярів нігтьового ложа – з іншого.

Висновки.

1. Мікроциркуляторні розлади у капілярах нігтьового ложа є відображенням змін у центральній гемодинаміці та можуть бути ранніми ознаками артеріальної гіпертензії у дітей.

2. За результатами епідеміологічного аналізу було встановлено наявність предикторів розвитку первинної артеріальної гіпертензії у дітей. Цими факторами є зменшена кількість капілярів на одиницю площі (OR = 2,54; RR = 2,12; 95% ДІ 2,06 -4,98) та їх патологічна звивистість (OR = 1,75; RR = 1,44; 95% ДІ 1,18 -2,63).

Ключові слова: артеріальний тиск; артеріальна гіпертензія; діти; мікроциркуляція; мікроциркуляторні розлади.

Contact Information:

Dmitro Nechitaylo – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: dnechit@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8572-2017>

Tetiana Miheeva – Candidate of Medical Science, Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: tmikhieieva@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-9475-2017>

Oleksandr Buriak - Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: burjak.oleksandr@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6621-7582>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-7711-2017>

Oleksii Godovanets – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1474-7642>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1224-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58170685700>

Контактна інформація:

Нечитайло Дмитро Юрійович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: dnechit@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8572-2017>

Міхєєва Тетяна Миколаївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: tmikhieieva@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-9475-2017>

Буряк Олександр Григорович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, (м. Чернівці, Україна).
e-mail: burjak.oleksandr@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6621-7582>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-7711-2017>

Годованець Олексій Сергійович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, (м. Чернівці, Україна).
e-mail: godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1474-7642>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1224-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58170685700>



Received for editorial office on 10/03/2023
Signed for printing on 20/05/2023

UDC: 616.34-008.1-053.2-079.4-085.874.2:613.263

DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.9

CHALLENGES IN DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS OF COELIAC DISEASE AND
GLUTEN INTOLERANCE IN CHILDRENG. Senatorova¹, O. Omelchenko¹,T. Teslenko¹, G. Muratov², N. Orlova¹,K. Chatykian²

Kharkiv National Medical University

(Kharkiv, Ukraine)¹

Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital

(Ukraine)²**Summary**

Introduction. The group of gluten-dependent diseases currently comprises 3 pathological conditions: celiac disease, non-celiac gluten intolerance and wheat allergy. Celiac disease is a chronic, immune-inflammatory disease that occurs in genetically predisposed individuals in response to exposure to the main cereal protein - gluten. It is characterised by damage to the small intestinal mucosa, leading to its atrophy with corresponding intestinal and extraintestinal clinical manifestations. The treatment is a lifelong gluten-free diet. Gluten intolerance is a condition characterised by the onset of irritable bowel syndrome-like symptoms within hours or days of eating gluten-containing foods. These symptoms disappear quickly when the consumption of gluten-containing products is stopped. The causes of gluten intolerance are amylase inhibitors, trypsin and fructans (FODMAPS), which are present in wheat and other gluten-containing and gluten-free foods. New recommendations from the European Society of Paediatrics, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) for the diagnosis of celiac disease in children were published in 2020. The diagnosis of gluten intolerance requires the exclusion of celiac disease and wheat allergy.

The aim of the study was to determine the characteristics of the clinical course of celiac disease and gluten intolerance (analysis of intestinal and extraintestinal symptoms), serological and morphological features for differential diagnosis and management.

Material and methods. Thirty children aged 9 months to 11 years were included in the study for the period 2016-2023. Distribution by gender: 13 (43.3%) boys and 17 (56.6%) girls, $p=0.1391$. Patients were divided into two groups according to the diagnosis of celiac disease and gluten intolerance. The study included a detailed medical history, assessment of the child's examination and physical development. Determination of titer of IgA antibodies, IgA to tissue transglutaminase (tTG-IgA), endomysial IgA (EMA-IgA), gliadin IgG, wheat IgE antibodies, endoscopy and morphological examination of duodenal mucosal biopsies. Descriptive analysis and comparison of two proportions were used. Non-parametric methods were used to test hypotheses. Logistic regression analysis using the relative risk index (RR) and its 95% confidence interval (CI). Differences in parameters were considered statistically significant when $p<0.05$.

The study was approved by the Commission on Biomedical Ethics for Compliance with Moral and Legal Rules of Medical-Scientific Research of the Kharkiv National Medical University. It was confirmed that the research does not contradict the basic bioethical norms and complies with the main provisions of the Good Clinical Practice (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the ethical principles of research involving human subjects (1964-2008), and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (23.09.2009) with amendments according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 (12.07.2012). Both parents of the patients were informed about the purpose and procedures of the research and signed the informed consent for their children's participation in this study.

Statistical analysis was performed using Statistica 7.0 StatSoft Inc.1984-2004, (serial number 1225555555, USA) and MedCalc version 14.8-© 1993-2014 MedCalc Software bvba (Acacialaan 22 B-8400 Ostend, Belgium). The procedures, logic and interpretation of the statistical parameters obtained in the mathematical and statistical analysis were based on generally accepted rules of medical and biological statistics. Descriptive analysis and comparison of two proportions were used. Non-parametric methods were used to test hypotheses: Logistic regression analysis using the relative risk index (RR) and its 95% confidence interval (CI). Differences in parameters were considered statistically significant if $p<0.05$. Patients in the study were divided into two groups according to the diagnosis of celiac disease and gluten intolerance.

The presented article is a fragment of the scientific research of the Department of Paediatrics No.1 and Neonatology of the Kharkiv National Medical University: topic "Medical and social adaptation aspects of children with somatic pathology in modern conditions"; state registration No.0120U102471.

Results. 66.6% of children from the general cohort were diagnosed with celiac disease and 33.3% of children with gluten intolerance, $p=0.0053$. The mean age of the children with celiac disease was 8.4 ± 1.0 years. Gender distribution of children with celiac disease - 50.0% boys, 50.0% girls, $p=1.0000$. The mean age of the children with gluten intolerance was 9.1 ± 1.0 years. The gender distribution of children with gluten intolerance was 70.0% boys and 30.0% girls, $p=0.0001$. In 65.0% of children with celiac disease, the diagnosis was confirmed at an earlier stage than in children with gluten intolerance, $p=0.0350$. A family history of autoimmune pathology was found in 40% of children with celiac disease. All patients with celiac disease were seropositive for serological biomarkers. IgA to tissue transglutaminase tTG-IgA was detected in 95.0% of children with celiac disease (RR=20.4; 95% CI 1.4-307.2; $p=0.0292$).

Diarrhoea and abdominal pain were found in 18/30 children from the general cohort (RR=0.8; 95% CI 0.4-1.4; $p=0.5050$), loss of appetite - in 17/30 children (RR=0.7; 95% CI 0.4-1.3; $p=0.2695$), 15/30 children had constipation and poor weight

gain (RR=0.7; 95% CI 0.3-1.5; p=0.4209), 14/30 children had delayed physical development and weakness (RR=0.9; 95% CI 0.4-1.9; p=0.7929). One third of the children had hyperactivity and attention deficit syndrome, sleep disturbances. All children with celiac disease had various stages of small intestinal mucosal atrophy according to the Marsh-Oberhuber classification. No atrophic changes in the small intestinal mucosa were found in children with gluten intolerance (normal structure of villi and crypts), but infiltrative changes were found in 60% of these patients (increase in intraepithelial lymphocytes).

Conclusion. Comparative analysis showed no significant differences in the clinical presentation of celiac disease and gluten intolerance. Autoimmune pathology was not found in the family history of children with celiac disease, whereas it was found in 40% of patients with celiac disease. The diagnosis of gluten intolerance is made in case of exclusion of family history of autoimmune nosology; absence of autoantibodies to tissue transglutaminase and deaminated gliadin peptides, endomysial autoantibodies, which should be determined on a gluten-containing diet, and absence of specific IgE to wheat. All children with celiac disease had various stages of atrophy of the small intestinal mucosa according to the Marsh-Oberhuber classification, whereas no atrophic changes were found in children with gluten intolerance, but 60% of patients with gluten intolerance had infiltrative changes in the small intestinal mucosa.

Keywords: Celiac Disease; Gluten Intolerance; Gluten-free Diet; Children.

Introduction

Despite significant advances in medical science in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases, the improvement of diagnostic algorithms for diseases of the small intestine is an issue of current interest. The diagnosis of celiac disease is not without its difficulties. Celiac disease remains one of the most difficult to diagnose, but the differential diagnosis between celiac disease and gluten intolerance is even more challenging.

The group of gluten-dependent diseases includes 3 pathological conditions:

1). Celiac disease (gluten enteropathy, nontropical sprue, Gi-Herter-Heibner disease, etc.) is a genetically determined autoimmune disease with predominant damage to the small intestine associated with gluten consumption. Celiac disease is characterised by a reversible atrophic enteropathy and the development of gluten-dependent clinical symptoms.

2). Gluten intolerance is a diagnosis of exclusion in patients with a negative reaction of the body to the consumption of gluten-containing products in the absence of pathological signs characteristic of celiac disease. Symptoms disappear after the introduction of a gluten-free diet and reappear when the patient resumes gluten consumption.

3). Wheat allergy: This disease develops as a type of IgE-mediated allergic reaction in response to the ingestion of gluten-containing products.

Celiac disease occurs in 0.5-1% of the population in most countries [1]. According to the public organization "Ukrainian Celiac Association", the number of patients with celiac disease in Ukraine is about 2,000 and it is increasing every year.

The risk of developing celiac disease is significantly increased in first- and second-degree relatives of patients with celiac disease, type 1 diabetes, selective IgA deficiency, autoimmune thyroiditis, Turner syndrome, Williams syndrome [2].

Celiac disease often remains undiagnosed due to clinical polymorphism and non-specific symptoms that appear between 6 and 24 months after the introduction of gluten-containing foods into the diet [3]. There may be a latency period between gluten ingestion and clinical manifestation. The main gastrointestinal symptoms of celiac disease are chronic diarrhoea, anorexia, abdominal pain and bloating, weight loss; some children may vomit. Symptoms are usually different in infants and older children. All of the gastrointestinal symptoms listed

are common in children under the age of three, while abdominal pain is typical in older children. Celiac disease may be associated with diarrhoea (stools are often large and foul-smelling) or constipation. Common extraintestinal manifestations include delayed linear growth and puberty, chronic anaemia, osteopenia, osteoporosis, dental enamel defects, irritability, chronic fatigue, neuropathy, arthritis, arthralgia, amenorrhoea, elevated liver enzymes, increased risk of malignant neoplasms. Depending on the clinical phenotype, there are typical, atypical, subclinical, symptomatic and asymptomatic celiac diseases. Different manifestations and clinical polymorphisms complicate the differential diagnosis among gluten-dependent diseases. Therefore, the diagnosis of celiac disease is based on a complex of clinical, serological and anamnestic data.

The first stage - determination of total immunoglobulin IgA levels and IgA to tissue transglutaminase (tTG-IgA) on a gluten-containing diet.

Children with tTG-IgA titres less than 10 times the upper limit of normal should have a biopsy to confirm the diagnosis. If the tTG-IgA titer is more than 10 times the reference value, the diagnosis of celiac disease can be confirmed without biopsy if endomysial antibodies (EMA-IgA) are present in the second blood serum sample. In children with low levels of total IgA (<0.2 g/l in children older than 3 years), IgG to deaminated gliadin peptide (DGP), EMA or tTG should be determined. In children with low total IgA, the tTG-IgA test is invalid. In this case, IgG antibodies to tTG (tTG-IgG) and DGP-IgG should be determined [3]. If either or both of these IgG-based tests are elevated, the patient should be evaluated with an intestinal biopsy. Human leukocyte antigen (HLA) genetic testing is not mandatory in the case of a serologically confirmed diagnosis [4-7].

Endoscopy with biopsy of the small bowel mucosa is a separate diagnostic step. More than 4 biopsies should be taken from the distal part of the duodenum and more than 1 from its bulb. The modified Marsh classification is used to assess damage to the small intestinal villi in gluten-dependent cases. Children with very high tTG-IgA levels, positive anti-endomysial antibodies (EMA) and typical symptoms do not require biopsy. Intestinal biopsy is useful in the differential diagnosis of other gastrointestinal diseases [8, 9].

The aim of celiac disease therapy is to restore bowel function, normalise body weight and correct

deficiencies in essential nutrients [10, 11].

The pathogenetic treatment is a gluten-free diet to avoid the offending factor. It is necessary to follow a gluten-free diet for life. This leads to the disappearance of symptoms and normalisation of bowel activity.

Gluten is found in the following products: bread and all products made from wheat, rye, barley and oat flour, pasta, semolina. In small concentrations, gluten can be found in sausages and hot dogs, tinned meat and fish, mayonnaise and ketchup, various sauces, instant coffee and cocoa powder, chocolate, ice cream, soy products, instant soups, bouillon cubes, etc. Patients with newly diagnosed celiac disease should be screened for iron deficiency anaemia and vitamin D deficiency. As the gluten-free diet is associated with vitamin and trace element deficiencies, multivitamins are recommended.

While the patient is on a gluten-free diet, the specific serological test (tTG-IgA) should be repeated approximately every six months; if it becomes normal - annually. A decrease in the antibody titer indicates compliance with the diet and confirms the diagnosis of celiac disease [8].

A gluten-free diet should not be started before serological testing for celiac disease, as these tests can be false negative. In children with an inconclusive diagnosis, reintroduction of gluten is prescribed after a gluten-free diet. In patients on a gluten-free diet with persistent symptoms and histological abnormalities or increased titres of serum antibodies, it is necessary to exclude secondary lactose intolerance, irritable bowel syndrome, bacterial overgrowth in the small intestine, diseases associated with atrophy of the villi of the small intestine. Refractory celiac disease is very rare in children.

Gluten intolerance is the most common gluten-related syndrome, with a prevalence of 0.5% to 13% in the general population [12,13]. Diagnosis is made by excluding other gluten-related conditions such as celiac disease and wheat allergy in children with persistent intestinal/extraintestinal symptoms associated with gluten consumption. Gluten intolerance is not associated with autoimmune lesions of the small intestine, thyroid, pancreas, liver, etc. To confirm this diagnosis, the child is prescribed a gluten-free diet for at least 4 weeks, after which gluten is reintroduced. The rapid disappearance of symptoms on a gluten-free diet and their rapid reappearance on reintroduction of gluten confirms gluten intolerance.

The aim is to determine features of the course, serological and morphological features for differential diagnosis and management of celiac disease and gluten intolerance.

Material and methods

Our study included 30 children who were admitted between 2016 and 2023. Their age ranged from 9 months to 11 years. Gender distribution: 13 (43.3%) boys and 17 (56.6%) girls, $p=0.1391$.

The study included a detailed review of medical history, family history and analysis of medical records, evaluation of the child's examination, anthropometric measurements. Determination of total

titer of IgA antibodies, tTG-IgA, EMA-IgA, gliadin-IgG. Allergy to wheat was excluded by evaluation of IgE antibodies to wheat. Endoscopy and biopsy were performed in children with tTG-IgA titres less than 10 times the upper limit of normal.

The study was approved by the Commission on Biomedical Ethics for Compliance with Moral and Legal Rules of Medical-Scientific Research of the Kharkiv National Medical University. It was confirmed that the research does not contradict the basic bioethical norms and complies with the main provisions of the Good Clinical Practice (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the ethical principles of research involving human subjects (1964-2008), and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (23.09.2009) with amendments according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 (12.07.2012). Both parents of the patients were informed about the purpose and procedures of the research and signed the informed consent for their children's participation in this study.

Statistical analysis was performed using Statistica 7.0 StatSoft Inc.1984-2004, (serial number 1225555555, USA) and MedCalc version 14.8-© 1993-2014 MedCalc Software bvba (Acacialaan 22 B-8400 Ostend, Belgium). The procedures, logic and interpretation of the statistical parameters obtained in the mathematical and statistical analysis were based on generally accepted rules of medical and biological statistics. Descriptive analysis and comparison of two proportions were used. Non-parametric methods were used to test hypotheses: Logistic regression analysis using the relative risk index (RR) and its 95% confidence interval (CI). Differences in parameters were considered statistically significant if $p<0.05$. Patients in the study were divided into two groups according to the diagnosis of celiac disease and gluten intolerance.

The presented article is a fragment of the scientific research of the Department of Paediatrics No.1 and Neonatology of the Kharkiv National Medical University: topic "Medical and social adaptation aspects of children with somatic pathology in modern conditions"; state registration No.0120U102471.

Results

Demographic, clinical and laboratory characteristics of the children are shown in Table 1. In the general cohort, 20 (66.6%) children were diagnosed with celiac disease and 10 (33.3%) children had gluten intolerance, $p=0.0053$. The mean age of the children with celiac disease was 8.4 ± 1.0 years. Gender distribution among children with celiac disease - 10 (50.0%) boys, 10 (50.0%) girls, $p=1.0000$. The mean age of the children with gluten intolerance was 9.1 ± 1.0 years. The gender distribution among the children with gluten intolerance was 7 (70.0%) boys and 3 (30.0%) girls, $p=0.0001$.

In 13 (65.0%) children with celiac disease, the diagnosis was confirmed at an earlier stage than in children with gluten intolerance, $p=0.0350$.

All patients with celiac disease were seropositive for serological biomarkers. In 19 (95.0%) children with

celiac disease, IgA to tissue transglutaminase tTG-IgA was detected (RR=20.4; 95% CI 1.4-307.2; p=0.0292). In 3 (30.0%) children with gluten intolerance, the level of IgG anti-gliadin antibodies was elevated (RR=1.0; 95% CI 0.3-3.2; p=1.0000), but IgA antibodies to tissue transglutaminase and endomysium were not detected

in any of the children. Autoimmune pathology in the family history was found in 8 children with celiac disease, confirming an autoimmune mechanism in its development [14]. Antibodies to wheat were measured in 15 children from the general group: all results were negative. Allergy to wheat was therefore excluded.

Table 1

Demographic, clinical and laboratory data of children with coeliac disease and gluten intolerance, abs., (%)

Data	Children with celiac disease, n=20	Children with gluten intolerance, n=10	p
1-4 years	12 (60,0)	7 (70,0)	0,2181
4-7 years	6 (30,0)	2 (20,0)	0,2211
7-11 years	2 (10,0)	1 (10,0)	0,5000
Girls	10 (50,0)	3 (30,0)	0,1487
Boys	10 (50,0)	7 (70,0)	0,1487
Autoimmune pathology in the family history	8 (40,0)	0 (2,9)	0,0160
Positive Ig A to tTG	19 (95,0)	0 (2,9)	0,0001
Positive Ig G to gliadin	6 (30,0)	3 (30,0)	0,5000
Normal level of total Ig A	20 (100,0)	10 (100,0)	0,5000
Positive antibodies to endomysium (EMA-IgA)	6 (30,0)	0 (2,9)	0,1231
Negative antibodies to endomysium (EMA-IgA)	14 (70,0)	10 (100,0)	0,0350
Deficiency of 25-OH-D3	8 (40,0)	3 (30,0)	0,1367
Deficiency anaemia	12 (60,0)	4 (40,0)	0,0450
Constipation	8 (40,0)	3 (30,0)	0,1367
Diarrhoea	12 (60,0)	7 (70,0)	0,1419
Abdominal pain	9 (45,0)	4 (40,0)	0,3801
Abdominal bloating	13 (65,0)	6 (60,0)	0,2181
Loss of appetite	10 (50,0)	5 (50,0)	0,5000
Weakness	8 (40,0)	4 (40,0)	0,5000
Delay in physical development	9 (45,0)	5 (50,0)	0,2192
Sleep disturbances	5 (25,0)	3 (30,0)	0,2797
Psychomotor and speech development retardation	8 (40,0)	5 (50,0)	0,1487
Attention deficit hyperactivity disorder	6 (30,0)	3 (30,0)	0,5000

No significant differences were found in the comparative analysis of intestinal and extraintestinal manifestations in children with celiac disease and gluten intolerance (Figure 1). Diarrhoea and abdominal pain were found in 18/30 children of the general cohort (RR=0.8; 95% CI 0.4-1.4; p=0.5050), loss of appetite in 17/30 children (RR=0.7; 95% CI 0.4-1.3; p=0.2695), 15/30 children had constipation and poor weight gain (RR=0.7; 95% CI 0.3-1.5; p=0.4209), 14/30 children had delayed physical development and weakness (RR=0.9; 95% CI 0.4-1.9; p=0.7929). One third of the children had attention deficit hyperactivity disorder and sleep disturbances.

Associated pathologies of children with celiac disease and gluten intolerance are the following: iron deficiency anaemia in 11/30 children (RR=1.3; 95% CI 0.4-3.9; p=0.6044), protein-energy deficiency in 9/30 children (RR=0.6; 95% CI 0.2-1.8; p=0.3908), irritable bowel syndrome - 8/30 children (RR=0.8; 95% CI 0.2-2.8; p=0.7684), subclinical hypothyroidism - 3/30 children (RR=3.6; 95% CI 0.2-64.8; p=0.3752), chronic gastroduodenitis - 2/30 children (RR=2.6; 95% CI 0.1-49.9; p=0.5220), chronic pancreatitis - 1/30 children (RR=1.6; 95% CI 0.1-35.4; p=0.7762), autism spectrum disorders - 1/30 children (RR=0.2;

95% CI 0.1-3.9; p=0.2724), (Fig. 2).

Morphological analysis of biopsies of the small intestinal mucosa was performed in 15 (50%) children with celiac disease and in 6 (60%) with gluten intolerance. All children with celiac disease had different stages of mucosal atrophy according to the Marsh-Oberhuber classification. No atrophic changes in the small intestinal mucosa were found in children with gluten intolerance (normal structure of villi and crypts), but infiltrative changes were found in 6 (60%) children (increase of intraepithelial lymphocytes).

We present our clinical cases for illustration.

Clinical case No.1

A 9-month-old girl was admitted to the pediatric gastroenterology department. The girl's mother complains of her daughter's lack of weight gain for 2 months, loose stools up to 5-6 times a day, vomiting after meals 1-2 times a week, tearfulness, sleep disturbances.

Medical history. Stool is liquid, abundant up to 5-6 times a day, observed from the 6th month of life, after the introduction of complementary foods. Complaints of periodic vomiting, loss of appetite, flatulence, present since 7 months. Faecal analysis

for intestinal group microbes is repeatedly negative.

She was born in the third pregnancy without complications; third delivery by caesarean section with Apgar score 8/9, birth weight 4000 g, height 55 cm. The girl was breastfed for up to 1 month, then weaned on a special formula. Due to the low income of the family, the baby was also fed with semolina and oatmeal porridge. The mother periodically offered the child bread and biscuits. Development is delayed: does not sit or stand. Babbles - on time.

Allergy anamnesis: diaper dermatitis at age of 3 months.

Family anamnesis: child's mother periodically complains of abdominal pain and loose stool.

The child's general condition is moderate. Delayed physical development. The child's weight on admission was 6,600 g, height 72 cm. Deficit in body weight - 25.5%. Muscular hypotonia of limbs and anterior abdominal wall, protruding forehead and parietal humps. Skin was pale, clear, dry. The subcutaneous fat layer is thin on the abdomen, trunk and limbs. Abdomen is soft, moderately distended, painless, liver is palpable +2.5 cm below the costal arch. Stool is type 7 on the Bristol chart.

The differential diagnosis included celiac disease, gluten intolerance and wheat allergy. Examinations:

- CBC: iron deficiency anaemia.
- Urinalysis, stool test, urine amylase test – normal findings.
- D(25(OH)) – 15 ng/ml (reference value – 30-70 ng/ml).
- IgA in blood serum - 0.4 g/l. (reference value – 0.02-0.83 g/l).
- IgG autoantibodies to gliadin 35.2 IU/ml (up to 1 year up to 3 IU/ml).
- IgA autoantibodies to tTG less than 1 IU/ml

(reference value – less than 20 IU/ml).

- IgG autoantibodies to tTG 14.5 IU/ml (reference value – less than 20 IU/ml).

- IgA antibodies to endomysium – titre 1:5 (reference value – less 1:10 – negative).

- Abdominal ultrasound: liver size +1 cm.

- Endoscopy: erythematous duodenopathy, mild, with elements of lymphofollicular hyperplasia of the duodenal mucosa. Pathomorphological conclusion: normal histostructure of the mucosa.

Diagnosis: Gluten intolerance. Vitamin D-deficient rickets. Moderate protein-energy deficiency.

The child was prescribed a gluten-free diet and the nutritional status was corrected (including vitamin D). Positive dynamics of intestinal symptoms, body weight and psychomotor development were noted within 6 months.

Clinical case No.2

Girl P., 1 year 4 months old, parents complain about the baby's lethargy, anxiety, abdominal distension, weight loss, defecation disorders (alternation of small amounts of stool with periodic watery stool, up to 5-6 times a day).

The child was born from the first pregnancy against the background of anaemia and mild pre-eclampsia, Apgar score 7/8, body weight 3000 g, body length 50 cm.

The girl was breastfed up to 3 months, then due to hypogalactia of the mother she was transferred to artificial feeding with adapted milk formula. This resulted in hyperemia and dry skin. Cereals (including oatmeal) were introduced at 6 months. Stool was mushy, 1-2 times a day.

The girl has been growing and developing normally by the age of one year.

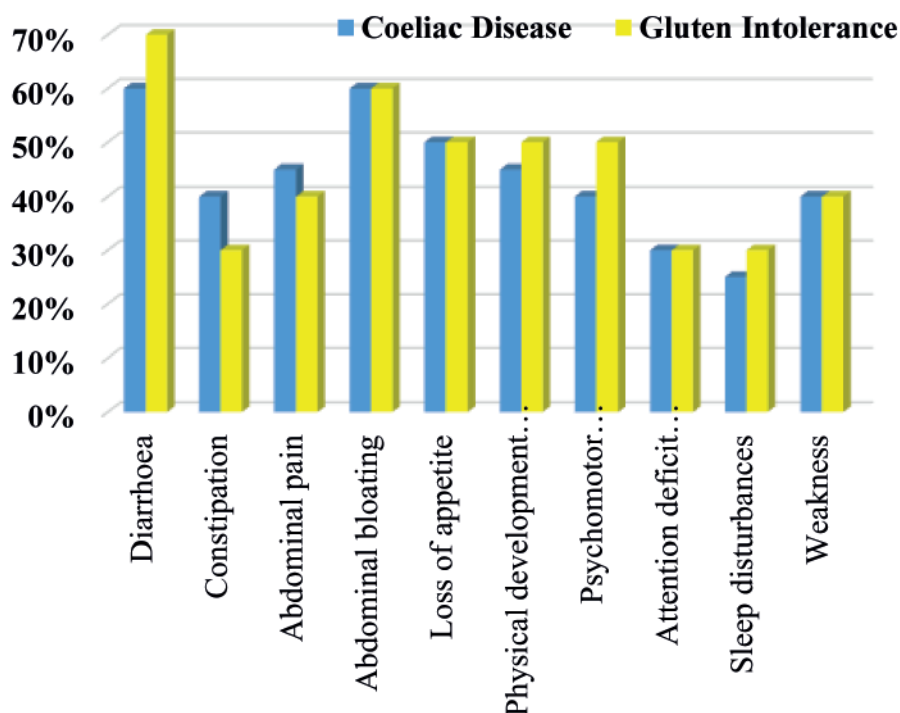


Fig. 1 Intestinal and extra-intestinal manifestations in children with celiac disease and gluten intolerance

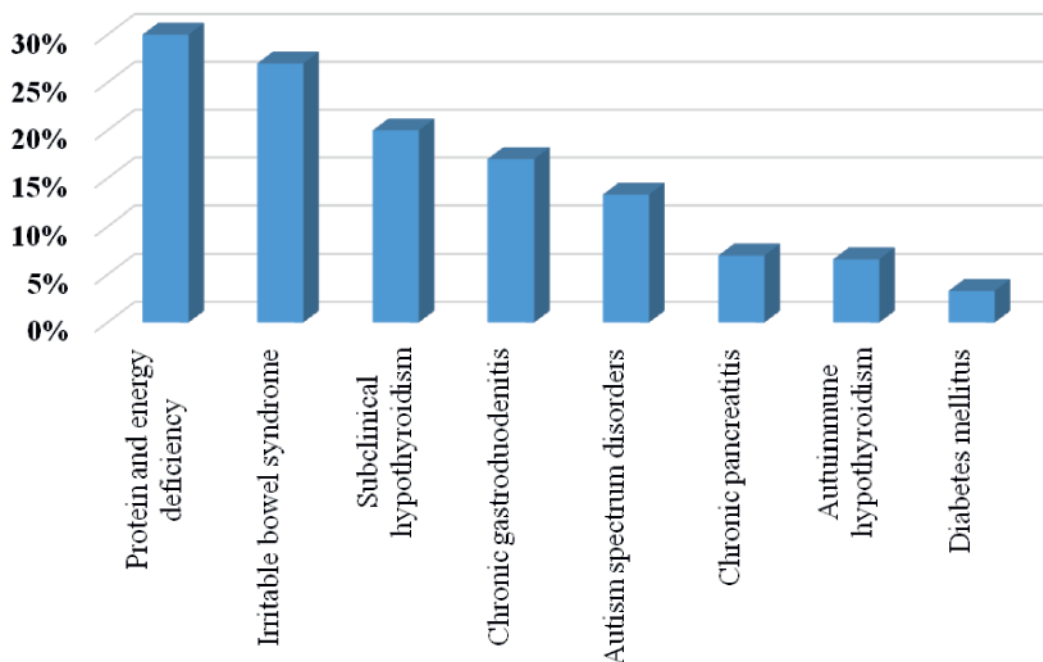


Fig. 2. Associated pathology in children with gluten-dependent diseases

At the age of 1 year and 2 months, vomiting occurred up to 3 times a day, loose stools - up to 3 times a day, no fever. Examined by a paediatrician: preliminary diagnosis - teething. In 5 days motor activity decreased, abdominal distension appeared, stool became more frequent up to 5-6 times a day, liquid. Despite good appetite, the child began to lose weight and was admitted to the paediatric infectious diseases department with a diagnosis of acute enterocolitis. No positive dynamics on treatment, so the girl was transferred to the gastroenterology department because of suspicion of gluten enteropathy.

The state on admission was severe because of the asthenic and dyspeptic syndrome. Body weight deficit was about 12% (weight on admission - 9,640 g, correct weight - 11,000 g). Skin: pale, greyish, dry. The subcutaneous fat layer was slightly thinned. Muscle tone was diffusely reduced. Auscultation of the lungs: childish breathing, no wheezing. Heart sounds were rhythmic, muffled. The abdomen was enlarged, distended. There was a rumbling sound along the colon. Symptoms of peritoneal irritation were negative. Liver: +3 cm below the costal arch. Stool: once a day with a small amount of faeces. Urine: transparent, pale yellow.

Examinations:

- CBC: mild hypochromic anaemia (haemoglobin - 9.0 g/ml, microcytosis, anisocytosis, colour index - 0.78).
- Biochemical blood test: decrease of total protein, hypalbuminaemia, iron - 6.2 nmol/l (reference value - 8.8-27 nmol/l), ferritin - 4.6 ng/ml (reference value - 7-140 ng / ml).
- Urinalysis - normal findings.
- Stool test: steatorrhea, amyloorrhoea, moderate amount of mucus.
- Faecal bacteriology: moderate growth of E. coli.
- Serum IgA - 0.83 g/l (reference value - 0.2-1 g/l).

- Immunoglobulin IgA to tTG - 220 IU/ml (reference value - less than 20 IU/ml).

- Abdominal ultrasound: diffuse changes in the liver parenchyma; a lot of content in the stomach, increased peristalsis of the lower intestine, liquid content.

- Colon X-ray: shape of the colon is changed; contours of the intestine are even, wall is elastic, no defects, lumen is patent and narrowing after defecation.

- Endoscopy: normal colour of mucosa oesophagus, stomach and duodenum. Cardia is closed. Biopsy was taken. Histological examination of the duodenum mucous membrane: flattening of the villi, oedema and moderate lymphoplasmacytic infiltration of the stroma.

- Endoscopic rectosigmoidoscopy: catarrhal proctosigmoiditis.

Diagnosis: Celiac disease, typical form. Megacolon. Mild iron deficiency anaemia. Protein-energy deficiency of the 1st degree.

The girl received treatment: therapeutic polymer nutrition (water-based porridges, like buckwheat and corn, were introduced 5 days later); infusion therapy with glucose-saline solutions, antibiotics, vitamins, enzymes, probiotics. During her stay at the hospital, symptoms of intoxication disappeared, appetite became normal, stool - regular, digested; she began gaining weight, standing up, and walking.

The child was discharged home with the recommendations: strict gluten-free diet, supplementation of vitamins B1, B6, D.

Discussion

Symptoms of gluten-dependent diseases usually appear in children after ingestion of gluten at the age of 4-24 months [4]. In our study, the mean age at diagnosis of celiac disease was 2.8±1.3 years. Major gastrointestinal symptoms such as diarrhoea and abdominal distension are observed in 50% of

patients with gluten-dependent diseases [15, 16]. In our study, these symptoms were found in 60% of the children.

Extra-intestinal manifestations are observed in 60% of children with gluten-dependent diseases, and physical developmental delay is the most common problem [17]. According to the authors, up to 47% of children with gluten-dependent diseases have physical developmental delay, which is similar to the results of our study [15, 18, 21].

Iron deficiency anaemia is present in 40% of children with gluten-dependent disorders [18, 20]. In our study, 60% of children with celiac disease and 40% of children with gluten intolerance had iron deficiency anaemia. According to the literature, extraintestinal symptoms predominate in adult patients with gluten intolerance [14]. The results of our study show that there are no significant differences in the clinical manifestations of celiac disease and gluten intolerance. According to some authors, the prevalence of celiac disease in patients with autoimmune pathology is 3.0%-4.8% [15, 21]. In our study, 6.6% of the children had autoimmune thyroiditis. Other authors have found that 10-30% of children with gluten-dependent diseases have a 25-OH-D3 deficiency [22]. We found that 40% of children with celiac disease and 30% of children with gluten intolerance had 25-OH-D3 deficiency.

The 2020 ESPGHAN guidelines report: The combination of tTG-IgA and total IgA test results is more accurate than other test combinations as an initial investigation in suspected gluten-dependent diseases. In our study, 95% of children with celiac disease were positive for tTG-IgA, while all children with gluten intolerance were negative. This is important for differential diagnosis [6,8].

There is also evidence in the scientific literature that celiac disease is characterised by autoimmune lesions of the small intestine with development of mucosal atrophy, and that only clinical symptoms without structural damage to the small intestinal mucosa are typical of gluten intolerance [23]. In our study, different stages of atrophy of the small intestinal mucosa according to the Marsh-Oberhuber classification were found in all children with celiac disease, and no atrophic changes were found in children with gluten intolerance.

Currently, the only effective treatment for gluten-dependent disorders is a gluten-free diet [24, 25]. Children in our study with a confirmed diagnosis were placed on a gluten-free diet. Improvement in clinical symptoms was seen after 4-6 weeks.

Conclusion

The results of our study indicate that there are no significant differences in the clinical manifestations of celiac disease and gluten intolerance. Gluten intolerance is diagnosed after exclusion of autoimmune nosology in the family history; absence of autoantibodies to tTG, endomysium and deaminated gliadin peptides determined on a gluten-containing diet; absence of specific IgE to wheat; without total IgA deficiency. An important step is the morphological analysis of biopsies of the small intestinal mucosa. Different stages of mucosal atrophy according to the Marsh-Oberhuber classification are characteristic of celiac disease, whereas they are not typical of gluten intolerance, but initial changes in the small intestinal mucosa can be detected: a slight increase in intraepithelial lymphocytes. Clear algorithms proposed by ESPGHAN and the World Gastroenterological Organisation will help in the differential diagnosis of gluten-dependent diseases. In children with unexplained chronic diarrhoea, delayed physical development, delayed puberty, nausea, vomiting, abdominal pain and bloating, chronic constipation, iron deficiency anaemia and elevated liver enzymes, gluten-related diseases should be excluded. Cases have shown significant improvement in children on a gluten-free diet, despite delayed physical development, impaired protein-energy metabolism and poor absorption of vitamins and minerals. Early diagnosis and treatment of coeliac disease prevents the development of serious complications and the manifestation of autoimmune diseases.

Prospects for further research: determination of criteria for early diagnosis, management for children with gluten-related diseases.

Conflict of interest: none.

Funding: self-financing.

References:

1. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018[cited 2023 May 28];16(6):823-36. e2. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(17\)30783-8/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(17)30783-8/fulltext) doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
2. Myléus A, Reilly NR, Green PHR. Rate, Risk Factors, and Outcomes of Nonadherence in Pediatric Patients With Celiac Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):562-73. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.046
3. Catassi GN, Pulvirenti A, Monachesi C, Catassi C, Lionetti E. Diagnostic Accuracy of IgA Anti-Transglutaminase and IgG Anti-Deamidated Gliadin for Diagnosis of Celiac Disease in Children under Two Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2021[cited 2023 May 28];14(1):7. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/1/7> doi: 10.3390/nu14010007
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-56. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497
5. Malik Z. Celiac Disease (Gluten Enteropathy). *MSD Manual for the Professional*, 2021. Available from: <https://www.msdmanuals.com/uk/professional/gastrointestinal-disorders/malabsorption-syndromes/celiac-disease>
6. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), 2020. New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease. Available from: https://www.espgan.org/knowledge-center/publications/Clinical-Advice-Guides/2020_New_Guidelines_for_the_Diagnosis_of_Paediatric_Coeliac_Disease
7. Auricchio R, Mandile R, Del Vecchio MR, Scapaticci S, Galatola M, Maglio M, et al. Progression of Celiac Disease in Children With Antibodies Against Tissue Transglutaminase and Normal Duodenal Architecture. *Gastroenterology* [Internet]. 2019[cited 2023 May 28];157(2):413-20.e3. Available from: <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2819%2935671-9> doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.004
8. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59-76. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075
9. Wessels M, Dolinsek J, Castillejo G, Donat E, Riznik P, Roca M, et al. Follow-up practices for children and adolescents with celiac disease: results of an international survey. *Eur J Pediatr*. 2022;181(3):1213-20. doi: 10.1007/s00431-021-04318-2
10. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, et al. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):156-65. doi: 10.1097/MPG.0000000000001216
11. Valitutti F, Trovato CM, Montuori M, Cucchiara S. Pediatric Celiac Disease: Follow-Up in the Spotlight. *Adv Nutr*. 2017;8(2):356-61. doi: 10.3945/an.116.013292
12. Francavilla R, Cristofori F, Verzillo L, Gentile A, Castellaneta S, Polloni C, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Trial for the Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Children. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(3):421-30. doi: 10.1038/ajg.2017.483
13. Khan A, Suarez MG, Murray JA. Nonceliac Gluten and Wheat Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020[cited 2023 May 28];18(9):1913-22.e1. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(19\)30367-2/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(19)30367-2/fulltext) doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.009
14. Sapone A, Leffler DA, Mukherjee R. Non-Celiac Gluten Sensitivity – Where are We Now in 2015? *Pract Gastroenterol*. 2015;143:40-48.
15. Sahin Y. Clinical evaluation of children with celiac disease: a single-center experience. *Arch Clin Gastroenterol* [Internet]. 2020[cited 2023 May 28];6:026-030. Available from: <https://www.peertechzpublications.com/articles/ACG-6-174.php> doi: 10.17352/2455-2283.000074
16. Llanos-Chea A, Fasano A. Gluten and Functional Abdominal Pain Disorders in Children. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2023 May 28];10(10):1491. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/10/1491> doi: 10.3390/nu10101491
17. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2023 May 28];7:56. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00056/full> doi: 10.3389/fped.2019.00056
18. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2023 May 28];10(6):755. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/6/755> doi: 10.3390/nu10060755
19. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2023 May 28];7:56. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00056/full> doi: 10.3389/fped.2019.00056
20. Nurminen S, Kivelä L, Huhtala H, Kaukinen K, Kurppa K. Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr*. 2019;108(4):681-7. doi: 10.1111/apa.14324
21. Sahin Y, Evliyaoglu O, Erkan T, Cokugras FC, Ercan O, Kutlu T. The frequency of celiac disease in children with autoimmune thyroiditis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018;81(1):5-8.
22. Björck S, Brundin C, Karlsson M, Agardh D. Reduced Bone Mineral Density in Children With Screening-detected Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):526-32. doi: 10.1097/MPG.0000000000001568
23. Rotondi Aufiero V, Fasano A, Mazzarella G. Non-Celiac Gluten Sensitivity: How Its Gut Immune Activation and Potential Dietary Management Differ from Celiac Disease. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2018[cited 2023 May 28];62(9):e1700854. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mnfr.201700854> doi: 10.1002/mnfr.201700854
24. Trovato CM, Montuori M, Valitutti F, Leter B, Cucchiara S, Oliva S. The Challenge of Treatment in Potential Celiac Disease. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2019[cited 2023 May 28];2019:8974751. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/grp/2019/8974751.pdf> doi: 10.1155/2019/8974751
25. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125

ПРОБЛЕМИ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЦЕЛІАКІЇ ТА НЕПЕРЕНОСИМОСТІ ГЛЮТЕНУ У ДІТЕЙ

Г. Сенаторова¹, О. Омельченко¹, Т. Тесленко¹, Г. Муратов², Н. Орлова¹, К. Чатикян²

Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)¹
Харківська обласна дитяча клінічна лікарня (Україна)²

Резюме

Вступ. На сьогодні у клінічній практиці виділяють 3 види «глютенозалежних захворювань»: целиакія, непереносимості глютену без целиакії (НГБЦ) і алергія на злакові, зокрема пшеницю. Целиакія – це хронічне, імунозапальне захворювання, яке виникає у генетично схильних осіб у відповідь на контакт із основним білком злакових – глютеніном, і характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки та призводить до розвитку її атрофії із відповідними клінічними кишковими та позакишковими проявами; лікується за допомогою пожиттєвої безглютенової дієти. НГБЦ – це стан, який характеризується появою симптоматики, подібної до синдрому подразненого кишечника, за декілька годин або днів після споживання глютенісних страв. Ці прояви швидко зникають після припинення споживання глютенісних продуктів. Причинами НГБЦ є інгібітори амілази, трипсину та фруктани (FODMAPS), які є складовими пшениці та інших глютенісних та безглютенових продуктів харчування. У 2020 році з'явилися нові рекомендації Європейського товариства педіатрії, гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) для діагностики целиакії у дітей. Діагноз НГБЦ потребує виключення целиакії та алергії на пшеницю.

Метою дослідження було визначити особливості клінічного перебігу целиакії та НГБЦ (проаналізувати кишкові та позакишкові симптоми), серологічні та морфологічні характеристики для диференціальної діагностики та визначення тактики ведення дітей.

Матеріал та методи дослідження. До дослідження було залучено 30 дітей за період 2016-2023 роки, віком від 9 місяців до 11 років; 13 (43,3%) хлопчиків і 17 (56,6%) дівчаток, $p=0,1391$. Дослідження включало детальне вивчення анамнезу, оцінку об'єктивного огляду дитини, фізичного розвитку. Визначення загального титру антитіл IgA, IgA до тканинної трансглутамінази (tTG-IgA), ендомізію IgA (EMA-IgA), гліадину IgG, антитіл до пшениці IgE, ендоскопію та морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Використовували описовий аналіз, порівняння двох пропорцій (непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез: логістична регресія з використанням показника відносного ризику (RR) і 95% довірчого інтервалу (CI). Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p<0,05$.

Дослідження погоджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Харківського національного медичного університету. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам і відповідають основним положенням GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (04.04.1997), Гельсінкської декларації. Всесвітньої медичної асоціації з етичних засад дослідження за участю людини (1964-2008) та наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012). Обидва батьки пацієнтів були поінформовані про мету й обсяг дослідницьких процедур і підписали інформовану письмову згоду на участь їхніх дітей у даному дослідженні.

Статистичний аналіз було проведено за допомогою програм Statistica 7.0 StatSoft Inc.1984-2004, (Serial Number 1225555555, USA) and MedCalc version 14.8-© 1993-2014 MedCalc Software bvba (Acaciaaan 22 B-8400 Ostend, Belgium). Процедури, логіка та інтерпретація одержаних статистичних параметрів математично-статистичного аналізу базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики. Використовували описовий аналіз, порівняння двох пропорцій. Використовували непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез: логістична регресія з використанням показника відносного ризику (RR) і 95% довірчого інтервалу (CI). Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p<0,05$. У процесі дослідження пацієнтів було розподілено на дві групи за діагнозом: целиакія та НГБЦ.

Представлена стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету на тему: «Медико-соціальні аспекти адаптації дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0120U102471).

Результати дослідження.

У 66,6% дітей із загальної когорти було встановлено діагноз целиакія, а у 33,3% дітей – НГБЦ, $p=0,0053$. Середній вік дітей із целиакією – $8,4\pm 1,0$ рік. Розподіл за статтю серед дітей з целиакією – 50,0% хлопчиків, 50,0% дівчаток, $p=1,0000$. Середній вік дітей з НГБЦ – $9,1\pm 1,0$ рік. Розподіл за статтю серед дітей з НГБЦ – 70,0% хлопчиків і 30,0% дівчаток, $p=0,0001$. У 65,0% дітей із целиакією діагноз встановлюється на більш ранньому етапі, ніж у дітей із НГБЦ, $p=0,0350$. Обтяження сімейного анамнезу аутоімунною патологією спостерігалось у 40% дітей з целиакією. Усі хворі на целиакію були серопозитивними за серологічними біомаркерами. У 95,0% дітей з целиакією визначались IgA до тканинної трансглутамінази (tTG-IgA) (RR=20,4; 95% CI 1,4–307,2; $p=0,0292$).

У 18/30 дітей із загальної когорти виявлено діарею та болі в животі (RR=0,8; 95% CI 0,4–1,4; $p=0,5050$), у 17/30 дітей – зниження апетиту (RR=0,7; 95% CI 0,4–1,3; $p=0,2695$), у 15/30 дітей – закріп і погану прибавку маси тіла (RR=0,7; 95% CI 0,3–1,5; $p=0,4209$), у 14/30 дітей – затримку фізичного розвитку і слабкість (RR=0,9; 95% CI 0,4–1,9; $p=0,7929$). Синдром гіперактивності та дефіциту уваги, порушення нічного сну мала третина обстежених дітей. У всіх дітей із целиакією було виявлено різні стадії атрофії слизової оболонки тонкої кишки за класифікацією Marsh-Oberhuber. У дітей із НГБЦ не виявлено атрофічних змін слизової оболонки тонкої кишки (ворсинки та крипти нормальної будови), однак у 60% цих пацієнтів виявлені інфільтративні зміни (збільшення інтраепітеліальних лімфоцитів).

Висновки. Під час проведення порівняльного аналізу достовірних відмінностей між клінічними проявами целиакії та НГБЦ не знайдено. У сімейному анамнезі дітей із НГБЦ аутоімунна патологія не виявлена, тоді як у 40% пацієнтів із целиакією він був обтяжений. НГБЦ діагностують після виключення в родинному анамнезі аутоімунної нозології; відсутності автоантитіл до тканинної трансглутамінази та дезамінованих пептидам гліадину, ендомізіальних автоантитіл, які визначаються на тлі глютен-вмісної дієти, а також відсутності специфічних IgE до пшениці. У всіх дітей із целиакією виявлені різні стадії атрофії слизової оболонки тонкої кишки за класифікацією Marsh-Oberhuber, а у дітей із НГБЦ атрофічних змін не знайдено, однак у 60% пацієнтів з НГБЦ виявлені інфільтративні зміни слизової оболонки тонкої кишки.

Ключові слова: целиакія; непереносимість глютену без целиакії; безглютенова дієта; діти.

Contact Information:

Ganna Senatorova – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: ganna.senatorova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

Olena Omelchenko – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: ov.omelchenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-8489>

Tetiana Teslenko – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: to.teslenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4725-334X>

Georgiy Muratov – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Chief of the Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: hrmuratov.po19@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5865-3747>

Natalia Orlova – Postgraduate Student of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: norlova318@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6408-3058>

Krystyna Chatykian – trainee-physician of the Department of Pediatrics No.1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

E-mail: kechatykian.int22@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0582-5925>

Контактна інформація:

Сенаторова Ганна Сергіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

E-mail: ganna.senatorova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

Омельченко Олена Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету університету (м. Харків, Україна).

E-mail: ov.omelchenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-8489>

Тесленко Тетяна Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету університету (м. Харків, Україна).

E-mail: to.teslenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4725-334X>

Муратов Георгій Рафікович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету, директор КНП ХОР «Обласна Дитяча Клінічна Лікарня» (м. Харків, Україна).

E-mail: hrmuratov.po19@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5865-3747>

Орлова Наталя Василівна – аспірант кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

E-mail: norlova318@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6408-3058>

Чатикян Кристина Едиківна – лікар-інтерн кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

E-mail: kechatykian.int22@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0582-5925>



Received for editorial office on 14/02/2023
Signed for printing on 17/05/2023

ДИТЯЧА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ / PEDIATRIC ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE

UDC: 616-084+616.8-009.621+613.95+615.211
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.10

PREVENTION OF HYPERALGESIA
IN CHILDREN WHEN USING VARIOUS
ANESTHESIA TECHNIQUES

Ya. V. Semkovych¹, D. V. Dmytriiev²

Communal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council" (Ivano-Frankivsk, Ukraine)¹
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)²

Summary

Introduction. Opioid-induced hyperalgesia is characterized by a paradoxical response whereby a patient receiving opioids for pain management could actually become more sensitive to certain painful stimuli. Regional anesthesia can also impact central sensitization and reduce hyperalgesia after surgery.

The objective of the study was to determine the method of preventing hyperalgesia in the early postoperative period when using different analgesic regimens in children after anterior abdominal wall surgery.

Materials and Methods. The study included 87 children at the age of 7-18 years who underwent anterior abdominal wall surgery using different analgesic techniques. Group I included 33 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using fentanyl. Group II comprised 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the transversalis fascia plane block (TFPB). Group III involved 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the TFPB, combined with the quadratus lumborum block 4 (QLB-4) via a single injection.

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 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 Pre-Carpathian Region with Somatic Diseases, Their Prevention" 2021-2026, state registration number 0121U111129; the author is a co-researcher.

Results. In most (48.5 %) patients of Group I, the response to stimulation occurred only when applying pressure forces of 8 and 10 g, while the motor response was observed to stimulation with a pressure force of 8 g, with the FLACC scale score of 5.1 ± 0.3 , indicating insufficient pain threshold and potential development of opioid-induced hyperalgesia in the early postoperative period. In patients of Group II and Group III, the response to stimulation occurred when applying a pressure force of 8 g and the FLACC scale scores were 2.9 ± 0.27 and 2.4 ± 0.32 , respectively ($p < 0.05$).

Conclusions. The results obtained confirmed the benefits of using regional anesthesia techniques in combination with conventional analgesia.

Keywords: Hyperalgesia; Children; Regional Anesthesia; Myofascial Block.

Introduction

Opioid-induced hyperalgesia (OIH) is nociceptive sensitization after acute or chronic exposure to opioids. OIH is characterized by a paradoxical response whereby a patient receiving opioids for pain management could actually become more sensitive to certain painful stimuli [1, 2]. The precise molecular mechanism of OIH is not yet understood. This process is believed to result from neuroplastic changes in the peripheral and central nervous systems leading to sensitization of pronociceptive pathways. The main mechanisms of developing OIH are associated with the central glutaminergic system, spinal dynorphins, descending facilitation, genetic mechanisms as well as decreased reuptake and increased nociceptive

response. However, the central glutaminergic system is considered as the most common mechanism of OIH development. Another hypothesis suggests that n-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors are involved in the activation/inhibition of glutamate transport, changes in calcium-regulated intracellular protein kinase C, cross talk of neural mechanisms of pain and tolerance. OIH should be suspected when the effect of opioid treatment wears off in the absence of disease progression, especially in the context of unexplained pain or diffuse allodynia unrelated to original pain, and elevating pain levels with increasing opioid doses [3].

The data on the clinical prevalence of OIH are lacking. Several studies on OIH development in the

perioperative period have primarily focused on the use of short-acting phenylpiperidine and piperidine opioids such as remifentanyl, alfentanil, and fentanyl, paying less attention to phenanthrene opioids such as morphine and hydromorphone [4-7]. Clinical differentiation of OIH and opioid tolerance remains challenging without an opioid dose reduction. Several clinical trials have demonstrated that pain management can be improved by reducing the opioid dosage, and hyperalgesia has often been described as a result of chronic opioid therapy [8].

Central factors, including the regulation of the central glutamergic system and NMDA receptors [9] as well as microglial activation [10], are considered important factors of OIH development. Activation of peripheral opioid receptors results in hyperalgesia, priming of prostaglandin, and changes in the function of transient receptor potential channels. It is important to note that the same pathways involved in OIH are also implicated in the development of opioid tolerance, opioid analgesia, and chronic pain [11].

OIH should be differentiated from opioid tolerance, opioid withdrawal syndrome, and opioid use disorder [12]. OIH is a state of increased nociception associated with acute or chronic exposure to opioids, whereas opioid tolerance refers to a pharmacological effect in which a higher dose of opioids is required to achieve the desired analgesic effect. Opioid withdrawal syndrome is a collection of clinical symptoms that occur due to discontinuing opioid use [13, 14]. The most effective approach to manage OIH is prevention. The perioperative period is associated with high levels of opioid exposure. OIH can be prevented in the peri-, intra-, and postoperative periods [15-18]. A retrospective study revealed that higher doses of intraoperative fentanyl (>3 g/kg) were associated with an accelerated onset of postsurgical pain, indicating acute OIH [19].

Regional anesthesia can also impact central sensitization and reduce hyperalgesia after surgery. In addition to reducing acute postsurgical pain, local anesthetics reduce acute inflammation, early cytokine production, and central markers of pain sensitization [20, 21]. Studies indicate that regional anesthesia should be used before surgery to achieve intraoperative pain relief and reduce intraoperative opioid use, thus reducing the risk of central sensitization and OIH [22]. Some authors suggest that the timing of regional anesthesia - preoperatively, intraoperatively, or postoperatively, is less significant compared to the application of regional analgesia in the acute postoperative period [23, 24]. Local anesthetics have been found to act as NMDA receptor antagonists; therefore, their use in regional anesthesia may contribute to the treatment and prevention of OIH [25-31].

The objective of the study was to determine the method of preventing hyperalgesia in the early postoperative period using different analgesic regimens in children after anterior abdominal wall surgery.

Materials and Methods

The study included 87 (46 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 with different analgesic techniques during 2020-2022. Inclusion criteria were children with appendicitis ASA grades I-II at the age of 7-18 years, with the mandatory parental consent to involve their child in clinical research. The patients were randomly selected based on inclusion criteria. Surgery was performed using an open approach, with an incision on the anterior abdominal wall. Exclusion criteria included children under 7 years of age; those with ASA grade III or higher, mental disorders, neoplasms, or tumors, 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 33 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using fentanyl; Group II comprised 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the transversalis fascia plane block (TFPB); Group III involved 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the TFPB, combined with the quadratus lumborum block 4 (QLB-4) via a single injection. General anesthesia included either inhalation anesthesia or propofol infusion.

To diagnose hyperalgesia, the pain threshold was determined using a kit of 10 Von Frey monofilaments (VFM) calibrated to deliver an increasing force from 4 g (39.216 mN) to 300 g (2941.176 mN) (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical, Inc., Morgan Hill, CA, USA) which were placed perpendicularly against the skin surface until they bent, for 1-1.5 s. An interval of 10 s was allowed between trials [30]. The assessment of acute pain and the quality of pain management was carried out by means of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) scale. The FLACC scale scores were determined at discharge in all children.

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 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 Pre-Carpathian Region with Somatic Diseases, Their Prevention” 2021-2026, state registration number 0121U111129; the author is a co-researcher.

Results and Their Discussion

An analysis of group distribution revealed that the average age of children was 12.78±0.22 years, 11.29±0.29 years, and 11.8±0.11 years in Group I, Group II, and Group III, respectively. Body weight was found to be 39.03±1.44 kg, 37.28±2.99 kg, and 38.14±1.83 kg in Group I, Group II, and Group III, respectively. When assessing gender differences, a higher prevalence of the condition was observed in boys in all groups (Table 1).

Determination of the mechanical pain threshold around the postoperative wound in patients receiving intraoperative fentanyl infusion found that only 5 (15.1%) patients developed the response to the stimulus when applying pressure forces of 100 g and 180 g and the motor response to the stimulus intensity of 100 g.

The FLACC scale score was 3.1±0.2 points, indicating sufficient pain threshold. Twelve (36.4%) patients required pressure forces of either 26 g or 60 g and developed the motor response to the stimulus intensity of 26 g, with the FLACC scale score of 4.0±0.4 points, indicating insufficient pain threshold. Most (16, 48.5%) patients receiving fentanyl infusion developed the response to the stimulus only when applying pressure forces of 8 g and 10 g and the motor response to the stimulus intensity of 8 g, with the FLACC scale score of 5.1±0.3 points, indicating insufficient pain threshold and the risk of developing OIH in the early postoperative period. In patients receiving fentanyl at a dosage of 300-450 µg/day (10-15 µg/kg/day), the mean dose of fentanyl for adequate pain management was 10.2±0.4 µg/kg/hour (Table 2). When assessing the correlation using the Spearman’s correlation coefficient, a strong negative correlation was found between the daily fentanyl dose and the pressure force that elicited the stimulus (r = -0.69, p<0.05).

Table 1

Patient distribution by age, gender, and body weight

Indicator	Group I, n=33	Group II, n=27	Group III, n=27
	M±m	M±m	M±m
Age	12,78±0,22	11,29±0,29	11,8±0,11
Body weight	39,03±1,44	37,28±2,99	38,14±1,83
Boys, %	51,4±0,84	62,11±1,22	56,21±2,31
Girls, %	48,6±1,24	37,89±2,77	43,79±3,17

Table 2

Prevalence of hyperalgesia in patients undergoing surgery with various anesthesia techniques

Pressure force, g	Number of patients, abs./%	FLACC scale/ points	Daily fentanyl dose, µg/day	Mean fentanyl dose, µg/kg/day
Group I				
100-180	5 /15,1%	3,1±0,2	300	10.2±0.4*,**
26-60	12/36,4%	4,0± 0,4	350	
8-10	16/48,5%	5,1±0,3	450	
Group II				
100-180	14/52%	2,01±0,11	150	7,6±0,5
26-60	7 /26%	2,6±0,13*	200	
8-10	6 /22%	2,9±0,27*	250	
Group III				
100-180	18/67%	1,52±0,2**	100	4,2±1,4
26-60	6 /22 %	2,2±0,2**	150	
8-10	3 /11%	2,4±0,32**	200	

Notes:

- * a statistically significant difference between Group I and Group II (p<0.05)
- ** a statistically significant difference between Group I and Group III (p<0.05)

A study of the mechanical pain threshold in children after anterior abdominal wall surgery who received the TFPB by administering a solution of bupivacaine under ultrasound guidance and fractionated dose of fentanyl in the early postoperative period found an increase in the minimum mechanical pain threshold as compared to those receiving conventional anesthesia. It should be noted that determination of the mechanical pain threshold around the postoperative wound in patients receiving intraoperative fentanyl infusion and regional anesthesia found that most (14,

52%) patients developed the response to the stimulus when applying pressure forces of 100 g and 180 g and the motor response to the stimulus intensity of 100 g corresponded to the FLACC scale score, being on average 2.01±0.11 points, indicating sufficient pain threshold and adequate anesthesia. Seven (26%) patients required pressure forces of either 26 g or 60 g and the motor response to the stimulus intensity of 26 g corresponded to pain behavior on the FLACC scale, scoring 2.6±0.13 points, indicating sufficient pain threshold and adequate analgesic effect for

preventing hyperalgesia. In patients who received regional anesthesia, a reaction to stimulation when applying pressure forces of 8 g and 10 g was observed in 6 (22%) children, which was 2.6 times less compared to children who received conventional anesthesia. The motor response elicited by a stimulation force of 8 g and the FLACC scale score of 2.9 ± 0.27 points indicated sufficient pain threshold and a pronounced clinical effect of this anesthesia type for preventing hyperalgesia in the early postoperative period. The use of the TFPB allowed for a reduction in the fentanyl dosage (150-250 $\mu\text{g}/\text{day}$) to a maximum of 7-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, while the mean fentanyl dose for adequate pain management was 7.6 ± 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hour}$, being 2.4 times less than in conventional anesthesia. A study of the mechanical pain threshold in children after anterior abdominal wall surgery who received the TFPB combined with the QLB (QLB+TFPB) by administering a solution of bupivacaine under ultrasound guidance and fractionated dose of fentanyl in the early postoperative period found an increase in the minimum mechanical pain threshold as compared to those receiving conventional anesthesia. It should be noted that determination of the mechanical pain threshold around the postoperative wound in patients receiving intraoperative fentanyl infusion and combined regional anesthesia found that most (18, 67%) patients developed the response to the stimulus when applying pressure forces of 100 g and 180 g and the motor response to the stimulus intensity of 100 g corresponded to pain behavior on the FLACC scale, scoring 1.52 ± 0.2 points, indicating sufficient pain threshold and adequate pain management. Six (22%) patients required pressure forces of either 26 g or 60 g and their motor response to the stimulus intensity of 26 g corresponded to pain behavior on the FLACC scale, scoring 2.2 ± 0.2 points, indicating sufficient pain threshold and adequate analgesic effect for preventing hyperalgesia. In patients who received combined regional anesthesia, a reaction to stimulation when applying pressure forces of 8 g and 10 g was observed only in 3 (11%) children. The motor response elicited by a stimulation force of 8 g and the FLACC scale score of 2.4 ± 0.32 points indicated sufficient pain threshold and a pronounced clinical effect of this anesthesia type for preventing hyperalgesia in the early postoperative period. The

use of combined regional anesthesia allowed for a reduction in the fentanyl dosage (100-20 $\mu\text{g}/\text{day}$) to a maximum of 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, while the mean fentanyl dose for adequate analgesia was 4.2 ± 1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hour}$, being 2.4 times less than in conventional anesthesia.

Postoperative anesthesia was conducted following the principles of multimodal analgesia. Children who received conventional opioid anesthesia were found to require greater doses of analgesics in the postoperative period (paracetamol injections – 366.93 ± 69.46 ml) as compared to those who received regional anesthesia (paracetamol injections – 366.93 ± 69.46 ml and 166.63 ± 20.05 ml in Group II and Group III, respectively, $p < 0.05$).

Conclusions

Thus, high fentanyl doses are associated with decreased pain threshold, which is likely related to the development of central OIH. The use of the TFPB alone and the combined regional nerve block, QLB+TFPB, by administering a solution of bupivacaine under ultrasound guidance reduces opioid use and pain sensations in children undergoing anterior abdominal wall surgery, prevents the development of hyperalgesia. The results obtained confirm the advantages of the combined regional nerve block over the nerve monoblock.

Prospects of further research

Further research on the impact of regional anesthesia techniques on hyperalgesia processes and triggers for the development of chronic postsurgical pain is promising.

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 Pre-Carpathian Region with Somatic Diseases, Their Prevention” 2021-2026, state registration number 0121U111129; the author is a co-researcher.

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

Founding source. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sectors.

Table 3

Postoperative pain management

Indicator	Group I, n=33	Group II, n=27	Group III, n=27
	M \pm m	M \pm m	M \pm m
Paracetamol, ml, IV	$366,93 \pm 69,46$	$209,38 \pm 47,12^*$	$166,63 \pm 20,05^{**}$

Notes:

* $p < 0.05$ - a statistically significant difference between Group I and Group II

** $p < 0.05$ - a statistically significant difference between Group I and Group III

References:

1. Treister R, Eisenberg E, Lawental E, Pud D. Is opioid-induced hyperalgesia reversible? A study on active and former opioid addicts and drug naïve controls. *J Opioid Manag.* 2012;8(6):343-9. doi: 10.5055/jom.2012.0134
2. Samuelsen PJ, Nielsen CS, Wilsgaard T, Stubhaug A, Svendsen K, Eggen AE. Pain sensitivity and analgesic use among 10,486 adults: the Tromsø study. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2017[cited 2023 May 23];18(1):45. Available from: <https://bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s40360-017-0149-2.pdf> doi: 10.1186/s40360-017-0149-2
3. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14(2):145-61.
4. Higgins C, Smith BH, Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* [Internet]. 2019[cited 2023 May 23];122(6):e114-26. Available from: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(18\)30763-3/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(18)30763-3/fulltext) doi: 10.1016/j.bja.2018.09.019
5. Virani F, Miller M, Gilmour J. Opioid-induced hyperalgesia from alfentanil. *BMJ Support Palliat Care.* 2020;10(3):310-1. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-001901
6. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):991-1004. doi: 10.1093/bja/aeu137
7. van Gulik L, Ahlers SJ, van de Garde EM, Bruins P, van Boven WJ, Tibboel D, et al. Remifentanil during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. *Br J Anaesth.* 2012;109(4):616-22. doi: 10.1093/bja/aes247
8. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanil plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanil with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):608-16. doi: 10.1053/j.jvca.2009.10.006
9. Crisostomo RA, Schmidt JE, Hooten WM, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Withdrawal of analgesic medication for chronic low-back pain patients: improvement in outcomes of multidisciplinary rehabilitation regardless of surgical history. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(7):527-36. doi: 10.1097/PHM.0b013e31817c124f
10. Hayashi Y, Morinaga S, Zhang J, Satoh Y, Meredith AL, Nakata T, et al. BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia. *Nat Commun* [Internet]. 2016[cited 2023 May 23];7:11697. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncomms11697.pdf> doi: 10.1038/ncomms11697
11. Araldi D, Ferrari LF, Levine JD. Repeated Mu-Opioid Exposure Induces a Novel Form of the Hyperalgesic Priming Model for Transition to Chronic Pain. *J Neurosci.* 2015;35(36):12502-17. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1673-15.2015
12. Lima LV, DeSantana JM, Rasmussen LA, Sluka KA. Short-duration physical activity prevents the development of activity-induced hyperalgesia through opioid and serotonergic mechanisms. *Pain.* 2017;158(9):1697-710. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000967
13. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet.* 2019;393(10180):1558-68. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30430-1
14. Rivat C, Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Rep* [Internet]. 2016[cited 2023 May 23];1(2):e570. Available from: https://journals.lww.com/painrpts/Fulltext/2016/08300/The_dark_side_of_opioids_in_pain_management__basic.3.aspx doi: 10.1097/PR9.0000000000000570
15. Beauchamp GA, Nelson LS, Perrone J, Lyons MS. A theoretical framework and nomenclature to characterize the iatrogenic contribution of therapeutic opioid exposure to opioid induced hyperalgesia, physical dependence, and opioid use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2020;46(6):671-83. doi: 10.1080/00952990.2020.1778713
16. Syed UAM, Aleem AW, Wowkanec C, Weekes D, Freedman M, Tjoumakaris F, et al. Neer Award 2018: the effect of preoperative education on opioid consumption in patients undergoing arthroscopic rotator cuff repair: a prospective, randomized clinical trial. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018;27(6):962-7. doi: 10.1016/j.jse.2018.02.039
17. Khorfan R, Shallcross ML, Yu B, Sanchez N, Parilla S, Coughlin JM, et al. Pre-operative patient education and patient preparedness are associated with less postoperative use of opioids. *Surgery.* 2020;167(5):852-8. doi: 10.1016/j.surg.2020.01.002
18. Farley KX, Anastasio AT, Kumar A, Premkumar A, Gottschalk MB, Xerogeanes J. Association Between Quantity of Opioids Prescribed After Surgery or Preoperative Opioid Use Education With Opioid Consumption. *JAMA.* 2019;321(24):2465-7. doi: 10.1001/jama.2019.6125
19. Brock JL, Jain N, Phillips FM, Malik AT, Khan SN. Postoperative opioid cessation rates based on preoperative opioid use: analysis of common orthopaedic procedures. *Bone Joint J.* 2019;101-B(12):1570-7. doi: 10.1302/0301-620X.101B12.BJJ-2019-0080.R2
20. Rupniewska-Ladyko A, Malec-Milewska M. A High Dose of Fentanyl May Accelerate the Onset of Acute Postoperative Pain. *Anesth Pain Med* [Internet]. 2019[cited 2023 May 23];9(5):e94498. Available from: <https://brieflands.com/articles/aapm-94498.pdf> doi: 10.5812/aapm.94498
21. Beloeil H, Ababneh Z, Chung R, Zurakowski D, Mulkern RV, Berde CB. Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (Part 1): hyperalgesia, edema, and systemic cytokines. *Anesthesiology.* 2006;105(1):128-38. doi: 10.1097/00000542-200607000-00022
22. Beloeil H, Ji RR, Berde CB. Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (Part 2): cytokines and p38 mitogen-activated protein kinases in dorsal root ganglia and spinal cord. *Anesthesiology.* 2006;105(1):139-45. doi: 10.1097/00000542-200607000-00023
23. Gomez-Brouchet A, Blaes N, Mouldous L, Fourcade O, Tack I, Francès B, et al. Beneficial effects of levobupivacaine regional anaesthesia on postoperative opioid induced hyperalgesia in diabetic mice. *J Transl Med* [Internet]. 2015[cited 2023 May 23];13:208. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12967-015-0575-0.pdf> doi: 10.1186/s12967-015-0575-0
24. Barrevelde A, Witte J, Chahal H, Durieux ME, Strichartz G. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth Analg.* 2013;116(5):1141-61. doi: 10.1213/ANE.0b013e318277a270
25. Capdevila X, Moulard S, Plasse C, Peshaud JL, Molinari N, Dadure C, et al. Effectiveness of Epidural Analgesia, Continuous Surgical Site Analgesia, and Patient-Controlled Analgesic Morphine for Postoperative Pain Management and Hyperalgesia, Rehabilitation, and Health-Related Quality of Life After Open Nephrectomy: A Prospective, Randomized,

Controlled Study. *Anesth Analg.* 2017;124(1):336-45. doi: 10.1213/ANE.0000000000001688

26. Furutani K, Ikoma M, Ishii H, Baba H, Kohno T. Bupivacaine inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons. *Anesthesiology.* 2010;112(1):138-43. doi: 10.1097/01.anes.0000365964.97138.9a

27. Paganelli MA, Popescu GK. Actions of bupivacaine, a widely used local anesthetic, on NMDA receptor responses. *J Neurosci.* 2015;35(2):831-42. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3578-14.2015

28. Keizer D. Quantifying allodynia with Von Frey monofilaments: a diagnostic tool in pain research [dissertation on the internet]. Groningen, the Netherlands: University of Groningen; 2009. [cited 2023 May 21]. Available from: <https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/14639396/ch9.pdf>

29. Semkovich Y, Dmytriiev D. Elevated serum TLR4 level as a potential marker for postsurgical chronic pain in pediatric patients with different approaches to analgesia. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2023 May 23];9:897533. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.897533/full> doi: 10.3389/fmed.2022.897533

30. Semkovich Y, Dmytriiev D. Genetic influences on pain mechanisms. *Wiad Lek.* 2022;75(7):1776-80. doi: 10.36740/WLek202207130

31. Semkovich Ya. Changes in the indicators of abdominal arterial circulation when applying various anesthetic techniques in children. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2023;1(47):18-24. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.3

СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ГІПЕРАЛГЕЗІЇ У ДІТЕЙ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ МЕТОДИК ЗНЕБОЛЕННЯ

Я.В. Семкович¹, Д.В. Дмитрієв²

КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
(м. Івано-Франківськ, Україна)¹

Вінницький національний медичний університет імені В.І. Пирогова
(м. Вінниця, Україна)²

Резюме

Вступ. Гіпералгезія, спричинена опіоїдами характеризується парадоксальною реакцією, за якої пацієнт, який отримує опіоїди для лікування болю, насправді може стати більш чутливим до певних больових подразників. Регіонарна анестезія також може впливати на центральну сенсibilізацію та зменшувати гіпералгезію після операції.

Метою дослідження було встановити спосіб профілактики гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді при різних схемах знеболення у дітей з операціями на передній черевній стінці.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 87 дітей віком 7-18 років, яким проводилось оперативне втручання на передній черевній стінці із різними варіантами анестезіологічного знеболення. І групу склали 33 дітей, оперованих на передній черевній стінці під загальним знеболенням із використанням фентанілу. II групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB). III групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB) в поєднанні з блокадою квадратного м'яза попереку (QLB-4) із одного уколу.

Усі клінічні та лабораторні дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкт дослідження». Відповідно до чинного законодавства перед початком дослідження кожен його суб'єкт (батьки або повнолітні опікуни пацієнта) підписав детальну форму інформованої згоди на участь у дослідженні. 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 з 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 0121U111129, терміни виконання 2021-2026 рр., автор є співвиконавцем теми.

Результати дослідження. В більшості пацієнтів I групи (48,5 %) реакція на подразнення виникала лише при застосуванні сили тиску 8 та 10 г, а рухова реакція була на подразнення з силою 8 г з оцінкою по шкалі FLACC $5,1 \pm 0,3$ бали, що свідчило про недостатній больовий поріг та можливий розвиток опіоїд-індукованої гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді. У пацієнтів II та III груп реакція на подразнення з силою 8 г та оцінка по шкалі FLACC склали $2,9 \pm 0,27$ і $2,4 \pm 0,32$ балів відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. Отримані результати підтверджують переваги застосування регіонарних методик знеболення в комплексі із традиційною аналгезією.

Ключові слова: гіпералгезія; діти; регіонарна аналгезія; міофасціальний блок.

Contact Information:

Yaroslav Semkovych – Candidate of Medical Science, Medical Director of Communal Non-Profit Enterprise “Ivano-Frankivsk Regional Children’s Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council”, Docent, Associate 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: <https://www.researchrid.com/rid/AAY-7049-2020>

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

Dmytro Dmytriiev – Doctor of Medical Science, Medical Director of Communal Non-Profit Enterprise “Podilskyi Regional Oncological Hospital of Vinnitsa Regional Council”, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Vinnitsa National Medical University (Vinnitsa, Ukraine).

e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/rid/M-6885-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201489025>

Контактна інформація:

Семкович Ярослав Васильович – кандидат медичних наук, медичний директор КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня», доцент, 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: <https://www.researchrid.com/rid/AAY-7049-2020>

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

Дмитрієв Дмитро Валерійович – доктор медичних наук, медичний директор КНП «Подільський регіональний центр онкології», професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та МНС Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/rid/M-6885-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201489025>



Received for editorial office on 12/02/2023
Signed for printing on 15/05/2023

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ / OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

UDC: 618.2:618.14-002-005.1
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.11

CHANGES IN THE INTENSITY
OF UTERINE CIRCULATION IN PREGNANT
WOMEN WITH A HISTORY
OF CHRONIC ENDOMETRITIS

V. Likhachov, O. Taranovska

Poltava State Medical University,
Ministry of Health of Ukraine
(Poltava, Ukraine)

Summary

Introduction. An essential prerequisite for the normal course of pregnancy is a complete gestational remodeling of the blood circulation, when the spiral arteries are transformed into uteroplacental vessels with reduced resistance and constant blood flow. Chronic endometritis is characterized by morphofunctional changes in the mucous membrane and microcirculatory disorders in the pool of spiral arteries. If pregnancy develops with the above disease, it may lead to disruption of gestational remodeling of the spiral arteries and contribute to increased resistance to fetoplacental blood flow.

Aim. To study the peculiarities of blood flow in the uterine spiral arteries and uterine arteries during pregnancy in women with a history of chronic endometritis and to evaluate the role of preconception care in the prevention of pregnancy complications.

Material and Methods.

303 women with chronic endometritis were followed during pregnancy. Of these, 135 received antepartum treatment (Group I), which included broad-spectrum antibiotics, hormone replacement therapy for 3 months, and L-arginine during the antepartum period and the first 17-18 weeks of pregnancy. The other 168 women received no treatment during the preconception period (Group II). A control group of 20 healthy patients without chronic pre-pregnancy endometritis was also included.

Doppler ultrasound of the spiral and uterine arteries was performed at 5-6 weeks of gestation and 17-18 weeks of gestation. The systolic-to-diastolic ratio (SDR) was calculated as the ratio of the maximum systolic blood flow velocity to the end-diastolic velocity, the pulsatility index (PI) was calculated as the ratio of the difference between the maximum systolic and minimum diastolic velocities to the mean blood flow velocity, and the resistance index (RI) was calculated as the ratio of the difference between the maximum systolic and minimum diastolic velocities to the maximum systolic blood flow velocity.

The obtained data were processed using the methods of mathematical statistics, calculating the mean sample values (M), variance (σ), standard error of the mean (m), applying the Student's t -test and calculating the odds ratio using the statistical software "STATISTICA" (StatSoft Inc., USA).

During the research, the principles of patient-centered care were followed in accordance with the requirements of the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the International Recommendations of the Helsinki Declaration on Human Rights, the Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe, the Laws of Ukraine, the Orders of the Ministry of Health of Ukraine, and the requirements of the Ethical Code of the Ukrainian physician.

The paper is an excerpt from the initiative scientific research project of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 at Poltava State Medical University, entitled "Optimization of approaches to the management of pregnancy in women at high risk of obstetric and perinatal pathology" (State registration number 0122U201228, duration: 10.2022-09.2027).

Results. In healthy women at 5-6 weeks of gestation, low resistance blood flow with low pulsatility and high diastolic component was observed in the uterine spiral arteries, as indicated by relatively low resistance indices. In Group II patients who became pregnant with chronic endometritis, an increase in SDR by 11.3% ($p < 0.01$), PI by 36% ($p < 0.01$) and RI by 36.2% ($p < 0.05$) was observed in the spiral arteries at 5-6 weeks of pregnancy, as well as at 17-18 weeks, when SDR increased by 23% ($p < 0.001$), PI by 63% ($p < 0.001$) and RI by 47.5% ($p < 0.01$) compared to healthy women. No significant changes in resistance indices were found in the uterine arteries. The calculated blood flow indices in the uterine spiral arteries at 5-6 weeks of gestation were significantly higher in those Group II women who developed pre-eclampsia later in pregnancy. In these patients, SDR, PI, and RI were 12.4% ($p < 0.05$), 21.7% ($p < 0.05$), and 17.7% ($p < 0.05$) higher, respectively, than in group II women who did not develop pre-eclampsia during pregnancy. Furthermore, the more significant the increase in vascular resistance at the beginning of pregnancy, the more severe the pre-eclampsia. At 17-18 weeks' gestation, the increase in Doppler blood flow indices in the uterine spiral arteries was more pronounced and was accompanied by an increase in SDR, PI, and RI in the uterine arteries.

In women of Group I who received pre-pregnancy treatment for chronic endometritis, both at 5-6 weeks and at 17-18 weeks of pregnancy, the values of resistance indices in the uterine spiral arteries were significantly lower than in the group of patients who did not receive such treatment. A more favorable course of pregnancy was also observed: the incidence of spontaneous abortion decreased by a factor of 2.3 (OR 5.20; 95% CI [1.75-15.42]; $p < 0.05$), and the incidence of pre-eclampsia decreased by a factor of 1.8 (OR 2.3; 95% CI [1.25-4.31]; $p < 0.05$). At the same time, the proportion of moderate forms of pre-eclampsia increased (85% of cases of moderate pre-eclampsia in Group I versus 73% in Group II) and the proportion of severe forms decreased (15% versus 27%). The mean duration of disease manifestation also decreased (34.3 ± 0.4 weeks in Group I versus 29.4 ± 0.6 weeks in Group II).

Conclusions: In patients with chronic endometritis, pregnancy is associated with a high incidence of spontaneous abortion, especially in early pregnancy, and pre-eclampsia. This is accompanied by vasoconstriction and spasm of the uterine spiral arteries, as evidenced by a significant increase in the resistance indices of these vessels, which appears as early as 5-6 weeks of pregnancy and progresses to 17-18 weeks. It is more pronounced in women whose pregnancy is complicated by the development of pre-eclampsia. Preconception treatment of chronic endometritis can reduce vascular resistance in the pre-placental circulation at the stage of cytotrophoblastic transformation of the walls of the spiral arteries, which leads to a decrease in the incidence of spontaneous abortion and preeclampsia, especially its severe forms.

Keywords: Pre-eclampsia; Chronic Endometritis; Doppler Ultrasound; Spiral Arteries.

Introduction

A necessary prerequisite for a normal pregnancy is a complete gestational remodeling of the blood circulation, which is achieved by the invasion of cytotrophoblast cells into the walls of the spiral arteries [1-4]. As a result, the spiral arteries are transformed into uteroplacental vessels in which the endothelial and smooth muscle layers are completely replaced by endovascular trophoblasts [5-8]. This ensures a reduction in preplacental resistance to blood flow, stability of the uteroplacental circulation, and adequate supply of oxygen and nutrients to the embryo [8, 9].

The onset of pregnancy in women with chronic endometritis (CE) is associated with the development of numerous complications during pregnancy [10-13]. This is mainly due to the morphofunctional characteristics of the uterine mucosa resulting from prolonged persistent inflammatory processes: destruction of endometrial cells, sclerosis of the spiral arteries, luminal narrowing with restricted blood flow [14-18]. This is associated with disturbed secretory transformation of the endometrium during the menstrual cycle, decreased synthesis of endometrial proteins, and disturbances in the activity of the receptor apparatus of the uterine mucosa [1,19-21].

Disturbed cytotrophoblastic transformation of the spiral arteries, together with the development of gestational endothelial dysfunction, serves as the main triggering mechanism for the development of numerous complications, including miscarriage, intrauterine growth restriction, and pre-eclampsia [22]. Currently, obstetric practice lacks accessible methods to assess the adequacy of invasive procedures in the spiral arteries. The only available approach to indirectly evaluate the effectiveness of their gestational transformation is Doppler ultrasound visualization of the above vessels and measurement of vascular resistance [23, 24].

The aim is to study blood flow in the uterine spiral arteries and uterine arteries during pregnancy in women with a history of chronic endometritis and to evaluate the role of preconception care in the prevention of pregnancy complications.

Material and Methods

The paper is an excerpt from the initiative scientific research project of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 at Poltava State Medical University, entitled "Optimization of approaches to the management of pregnancy in women at high risk of obstetric and perinatal pathology" (State registration number 0122U201228, duration:10.2022-09.2027).

303 pregnant women with a history of chronic endometritis (CE) were followed during pregnancy. Of these, 135 were treated for CE in the preconception period (Group I). This treatment included broad-spectrum antibacterial agents, hormone replacement therapy for 3 months, and L-arginine. The latter was prescribed to restore impaired endometrial blood flow to improve microcirculation [25] in the form of an oral solution at a dose of 6 g during the preconception period and throughout the first 17-18 weeks of pregnancy. The remaining 168 women

(Group II) received no preconception treatment for CE. The control group (CG) consisted of 20 healthy patients who had no history of CE prior to pregnancy.

Doppler ultrasound of the spiral and uterine arteries was performed at 5-6 weeks of gestation and 17-18 weeks of gestation. The systolic-to-diastolic ratio (SDR) was calculated as the ratio of the maximum systolic blood flow velocity to the end-diastolic velocity, the pulsatility index (PI) was calculated as the ratio of the difference between the maximum systolic and minimum diastolic velocities to the mean blood flow velocity, and the resistance index (RI) was calculated as the ratio of the difference between the maximum systolic and minimum diastolic velocities to the maximum systolic blood flow velocity [23, 24].

The obtained data were processed using the methods of mathematical statistics, calculating the mean sample values (M), variance (σ), standard error of the mean (m), applying the Student's t-test and calculating the odds ratio using the statistical software "STATISTICA" (StatSoft Inc., USA).

During the research the principles of patient-centered care were followed in accordance with the requirements of the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the international recommendations of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe, the laws of Ukraine, the regulations of the Ministry of Health of Ukraine, and the requirements of the Ethical Code of the Ukrainian Physician.

Results

In healthy women of the control group at 5-6 weeks of gestation, the SDR in the uterine spiral arteries was 2.03 ± 0.04 , the PI was 0.66 ± 0.06 , and the RI was 0.47 ± 0.06 . These values indicated a low resistance blood flow with low pulsatility and a high diastolic component, which is expected in the early stages of physiological pregnancy. At 17-18 weeks of gestation, the SDR in these vessels decreased by 21% compared to baseline ($p < 0.001$) and was 1.60 ± 0.04 . The PI was 33% lower than at the beginning of pregnancy (0.44 ± 0.04 ; $p < 0.01$). RI was 0.40 ± 0.04 , which was not significantly different from the initial values at the beginning of pregnancy, but indicated a tendency to decrease this parameter ($p > 0.5$). In the uterine arteries of healthy women, the SDR was 2.23 ± 0.06 at 5-6 weeks of gestation and decreased to 1.9 ± 0.04 at 17-18 weeks of gestation, representing a 15% decrease compared to the baseline values at the beginning of pregnancy ($p < 0.001$). The PI changed from 0.84 ± 0.06 at 5-6 weeks of gestation to 0.68 ± 0.05 at 17-18 weeks of gestation (a 19% decrease, $p < 0.05$), while the RI was 0.6 ± 0.07 and 0.44 ± 0.04 , respectively, with no significant difference ($p > 0.05$).

In pregnant patients with CE of Group II, we observed an increase in vascular resistance indices in the spiral arteries. At 5-6 weeks of gestation, the SDR in the spiral arteries of these women exceeded the control values by 11.3% and was 2.26 ± 0.07 compared to 2.03 ± 0.04 in the control group ($p < 0.01$). Similarly, the PI was 0.9 ± 0.07 , 36% higher than the control group ($p < 0.01$). The RI was also 36.2% higher than the control values (0.64 ± 0.05 vs.

0.47 ± 0.06 in the control group; $p < 0.05$). At 17-18 weeks of gestation, vascular resistance indices in the uterine spiral arteries of women with a history of CE decreased compared to the values at the beginning of pregnancy, as expected for physiological changes during pregnancy. However, the Doppler indices were high compared to those of healthy women at this stage of pregnancy. Specifically, the SDR in the spiral vessels of women in Group II was 23% higher than in healthy patients (1.98 ± 0.05 vs. 1.6 ± 0.04 in the control group; $p < 0.001$); the PI was 63% higher (0.72 ± 0.07 ; $p < 0.001$ vs. the control group); and the RI was 47.5% higher (0.59 ± 0.05 ; $p < 0.01$).

Thus, we observed high values of vascular resistance indices in the spiral arteries of the uterus both in early pregnancy and in the second trimester. In our opinion, these values are associated with histologic changes in the uterine spiral arteries that are characteristic of CE. Authors who have studied histological changes in the endometrium in this pathology have reported the presence of sclerosis and thickening of the walls of the spiral arteries, narrowing of their lumen, and significant restriction of blood flow in these vessels in 75.9% of women with CE [14, 15]. We hypothesize that the above conditions may significantly restrict blood flow in the spiral arteries after the onset of pregnancy, especially if the pathologic histologic changes associated with CE were not corrected at the preconception stage.

This may be evidenced by the high rate of complicated pregnancies in women with CE. At this point, out of 168 women in Group II who conceived with CE, 41 (24%) had miscarriages, 23 of which (56%) occurred before 8 weeks of gestation. The high incidence of pre-eclampsia (PE) is also noteworthy. PE complicated the course of pregnancy in 37 (32.1%) women in Group II who carried their pregnancy to the third trimester, with 27% of cases being severe, and the mean duration of clinical manifestation was 29.4 ± 0.6 weeks.

The study of uterine arteries in women of Group II showed no significant deviations from control values of Doppler indices at both 5-6 and 17-18 weeks of gestation. In early pregnancy, the PI in these vessels was 2.09 ± 0.07 ($p > 0.1$ compared to the control group), the RI was 0.8 ± 0.04 ($p > 0.5$ compared to the control group), and the SDR was 0.6 ± 0.05 ($p > 0.5$ in the same comparison). At 17-18 weeks of gestation, the SDR in the uterine arteries of women in Group II was 1.94 ± 0.05 ($p > 0.5$ compared to the control group), the PI was 0.7 ± 0.06 ($p > 0.5$ in the same comparison), and the RI was 0.5 ± 0.05 ($p > 0.2$ in the same comparison). This may indicate that the blood flow in the spiral arteries is more sensitive and disturbed earlier than in the uterine arteries.

It is noteworthy that the Doppler indices measured in the spiral arteries of the uterus in the early stages of pregnancy were significantly higher in women of group II who subsequently developed PE. The SDR in the spiral arteries of these patients was 2.45 ± 0.06 at 5-6 weeks of gestation. This was 21% higher than in healthy women (2.03 ± 0.04 ; $p < 0.001$) and 12.4% higher than in women in Group II who did not develop PE later in pregnancy (2.18 ± 0.06 ; $p < 0.05$). The PI in Group II women who developed PE during pregnancy (1.01 ± 0.050) was 53% higher than in the

control group and 21.7% higher than in Group II women whose pregnancies progressed without PE (0.82 ± 0.06 ; $p < 0.05$). The RI in these women was 0.73 ± 0.03 , which was 55.3% higher than that in the control group (0.47 ± 0.06 ; $p < 0.05$) and 17.7% higher than that in women in Group II who did not have preeclampsia (0.62 ± 0.04 ; $p < 0.05$).

Furthermore, the greater the increase in vascular resistance in early pregnancy, the more severe the PE. In Group II patients who subsequently developed moderate PE, the SDR at 5-6 weeks of gestation was 2.41 ± 0.07 . This was 18.7% higher than in the control group ($p < 0.001$). In patients who experienced severe PE, the SDR in the early terms was 2.58 ± 0.06 , which was 27% higher than the control values ($p < 0.001$). The SDR in patients who did not develop PE during pregnancy (2.18 ± 0.06) was significantly lower compared to the SDR in women who subsequently developed moderate PE (by 10.5%; $p < 0.02$) and even lower compared to those who subsequently developed severe PE (by 18.3%; $p < 0.001$).

Similarly, the PI in the spiral arteries in early pregnancy was 45.4% higher in Group II patients who subsequently developed moderate pre-eclampsia compared to the control group (0.96 ± 0.06 versus 0.66 ± 0.06 ; $p < 0.001$). However, no significant difference was observed compared to the values of women in Group II without pre-eclampsia ($p > 0.1$). Notably, in patients who subsequently developed severe PE, the PI was 72% higher than in the control group (1.14 ± 0.07 ; $p < 0.001$) and 39% higher than in women without PE ($p < 0.001$). The difference in PI values between the subgroups of women with subsequent development of moderate and severe pre-eclampsia at this time point was not significant ($p > 0.05$).

The RI in the aforementioned vessels in the early stages of pregnancy was also higher in women who subsequently developed moderate and severe pre-eclampsia. In patients who developed moderate PE, RI at 5-6 weeks' gestation was 0.66 ± 0.06 , which was 40% higher than the control values ($p < 0.05$), but not significantly different from the values in women of this group whose pregnancy was uncomplicated by PE (0.62 ± 0.04 ; $p > 0.5$). In women with severe PE, this parameter was 0.7 ± 0.05 at the beginning of pregnancy, which was 48.9% higher than in healthy pregnant women ($p < 0.01$). Comparison of this parameter in the subgroup of women with moderate PE ($p > 0.5$) and patients without PE ($p > 0.1$) showed no significant difference.

In the second trimester (17-18 weeks) of pregnancy, spiral artery SDR was higher in women who subsequently developed moderate pre-eclampsia. It was 32% higher than in the control group (2.12 ± 0.03 vs. 1.60 ± 0.04 ; $p < 0.001$) and 12.7% higher than in women without pre-eclampsia (2.12 ± 0.03 ; $p < 0.001$). In women with severe pre-eclampsia, the SDR was 2.37 ± 0.05 , which was significantly higher than in controls (48% higher; $p < 0.001$), women without pre-eclampsia (126% higher; $p < 0.001$), and women with moderate pre-eclampsia (11.7% higher; $p < 0.001$). The PI in patients with subsequent moderate pre-eclampsia (0.80 ± 0.05) was 82% higher than in controls (0.44 ± 0.04 ; $p < 0.001$) and 31% higher than in women without pre-eclampsia (0.61 ± 0.06 ; $p < 0.02$). In women with severe pre-eclampsia, the

PI was 1.1 ± 0.06 , which was 2.5 times higher than in the control group (0.44 ± 0.04 ; $p < 0.001$), 1.8 times higher than in women without pre-eclampsia (0.61 ± 0.06 ; $p < 0.001$), and 1.3 times higher than in women with moderate pre-eclampsia (0.80 ± 0.05 ; $p < 0.001$). Similarly, RI in the spiral arteries was higher in women with subsequent moderate pre-eclampsia. It exceeded control values by 64% (0.72 ± 0.05 versus 0.40 ± 0.04 in the control group; $p < 0.001$) and was 44% higher than in women without pre-eclampsia (0.50 ± 0.05 ; $p < 0.01$). In women with severe pre-eclampsia, RI was 0.88 ± 0.06 , which was 2.2 times higher than in healthy women (0.40 ± 0.04 ; $p < 0.001$), 1.8 times higher than in women without pre-eclampsia (0.50 ± 0.05 ; $p < 0.001$), and 1.2 times higher than in the subgroup of women with moderate pre-eclampsia (0.72 ± 0.05 ; $p < 0.05$).

We also observed an increase in Doppler indices in the uterine arteries at 17-18 weeks' gestation; however, no significant difference in SDR, PI, and RI values was observed in these vessels in early pregnancy. Notably, in women who subsequently developed severe PE, the SDR at 17-18 weeks' gestation increased significantly to 2.27 ± 0.01 , exceeding both the control level (by 19%; $p < 0.002$) and the level in women without PE (by 21%; $p < 0.002$), as well as in women with moderate PE (by 13%; $p < 0.02$). The PI in the uterine arteries of women with subsequent severe PE (1.1 ± 0.04) also significantly exceeded the values in healthy patients (0.68 ± 0.05 ; by 62%; $p < 0.001$), in women in Group II without PE (0.71 ± 0.06 ; by 55%; $p < 0.001$), and in women with subsequent moderate PE (0.91 ± 0.08 ; by 21%; $p < 0.05$). The RI of the uterine arteries also changed. At the mentioned gestational age, it was 0.62 ± 0.03 in women in Group II who subsequently developed moderate PE, which was 41% higher than in controls (0.44 ± 0.04 ; $p < 0.001$) and 26% higher than in women without PE (0.49 ± 0.05 ; $p < 0.05$). In patients with subsequent severe PE, RI values reached 0.72 ± 0.03 , which was also higher than in healthy patients (by 64%; $p < 0.001$), higher than in women without PE (by 47%; $p < 0.001$), and higher than in women with moderate PE (by 16%; $p < 0.05$).

Thus, Doppler ultrasound performed in pregnant patients with a history of CE showed signs of vasoconstriction and spasm in the spiral arteries of the uterus, manifested by a significant increase in SDR, PI and RI in these vessels as early as 5-6 weeks of pregnancy, progressing to 17-18 weeks of pregnancy. It is important to note that at the beginning of pregnancy, increased vascular resistance is observed only in the spiral arteries, but as pregnancy progresses, this phenomenon also occurs in the uterine vessels. Obviously, the anomalies observed in pregnant women with a history of CE could have been prevented by a preconception treatment capable of improving the state of the endometrium, its blood supply and the functional characteristics of the mucosal glands. To confirm this assumption, we analyzed the above-mentioned vascular resistance indices in women whose pregnancies occurred after preconception treatment for CE (Group I). It was found that at 5-6 weeks of pregnancy the values of all Doppler indices in the uterine spiral arteries were significantly lower than the values in the group of

patients who did not receive such treatment and did not differ significantly from the values observed in healthy pregnant women.

Finally, in women who received preconception treatment for CE, the SDR at 5-6 weeks of pregnancy was 2.04 ± 0.06 , which was 10.7% lower than in women in Group II who did not receive preconception treatment ($p < 0.05$). The PI in Group I women was 0.67 ± 0.07 , showing a 34.3% decrease compared to the corresponding group ($p < 0.05$). The RI also decreased by 29.4% ($p < 0.05$) to 0.49 ± 0.04 . At 17-18 weeks' gestation, women who received pre-pregnancy treatment for PE also showed significantly improved spiral artery blood flow conditions. The SDR was in the range of 1.68 ± 0.05 , which was 17.8% lower than in the women of Group II ($p < 0.001$). The PI was 0.49 ± 0.07 , showing a 46.9% decrease compared to the corresponding group ($p < 0.05$). The RI decreased by 40.4% ($p < 0.05$) to a value of 0.42 ± 0.06 . Consequently, the blood flow in the uterine arteries also improved.

As a result of the improved blood supply, women who received preconception treatment had a more favorable pregnancy outcome. The miscarriage rate was 10.3% compared to 24% in Group II (OR 2.79; 95% CI [1.45-5.38]; $p < 0.05$). Miscarriage before the 8th week of pregnancy occurred in 4 patients in Group I (2.96% compared to 13.7% in Group II; OR 5.20; 95% CI [1.75-15.42]; $p < 0.05$). PE complicated pregnancy in 20 women in Group I (17% vs. 32.1% in Group II; OR 2.3; 95% CI [1.25-4.31]; $p < 0.05$). Among these cases, moderate manifestations of this complication were present in 17 women (85% of PE cases) in Group I and 27 women (73%) of 37 patients with PE in Group II (OR 2.51; 95% CI [1.25-5.04]; $p < 0.05$). Severe PE further complicated pregnancy in 3 women (15% of women with PE) in Group I and 10 women (27% of women with PE) in Group II (OR 4.64; 95% CI [1.23-17.48]; $p < 0.05$). The mean gestational age at onset of PE was 34.3 ± 0.4 weeks in Group I and 29.4 ± 0.6 weeks in Group II.

Conclusions

Women who conceived with untreated CE experience a significant increase in SDR, PI and RI values both in early (5-6 weeks) and late (17-18 weeks) gestation. This indicates vasoconstriction in the pre-placental circulation, which is associated with a high incidence of complications such as miscarriage, especially in the early stages, and pre-eclampsia. In women who develop pre-eclampsia during pregnancy, an increase in vascular resistance in the spiral arteries of the uterus (SDR by 21%, PI by 53%, RI by 55% compared to the values in healthy pregnant women) is observed even in early pregnancy. Preconception care, including treatment of CE, offers a real opportunity to reduce vascular resistance in the pre-placental circulation during cytotrophoblastic transformations in the walls of the spiral arteries. This, in turn, has positive trends in reducing spontaneous losses (by 4.6 times) and pregnancy complications. In women who have undergone preconception treatment, the incidence of pre-eclampsia is reduced by 1.8 times and the duration of its manifestation is increased.

Future research prospects: The identified features of pregnancy complications in the presence of pre-existing chronic endometritis highlight the need for further research aimed at improving methods of

preconception care and prevention of obstetric pathology.

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

Sources of funding: self-financing.

References:

1. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. The role of secreting function of decidua in the development of complications of gestation process in pregnant women with a past history of chronic endometritis. *Wiad Lek.* 2020;73(11):2416-20. doi:10.36740/wlek202011115
2. Boutin A, Demers S, Gasse C, Giguère Y, Tétu A, Laforest G, et al. First trimester placental growth factor for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndromes cohort study. *Fetal Diagn Ther.* 2019;45(2):69-75. doi: 10.1159/000487301
3. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S786-803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001
4. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):437-56. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044
5. Леміш НЮ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із прееклампсією. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;1(164):39-44. doi: 10.15574/HW.2023.164.39
6. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі прееклампсії та шляхи профілактики її виникнення в наступній вагітності. *Перинатологія і педіатрія.* 2019;2(78):13-8. doi: 10.15574/PP.2019.78.13
7. Boutin A, Gasse C, Demers S, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. Maternal characteristics for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndromes (GOS) study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(5):572-8. doi: 10.1016/j.jogc.2017.07.025
8. Жабченко ІА, Задорожна ТД, Тертична-Телюк СВ, Ліхачов ВК, Корнієць НГ, Олешко ВФ та ін. Плацентарні порушення у вагітних – переміщених осіб в умовах персистентного стресу. *Репродуктивна ендокринологія.* 2023;67:107-13. doi: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.107-113
9. Boutin A, Gasse C, Guerby P, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. First-trimester preterm preeclampsia screening in nulliparous women: the great obstetrical syndrome (GOS) study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021;43(1):43-9. doi: 10.1016/j.jogc.2020.06.011
10. Dorostghoal M, Ghaffari HO, Marmazi F, Keikhah N. Overexpression of endometrial estrogen receptor-alpha in the window of implantation in women with unexplained infertility. *J Fertil Steril.* 2018;12(1):37-42. doi: 10.22074/ijfs.2018.5118
11. Кишакевич ІТ, Коцабин НВ, Радченко ВВ. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриу, вибір лікування. *Репродуктивна ендокринологія.* 2017;34:24-7. doi: 10.18370/2309-4117.2017.34.24-2
12. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(1):13-22. doi: 10.1111/aji.12438
13. Воронкова НМ. Лікування хронічного ендометриу на етапі прегравідарної підготовки. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2018;4(64):81-4. doi: 10.24026/1818-1384.4(64).2018.150035
14. Хміль СВ, Чудійович НЯ. Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2019;2:111-7. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10930
15. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2018[cited 2023 May 15];218(6):602.e1-16. Available from: https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)30156-X/fulltext# doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012
16. Puente E, Alonso L, Lagana AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779
17. Horban NY, Vovk IB, Lysiana TO, Ponomariova IH, Zhulkevych IV. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *J Med Life.* 2019;12(3):266-70. doi: 10.25122/jml-2019-0074
18. Донська ЮВ, Лоскутова ТО, Сімонова НВ, Петулько АП. Оптимізація лікування жінок з хронічним ендометритом як резерв підвищення фертильності. *World Science.* 2018;10(38):28-32. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102018/6175
19. Klimaszyk K, Svarre Nielsen H, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Chronic endometritis - is it time to clarify diagnostic criteria? *Ginek Pol.* 2023;94(2):152-7. doi: 10.5603/GP.a2022.0147
20. Song D, He Y, Wang Y, Liu Z, Xia E, Huang X, et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril.* 2021;115(6):1549-56. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.019
21. Xiong Y, Chen Qi, Chen C, Tan J, Wang Z, Gu F, et al. Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2021;116(2):413-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.036
22. Barrientos G, Pussetto M, Rose M, Staff AC, Blois M, Toblli JE. Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and preeclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(7):509-19. doi: 10.1093/molehr/gax024
23. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2017;1:100-4. doi: 10.11603/24116-4944.2017.1.7397
24. Demers S, Boutin A, Gasse C, Drouin O, Girard M, Bujold E. First-trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndrome study. *Am J Perinatol.* 2019;36(09):930-5. doi: 10.1055/s-0038-1675209
25. Skrypnyk I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol.* 2017;39(4):308-11.

ЗМІНИ ІНТЕНСИВНОСТІ МАТКОВОГО КРОВОТОКУ У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ В АНАМНЕЗІ

В. Ліхачов, О. Тарановська

Полтавський державний медичний університет МОЗ України
(м. Полтава, Україна)

Резюме

Вступ. Для хронічного ендометриду характерні морфо-функціональні зміни в слизовій оболонці та розлади мікроциркуляції в басейні спіральних артерій. Розвиток вагітності на такому фоні супроводжується порушенням гестаційної перебудови спіральних артерій і сприяє підвищенню резистентності матково-плодового кровотоку.

Мета дослідження – вивчення кровотоку в спіральних артеріях матки та маткових артеріях в процесі вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі та оцінка ролі прекоцепційної підготовки у профілактиці гестаційних ускладнень.

Матеріал та методи дослідження.

Спостерігали за гестацією у 303 жінок, які до настання вагітності мали хронічний ендометрит. 135 з них прекоцепційно отримували лікування (І група), яке включало антибактеріальні засоби широкого спектру дії, замісну гормональну терапію впродовж 3 місяців та L-аргінін протягом прекоцепційного періоду та впродовж перших 17-18 тижнів гестації. Інші 168 жінок лікування не отримували (ІІ група). 20 здорових пацієнток, які до настання вагітності хронічного ендометриду не мали, склали контрольну групу.

Дослідження виконані із дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.).

Проводилося визначення систоло-діастолічного відношення (СДВ); пульсового індексу (ПІ) та індексу резистентності (ІР) у спіральних та маткових артеріях на 5-6 та 17-18 тижнях вагітності. Показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибіркового значень (М), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m), оцінкою критерію Ст'юдента та розрахунку вірогідності шансів за допомогою програми «STATISTICA» («StatSoft Inc.», США).

Стаття є фрагментом ініціативної НДР кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету «Оптимізація підходів до ведення вагітності у жінок груп високого ризику по виникненню акушерської та перинатальної патології» (№держреєстрації 0122U201228, термін виконання 10.2022-09.2027).

Результати дослідження. У здорових жінок в терміні 5-6 тижнів вагітності в спіральних артеріях матки має місце низькорезистентний кровоток з низькою пульсацією і високим діастолічним компонентом, про що свідчать відносно низькі значення індексів судинного опору. У пацієнток ІІ групи, гестація яких настала на фоні хронічного ендометриду, у спіральних артеріях виявлене зростання СДВ на 11,3% (p<0,01), ПІ на 36% (p<0,01), ІР на 36,2% (p<0,05) на 5-6 тижнів вагітності, а також в 17-18 тижнів: СДВ на 23% (p<0,001), ПІ - на 63% (p<0,001), ІР на 47,5% (p<0,01) в порівнянні з показниками у здорових жінок. Достовірних змін індексів опору в маткових артеріях не виявлено. Вимірювані в 5-6 тижнів вагітності у спіральних артеріях матки індекси кровотоку виявилися достовірно вищими у тих жінок ІІ групи, вагітність яких у подальшому ускладнилася розвитком прееклампсії. У таких пацієнток СДВ на 12,4% (p<0,05), ПІ – на 21,7% (p<0,05), а ІР на 17,7% (p<0,05) були вищими за показники у тих жінок ІІ групи, які прееклампсії в ході подальшого перебігу вагітності не мали. При цьому, чим більшим було зростання судинного опору на початку вагітності, тим більш тяжкою виявилася прееклампсія. У 17-18 тижнів вагітності зростання доплерометричних індексів кровотоку в спіральних артеріях матки було більш виразним і поєднувалося зі збільшенням СДВ, ПІ та ІР в маткових артеріях.

У жінок І групи, які отримували прекоцепційне лікування хронічного ендометриду, як в 5-6 тижнів, так і в 17-18 тижнів вагітності значення індексів судинного опору в спіральних артеріях матки були достовірно меншими в порівнянні зі значеннями в групі пацієнток, що такого лікування не отримували. Відмічений також більш сприятливий перебіг вагітності: в 2,3 рази зменшувалася частота самовільного викидня (ВШ 5,20; ДІ 95% [1,75-15,42]; p <0,05); в 1,8 рази – частота прееклампсії (ВШ 2,3; ДІ 95% [1,25-4,31]; p <0,05). При цьому зросла частка помірних її форм (85% випадків помірної прееклампсії у осіб І групи проти 73% у ІІ групі) і зменшилася частка тяжкої (15% проти 27% відповідно). Середній термін маніфестації хвороби зменшився (34,3±0,4 тижнів в І групі проти 29,4±0,6 тижнів в ІІ групі).

Висновки: У пацієнток, вагітність яких настала на фоні хронічного ендометриду, мають місце висока частота самовільного переривання вагітності, особливо на ранніх термінах, та прееклампсії. Це поєднується з вазоконстрикцією і спазмом у спіральних артеріях матки, про що свідчить достовірне зростання індексів опору в цих судин, яке з'являється ще на початку вагітності, у 5-6 тижнів, і прогресує до 17-18 тижнів. Воно є більш вираженим у жінок, вагітність яких ускладнилася розвитком прееклампсії. Проведення прекоцепційного лікування хронічного ендометриду дає можливість зменшити судинну резистентність преплацентарного кровотоку на етапі цитотрофобластичних перетворень в стінках спіральних артерій і призводить до зменшення частоти самовільних викиднів та прееклампсії, особливо тяжких її форм.

Ключові слова: прееклампсія; хронічний ендометрит; доплерометрія; спіральні артерії.

Contact Information:

Volodimir Likhachov – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4823-2X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205560361>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4253-2020>

Olena Taranovska – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

email: elenagudyma31@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3409-7130>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57206904238>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4306-2020>

Контактна інформація:

Ліхачов Володимир Костянтинович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1, Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4823-2X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205560361>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4253-2020>

Тарановська Олена Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології №1, Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

email: elenagudyma31@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3409-7130>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57206904238>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4306-2020>



Received for editorial office on 10/03/2023
Signed for printing on 15/05/2023

УДК: 618.3-06:616.831-005
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.12

СТАН ПЛОДІВ ТА НОВОНАРОДЖЕНИХ У ЖІНОК З ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ЩОДО ЇХ РОЗВИТКУ

Н.А. Абдуллаєва, В.В. Лазуренко

Харківський національний медичний університет
(м. Харків, Україна)

Резюме

Вступ. Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) у вагітних - це одна з найважливіших проблем сучасного акушерства та перинатології, яка виникла внаслідок неухильного зростання материнської та неонатальної захворюваності. Цукровий діабет та гіпертензивні розлади - два найпоширеніші ускладнення вагітності, які негативно впливають як на короткострокові, так і на віддалені результати для матері, плода та новонародженого.

Мета дослідження – визначити стан плода та новонародженого у вагітних із церебральними порушеннями з урахуванням факторів ризику (гіпертонічні розлади, цукровий діабет).

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 92 вагітних, з яких до основної групи (77 вагітних) увійшли жінки з екстрагенітальною патологією, зокрема, цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ) – 20 (21,7%), гіпертензивними розладами (ГР) – 23 (29,8%), цукровим діабетом (ЦД) – 34 (44,1%). До контрольної групи залучено 15 жінок (16,3%) з фізіологічною вагітністю та їх новонароджені.

Статистична обробка даних, отриманих у процесі дослідження, виконувалася з використанням електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США) і програми Statistica 10.0 («StatSoft», США). Значущі відмінності ознак залежних угруповань із ознаками нормального розподілу оцінювали за парним критерієм Стьюдента (*t*-критерій залежних вибірок).

Наукові дослідження пройшли комісію з біоетики, порушень не виявлено (протокол №7 від 05.04.2023 р.).

Дана робота є фрагментом комплексної НДР кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики, лікування захворювань репродуктивної системи та ускладнень вагітності у жінок з екстрагенітальною патологією» (№ державної реєстрації 0121U11923).

Результати дослідження. ЦВЗ були представлені наслідками черепно-мозкової травми у 8 (40%) випадках, гострим порушенням мозкового кровообігу (ішемічне, геморагічне) – у 5 (25%), епілепсією – у 5 (25%), енцефалопатією при ДЦП – у 3 (15%), артеріовенозною трансформацією, ангіоматозною каверною – по 2 (10%) випадки. Серед жінок групи ГР преєклампсія діагностована у 11 (47,8%), гестаційна АГ – у 8 (34,7%), хронічна АГ - в 4 (17,4%) випадках. Передгестаційний діабет виявлено у 8 (23,5%) вагітних групи ЦД, гестаційний – у 26 (76,5%).

При доплерометричному дослідженні кровоплину у середній мозковій артерії (СМА) було відзначено достовірне зниження ($p < 0,05$) пульсаційного індексу у вагітних основної групи ($1,24 \pm 0,09$) порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу ($1,82 \pm 0,11$). Також відрізнявся показник систоло-діастолічного відношення у СМА між жінками основної та контрольної групи ($2,4 \pm 0,2$ та $3,5 \pm 0,3$ відповідно) ($p < 0,05$).

При аналізі показників кислотно-лужного стану новонароджених було відмічено, що показники рН у групах з екстрагенітальною патологією мали зрушення в кислу сторону. Найбільше ці зрушення відзначені в групі з плацентарною дисфункцією, обумовленою наявністю цукрового діабету, де рН в середньому становила $7,18 \pm 0,05$, на тлі підвищених показників PCO_2 до $56,3 \pm 3,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), що свідчило про наявність респіраторного ацидозу у плодів. Зниження показників дефіциту лужних основ у плодів цієї групи в середньому до $-7,1 \pm 0,69$ ммоль/л ($p < 0,05$) свідчило про виникнення у них проявів метаболічного ацидозу.

Висновки. Цереброваскулярні захворювання частіше відзначалися у вагітних жінок старше 30 років, переважно мешканок області (80%), що може бути пов'язано з високим ризиком травматизації, недостатнім рівнем обстеження та лікування основного захворювання, а також із резус-негативним типом крові (35%), гіпертензивними розладами, цукровим діабетом, плацентарною дисфункцією, розродження яких проводять достроково, що підвищує ризик неонатальних ускладнень та перинатальної захворюваності. Гіпертензивні розлади та цукровий діабет можна вважати факторами ризику розвитку цереброваскулярних порушень у вагітних та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: цереброваскулярні порушення вагітних; гіпертонічні розлади; цукровий діабет; доплерометрія; кислотно-лужний стан крові новонароджених.

Вступ

Цереброваскулярна патологія є однією із найскладніших і не вирішених проблем охорони здоров'я, яка має суттєве соціально-економічне значення через поширення та тяжкість медичних й соціальних наслідків для суспільства [1]. Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) у вагітних - це одна з найважливіших проблем сучасного акушерства та перинатології, що пов'язано з неухильним зростанням материнської та неонатальної захворюваності [2].

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) – рідкісне, загрозливе ускладнення під час вагітності, пологів та в післяпологовому періоді. Цей термін об'єднує кілька нозологій, відмінних за етіологією, патогенезом, клінічними проявами: транзиторні ішемічні атаки, гіпертонічні церебральні кризи, інсульти. Інсульт, пов'язаний з вагітністю, трапляється зрідка, але є важливою причиною захворюваності та смертності жінок дітородного віку. Його частота варіює у залежності

від терміну гестації, при цьому найбільший ризик спостерігається в третьому триместрі, при пологах та у ранньому післяпологовому періоді. Вагітність та післяпологовий період збільшують ризик інсульту в жінок, порівняно з невагітним періодом, у 1,5-2 рази [2, 3]. Основні захворювання, такі як протромботичні зміни, хвороби серця та аномалії судин мозку, є факторами ризику розвитку інсульту під час вагітності. Підвищення ризику інсульту, пов'язане з вагітністю, вважається результатом змін гемодинаміки та коагуляції, ускладнень вагітності, таких як гіпертонічні розлади, інфекції, кровотечі, електролітний дисбаланс [4]. Ризик тромбозу вен головного мозку підвищується під час вагітності й становить значну частину всіх пов'язаних з вагітністю інсультів [5]. Чинники, що збільшують ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок: гіперкоагуляція, венозний застої, пошкодження судин - так звана триада Вірхова, кожен компонент якої має місце під час вагітності та викликає гіперкоагуляцію, щоб запобігти кровотечі. Захворюваність ВТЕ під час вагітності та в післяпологовому періоді оцінюється в 5,5-6 разів вище, ніж у загальній популяції жінок дітородного віку [5].

Останні дослідження вказують на збільшення частоти інсульту, пов'язаного з вагітністю, насамперед внаслідок почастищення гіпертензивних розладів при вагітності, які охоплюють цілий спектр захворювань, зокрема прееклампсію, гестаційну або хронічну гіпертензію. Загальною стратегією лікування гіпертонії під час вагітності є попередження материнської цереброваскулярної патології, зберігаючи при цьому матково-плацентарну та плодову циркуляцію та обмеження токсичності ліків для плода [6]. Гіпертонічні розлади можуть вражати від 5 до 10% вагітностей, а будь-який гіпертонічний розлад вагітності може призвести до прееклампсії, яку діагностують у 35% жінок з гестаційною гіпертензією і у 25% тих, хто страждає на хронічну гіпертензію [7].

Патофізіологічні процеси, які підтримують цей перехід або суперпозицію прееклампсії, не є добре зрозумілими; однак вважається, що це пов'язано з механізмом зниження плацентарної перфузії, яка спричиняє системну ендотеліальну дисфункцію судин. Це виникає через менш ефективну цитотрофобластичну інвазію маткових спіральних артерій. У результаті плацентарна гіпоксія сприяє розвитку каскаду запальних явищ, які порушують баланс ангіогенних факторів, а також індукування агрегації тромбоцитів, що є результатом ендотеліальної дисфункції і клінічно визначається як синдром прееклампсії [8]. Сучасні моделі пов'язують прееклампсію з комбінацією материнської чутливості через посилену запальну реакцію на вагітність та змінену функцію плаценти з вивільненням стресових факторів, які запускають поширену активацію ендотелію судин матері [9, 10].

Доведено, що прееклампсія та еклампсія є незалежними факторами та у чотири рази збільшують ризик розвитку інсульту під час вагітності. Цереброваскулярна дисфункція, що виникла через гіпертонічні розлади у гестаційному періоді, може призвести до інсульту, набряку мозку, судом та материнської смертності [11]. Гіпертензивні

розлади у вагітній можуть сприяти антенатальним ризикам затримки росту плода (ЗРП), передчасним пологам (найчастіше ятрогенні), маловоддю, відшаруванню плаценти, дистресу плода та внутрішньоутробній загибелі плода [12,13].

Прееклампсія – унікальний мультисистемний гіпертонічний розлад вагітності, що характеризується поширенням ендотеліальної дисфункції та імунної дисрегуляції. Приблизно 36% жінок із інсультами, пов'язаними з вагітністю, мають коморбідну прееклампсію, а прееклампсія посилює ризик інсульту в післяпологовому періоді у 6 разів, також жінки з прееклампсією мають підвищений ризик ускладнень та смерті [14,15]. Прееклампсія також збільшує ризик для плода, оскільки 20% випадків призводять до передчасних пологів, що може підвищити ризик перинатальної смертності та захворюваності. Прееклампсія пов'язана із нездатністю спіральних артерій децидуальної оболонки та міометрію ремоделювати на ранніх термінах вагітності, що призводить до зниження кровотоку до плаценти та збільшення оксидативного стресу плаценти. Деякі дані дозволяють зробити припущення, що плацента в подальшому секретує антиангіогенні фактори, які призводять до поширеної судинної дисфункції у матері та підвищеної активності симпатичної нервової системи [16-19]. Частотою ознакою прееклампсії є недостатність ремоделювання судин для розвитку материнської сторони плаценти, материнської децидуальної оболонки з нижчою перфузією та захворюванням дрібних судин плаценти [20]. Прееклампсія підвищує ризик інсульту в 4–5 разів порівняно з популяцією вагітних, які мають нормальний тиск [21].

Основна причина прееклампсії досі невідома, але є добре відомі комбінації стану плаценти, імунних та судинних факторів, які призводять до цього гіпертонічного розладу. Плацента посідає центральне місце в патофізіології прееклампсії, оскільки остання не виникає за її відсутності. Вважається, що прееклампсія відбувається у 2 етапи: на першому аномальна плацентарна та ремоделювання судин матері призводять до недостатньої перфузії плаценти, гіпоксії та/або окиснювального стресу з виділенням плацентарних факторів, що викликає другу стадію - ендотеліальну дисфункцію та інші прояви прееклампсії [18, 22]. Коротко- та довгострокові цереброваскулярні ускладнення прееклампсії представлені синдромом оборотної енцефалопатії, синдромом оборотної церебральної вазоконстрикції, геморагічним та ішемічним інсультом, захворюваннями дрібних судин головного мозку та судинною демєнцією [22]. Прееклампсія є причиною кожного третього випадку захворюваності в акушерстві та понад 50 000 материнських смертей на рік у всьому світі [2]. Один з симптомів прееклампсії - протеїнурія не тільки відображає пошкодження клубочків, але також є чутливим індикатором генералізованої ендотеліальної дисфункції та капілярної васкулопатії, що сприяє проникненню атеросклеротичних ліпопротеїнів у стінки судин [23]. Серед жінок, які перенесли інсульт під час вагітності, прееклампсія/еклампсія є важливим фактором ризику як для ішемічного, так і для геморагічного інсульту.

До факторів ризику виникнення ЦВЗ також відноситься гестаційний цукровий діабет (ГЦД), частота якого стрімко зростає у всьому світі. Фізіологічні зміни інсуліну та ліпідів збільшуються під час вагітності з ГЦД і це може свідчити про основну метаболічну дисфункцію, яка тимчасово проявляється під час вагітності. ГЦД також підвищує ризик розвитку преєклампсії на пізньому терміні вагітності. Підвищення рівня триацилгліцеролу в останньому триместрі є основною причиною інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції, що може призвести до розвитку преєклампсії. Було визнано, що підвищення рівня ліпідів при ГЦД під час вагітності у матері корелює з преєклампсією, передчасними пологам та народженням немовлят, великих до гестаційного віку [24].

ГЦД асоціює з підвищеним ризиком несприятливих наслідків вагітності у плода та немовляти, зокрема, пологами шляхом кесарева розтину, надмірним збільшенням розмірів плода (великий для гестаційного віку або макросомія), дистоцією плечиків або пологовою травмою, неонатальною гіпоглікемією та госпіталізацією до відділення інтенсивної терапії новонароджених [25-27].

Відомо, що ГЦД є одним з провідних незалежних факторів ризику розвитку гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). При цьому ГЦД – чинник ризику як первинних, так і повторних ГПМК. У пацієнток із ГЦД часто розвивається лакунарний інсульт, тобто інфаркт головного мозку розміром <15 мм у діаметрі. Саме ГЦД та артеріальна гіпертензія (АГ) – основні фактори ризику розвитку лакунарних інфарктів. Важливо, що такі інфаркти мозку часто мають клінічно безсимптомний перебіг (так звані «німі» інфаркти). ГЦД не тільки збільшує ризик розвитку ГПМК, але й супроводжується більш важким перебігом і гіршим результатом інсульту. Найбільш небезпечним для вагітної з ГЦД є прогресування судинних ускладнень [16,17,28,29].

Цукровий діабет вагітних та гіпертензивні розлади вагітності - два найпоширеніші ускладнення вагітності, які негативно впливають як на короткострокові, так і на віддалені наслідки для матері та плоду. Цікаво, що гіпертонічні розлади вагітності, включаючи гестаційну гіпертензію, преєклампсію та еклампсію, частіше зустрічається у матерів з ГЦД.

Мета – визначити стан плода та новонародженого у вагітних із церебральними порушеннями з урахуванням факторів ризику (гіпертонічні розлади, цукровий діабет).

Матеріал та методи дослідження

Дослідження виконано на базі кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (ХНМУ) – у Харківському регіональному перинатальному центрі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Обстежено 92 вагітних, з них основну групу (77 вагітних) склали жінки з екстрагенітальною патологією, зокрема, церебро-васкулярними захворюваннями (ЦВЗ) - 20 (21,7%), з цукровим діабетом (ЦД) - 34 (37%), з гіпертензивними розладами (ГР) - 23 (25%), контрольну групу склали 15 вагітних (16,3%) з фізіологічною вагітністю та їх новонароджених. Стан плода оцінювали за допомогою ультразвукового сканування з доплерометрією на апараті HDI 4000 Phillips (США). Зовнішня кардіотокографія (КТГ) проводилася за допомогою фетального монітору Avalon FM30. Стан новонародженого оцінювали за шкалою Апгар через 1 і 5 хвилин після народження, через 2 години – вимірювали його зріст та вагу.

Визначення кислотно-лужного стану (КЛС) пуповинної крові проводили за допомогою аналізатору газів крові та електролітів EasyStat, компанії Medica Corporation (м. Бедфорд, штат Массачусетс, США). Визначали рН, парціальний CO₂ (PCO₂), парціальний O₂ (PO₂), надлишок лугу в крові (BE).

Наукові дослідження пройшли комісію з біоетики, порушень не виявлено (протокол №7 від 05.04.2023 р.).

Статистична обробка даних, отриманих у процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США) і програми Statistica 10.0 («StatSoft», США). Оцінка значущості відмінностей ознак залежних угруповань із ознаками нормального розподілу проводилося за парним критерієм Стьюдента (t-критерій залежних вибірок).

Дана робота є фрагментом комплексної НДР кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики, лікування захворювань репродуктивної системи та ускладнень вагітності у жінок з екстрагенітальною патологією», № державної реєстрації 0121U11923).

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених жінок склав 31,5±1,3 років в жінок з ЦВЗ; 30,2±1,8 років – в жінок з ГР; 30,6±2,4 років – у вагітних з ЦД та 27,8±3,7 років – в контрольній групі (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика обстежених жінок

Показники	Група з ЦВЗ (n=20)	Група з ГР (n=23)	Група з ЦД (n=34)	Контрольна група (n=15)
Середній вік, роки	31,5±1,3	30,2±1,8	30,6±2,4	27,8±3,7
Жительки міста	5 (20%)*	8 (34,8%)	11 (32,4%)	8 (53,3%)
Домогосподарки	16 (80%)*	13 (56,5%)	23 (67,7%)	8 (53,3%)
Rh (-)	7 (35%)*	3 (8,8%)	2 (8,7%)	3 (20%)

* $p < 0,05$ – порівняно з показниками контрольної групи

Жительками м. Харкова було 20% хворих на ЦВЗ, 34,8% - на ГР, 32,4% - на ЦД, 53,3% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Домогосподарками були 80% хворих на ЦВЗ, 56,5% - на ГР, 67,7% - на ЦД, 53,3% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Резус-негативний тип крові мали 35% хворих на ЦВЗ, 8,8% - на ГР, 5,9% - на ЦД, 20% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

ЦВЗ було представлено наслідками черепно-мозкової травми (ЧМТ) у 8 (40%) випадках, гострим порушенням мозкового кровообігу (ішемічне, геморагічне) - у 5 (25%), епілепсією - у 5 (25%), енцефалопатією при ДЦП - у 3 (15%), артеріовенозною трансформацією (АВМ), ангиоматозною каверною - по 2 (10%) випадки. Серед жінок групи ГР прееклампсія зустрічалася у 11 (47,8%), гестаційна АГ - у 8 (34,7%), хронічна АГ - в 4 (17,4%) випадках. Передгестаційний діабет виявлено у 8 (23,5%) вагітних групи ЦД, гестаційний - у 26 (76,5%).

З приводу церебро-васкулярних порушень та екстрагенітальної патології вагітні зверталися за допомогою у термін від 24 до 36 тижнів. Лікувальні заходи були спрямовані на збереження вагітності та компенсацію супутніх захворювань.

За даними УЗД усі плоди перебували в поздовжньому положенні, головному передлежанні. Першу позицію займали 73 (94,8%) плодів основної групи та 14 (93,3%) - групи контролю, в передньому виді знаходилися 92,2% та 86,7% плодів відповідно. Біпаріетальний розмір плоду відповідав терміну вагітності. Передбачувана вага плоду коливалася в основній групі від 1400 до 3200 г, у контрольній групі дорівнювала 3000-4100 г у контрольній ($p < 0,05$). Частота виявлення діабетичної фетопатії у обстежених вагітних з ЦД дорівнювала 44,1%, а при ГЦД - 17,6%. До ультразвукових маркерів діабетичної фетопатії відносили збільшення підшкірного жирового прошарку в плоді у тім'яній ділянці голівки (подвійний контур), у ділянці шиї і живота; збільшення букального індексу, гепатомегалію, спленомегалію та кардіомегалію. ЧСС у плодів в обстежених групах вірогідно не відрізнялася та дорівнювала 144 ± 16 уд/хв. Плацента розташована по передній стінці у 51 (66,2%) вагітних основної та 12 (80%) контрольної групи, на бічній - в 29,8% та 13,3% жінок, відповідно ($p < 0,05$). Третій ступінь зрілості плаценти (за P.Granum) відзначався у всіх обстежених вагітних контрольної групи та 90,9% основної групи. Товщина плаценти в основній групі дорівнювала $4,4 \pm 0,6$ см, у контрольній $3,1 \pm 0,2$ см ($p < 0,05$). Амніотичний індекс (АІ) був вірогідно нижчим у жінок основної групи - $10,8 \pm 0,7$ порівняно з групою контролю - $18,2 \pm 0,5$.

Доплерометричне дослідження фетоплацентарної гемодинаміки виявило в артерії пуповини достовірне підвищення пульсового індексу (ПІ) у вагітних основної групи ($1,16 \pm 0,04$) відносно показника ПІ у вагітних жінок з контрольної групи - $0,80 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). При доплерометричному дослідженні кровоплину в середній мозковій артерії (СМА) було виявлено достовірне зниження ($p < 0,05$) ПІ у вагітних пацієнток основної групи ($1,24 \pm 0,09$) порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг гестаційного періоду

($1,82 \pm 0,11$). Відрізнявся показник систоло-діастолічного відношення у СМА між жінками основної та контрольної групи - $2,4 \pm 0,2$ та $3,5 \pm 0,3$, відповідно ($p < 0,05$). Результати проведеного доплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровоплину дали змогу встановити, що у жінок ЦВЗ або його факторами ризику виявлено ознаки плацентарної дисфункції за рахунок порушень гемодинамічного забезпечення плоду.

Вивчення біофізичного профілю (БПП) та результатів кардіотокографії (КТГ) плода у жінок з ЦВЗ продемонструвало, що середня оцінка БПП у вагітних з ЦВЗ дорівнювала $8,4 \pm 0,2$ бала і вірогідно відрізнялася від показника контрольної групи - $9,6 \pm 0,3$ за рахунок зниження рухової активності та тону плоду ($p < 0,05$). БПП оцінювався у вагітних основної групи як задовільний у 18,2% випадків, сумнівний - у 66,2% і незадовільний - у 15,6%, що обумовлено наявністю плацентарної дисфункції. Отримані дані аналізу БПП доповнювалися результатами оцінки стану матково-плацентарного кровообігу, що дозволяло об'єктивно оцінити стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з ЦВЗ.

При проведенні КТГ враховували такі показники: базальна частота серцевих скорочень, зміни частоти серцевих скорочень (акцелерація, децелерація), варіабільність серцевих скорочень. Порушення стану плоду спостерігалися переважно у 14,3% жінок основної групи. За результатами обстеження жінок основної групи у 49 (71,9%) вагітних було діагностовано плацентарну дисфункцію, переважно у жінок з ЦВЗ. Пологи у жінок групи ЦВЗ настали у терміні $37,1 \pm 0,7$ тижні, у групі ГР - $36,3 \pm 0,4$, у групі з ГЦД - $35,2 \pm 0,4$ тижні. Ці показники достовірно відрізнялися від терміну пологів контрольної групи - $39,5 \pm 0,6$ ($p < 0,05$).

Всього народилися 41 (53,2%) хлопчик та 36 (46,8%) дівчинок в основній групі та 8 (53,3%) хлопчиків і 7 (46,7%) дівчинок - у контрольній групі.

У жінок основної групи в задовільному стані за шкалою Апгар народилася 56 (72,7%) немовлят. У вагітних контрольної групи усі 15 новонароджених народилися у задовільному стані. Оцінка за шкалою Апгар у контрольній групі дорівнювала $8,9 \pm 0,6$ бала, у новонароджених від жінок з ЦВЗ - $7,0 \pm 0,4$ бала, з гіпертензивними розладами - $7,2 \pm 0,3$ бала, з цукровим діабетом - $7,8 \pm 0,5$ бала. Таким чином, асфіксія спостерігалася у новонароджених як від вагітних з ЦВЗ, так і при іншій екстрагенітальній патології, що свідчить про значну роль плацентарної дисфункції в генезі неонатальних порушень.

Маса новонароджених у групі ГЦД варіювала від 2340 г до 4600 г, дорівнюючи у середньому 3460 ± 430 г. Необхідно відзначити, що у 7 (20,5%) жінок цієї групи маса немовлят перевищувала 4000 г. Вага новонароджених у жінок з ЦВЗ коливалася від 2200 ± 210 г до 3100 ± 320 г, у середньому дорівнювала 2510 ± 375 г. У жінок з ГР маса немовлят коливалася від 2060 до 3510 г (у середньому 2940 ± 280 г) за рахунок передчасних пологів, а у жінок контрольної групи маса новонароджених була у межах 3050-3480 г (у середньому 3230 ± 250 г).

Зріст новонароджених в основній групі становив у середньому $48,3 \pm 3,6$ см, з індивідуальними

коливаннями від 44 до 52 см, у контрольній групі - $50,4 \pm 1,2$ см, з індивідуальними коливаннями від 48 до 52 см.

Ускладнення стану новонародженого від вагітних з ГЦД найчастіше була обумовлена діабетичною фетопатією, яка діагностована у кожному четвертому випадку при гестаційному діабеті та у кожному другому випадку - при передгестаційному цукровому діабеті. Респіраторні ускладнення (асфіксія новонародженого) була відзначена у 21 (27,3%) новонародженого, з них у 5 випадках (25%) - з ЦВЗ, у 7 випадках (30,4%) - з ГР та у 9 випадках (26,5%) - з ГЦД.

Показники кислотно-лужного стану (КЛС) крові у новонароджених взаємопов'язані зі ста-

ном плодово-плацентарного кровообігу. Зміни серцевої діяльності плоду через дефіцит плодово-плацентарного газообміну супроводжується розвитком порушень обмінних процесів та виникненням ацидозу. Зсув концентрації іонів водню крові плода у бік кислої реакції характеризується збільшенням парціальної напруги вуглекислого газу та, меншою мірою, зростанням кількості недоокислених продуктів обміну. Для порівняльного аналізу були використані найбільш інформативні показники КЛС: рН крові, парціальний тиск вуглекислого газу та кисню (PCO_2 , PO_2) і дефіцит лужних основ - ВЕ. Отримані показники КЛС крові плодів досліджуваних груп подані в таблиці 2.

Таблиця 2

Кислотно-лужний стан новонароджених від досліджених жінок

Показник	Група з ЦВЗ (n=20)	Група з ГР (n=23)	Група з ЦД (n=34)	Контрольна група (n=15)
рН крові	$7,20 \pm 0,06$	$7,21 \pm 0,07$	$7,18 \pm 0,04$	$7,39 \pm 0,04$
Парціальний тиск вуглекислого газу (PCO_2), мм рт.ст	$49,5 \pm 2,9^*$	$52,8 \pm 3,2^*$	$56,3 \pm 3,4^*$	$38,1 \pm 3,2$
Парціальний тиск вуглекислого кисню (PO_2), мм рт.ст	$41,7 \pm 2,4^*$	$39,6 \pm 1,7^*$	$34,5 \pm 1,8^*$	$94,3 \pm 5,7$
Дефіцит лужних основ (ВЕ), ммоль/л	$-5,6 \pm 0,7^*$	$-6,9 \pm 0,6^*$	$-7,1 \pm 0,69^*$	$-4,5 \pm 0,8$

* $p < 0,05$ – порівняно з показниками контрольної групи

Аналізуючи показники КЛС крові новонароджених було відзначено, що показники рН у групах з екстрагенітальною патологією мали зсув у кислу сторону. Найбільше ці зрушення проявлялися у групі з плацентарною дисфункцією, обумовленою наявністю ГЦД, де рН в середньому дорівнювала $7,18 \pm 0,05$, на тлі підвищених показників PCO_2 до $56,3 \pm 3,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), що свідчило про наявність респіраторного ацидозу у новонароджених. Зниження показників ВЕ у плодів цієї групи у середньому до $7,1 \pm 0,69$ ммоль/л ($p < 0,05$), вказувало на виникнення у них метаболічного ацидозу. Отримані дані підтверджують, що плацентарна дисфункція, обумовлена екстрагенітальною патологією, викликає дистрес плоду з порушенням кислотно-лужного стану крові у бік ацидозу як у немовлят від жінок з ЦВП, так і при тяжкій прееклампсії та передгестаційному діабеті, що потребує дострокового розродження.

Надання допомоги через низьку оцінку за шкалою Апгар та складні стани у новонароджених (респіраторні розлади, церебральні захворювання, жовтяниця, анемія, некротичний ентероколіт), частота яких коливалася від 5,2 до 13%, переважно від вагітних з плацентарною дисфункцією, здійснювалася в реанімаційному відділенні перинатального центру. Неврологічні порушення відзначалися у 12,9% новонароджених основної групи, що обу-

мовлено достроковим розродженням вагітних через обтяження екстрагенітальної патології.

Висновки

Цереброваскулярні захворювання частіше відзначалися у вагітних жінок старше 30 років, переважно мешканок області (80%), що може бути пов'язано з високим ризиком травматизації, недостатнім рівнем обстеження та лікування основного захворювання, а також із реуз-негативним типом крові (35%), гіпертензивними розладами, цукровим діабетом, плацентарною дисфункцією, розродження яких проводять достроково, що підвищує ризик неонатальних ускладнень та перинатальної захворюваності. Гіпертензивні розлади та цукровий діабет можна вважати факторами ризику розвитку цереброваскулярних порушень у вагітних та перинатальних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується визначення ендотеліальних розладів у вагітних з цереброваскулярними порушеннями.

Конфлікт інтересів. Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

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

Література

1. Матяш ММ, Онопрієнко ОП. Медико-експертні критерії обмеження життєдіяльності при наслідках перенесеного інсульту. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;1(75):37-45. doi: 10.11603/1681-2786.2018.1.9236
2. Yoshida K, Takahashi JC, Takenobu Y, Suzuki N, Ogawa A, Miyamoto S. Strokes Associated With Pregnancy and Puerperium: A Nationwide Study by the Japan Stroke Society. Stroke. 2017;48(2):276-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014406
3. Liu S, Chan WS, Ray JG, Kramer MS, Joseph KS. Stroke and Cerebrovascular Disease in Pregnancy Incidence,

- Temporal Trends, and Risk Factors. *Stroke*. 2019;50(1):13-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023118
4. Karjalainen L, Tikkanen M, Rantanen K, Laivuori H, Gissler M, Ijäs P. Pregnancy-associated stroke - a systematic review of subsequent pregnancies and maternal health. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2019[cited 2023 May 18];19(1):187. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12884-019-2339-y.pdf> doi: 10.1186/s12884-019-2339-y
 5. McLean K, Cushman M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):243-50. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.243
 6. Reddy S, Jim B. Hypertension and Pregnancy: Management and Future Risks. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(2):137-45. doi: 10.1053/j.ackd.2019.03.017
 7. Olié V, Moutengou E, Grave C, Deneux-Tharoux C, Regnault N, Kretz S, et al. Prevalence of hypertensive disorders during pregnancy in France (2010-2018): The Nationwide CONCEPTION Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(7):1344-53. doi: 10.1111/jch.14254
 8. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med* [Internet]. 2019[cited 2023 May 18];7:2050312119843700. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050312119843700> doi: 10.1177/2050312119843700
 9. Steinhorsdottir V, McGinnis R, Williams NO, Stefansdottir L, Thorleifsson G, Shooter S, et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. *Nat Commun* [Internet]. 2020[cited 2023 May 18];11(1):5976. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19733-6.pdf> doi: 10.1038/s41467-020-19733-6
 10. Benschop L, Schalekamp-Timmermans S, Schelling SJC, Steegers EAP, Roeters van Lennep JE. Early Pregnancy Cardiovascular Health and Subclinical Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019[cited 2023 May 18];8(15):e011394. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.011394> doi: 10.1161/JAHA.118.011394
 11. Huang CC, Huang CC, Lin SY, Chang CY, Lin WC, Chung CH, et al. Association between hypertensive pregnancy disorders and future risk of stroke in Taiwan: a Nationwide population-based retrospective case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2020[cited 2023 May 18];20(1):217. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12884-020-02898-9.pdf> doi: 10.1186/s12884-020-02898-9
 12. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med* [Internet]. 2019[cited 2023 May 18];8(10):1625. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/10/1625> doi: 10.3390/jcm8101625
 13. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, Vedmetskaya Y, Krofta L. Profiling of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNA expression in umbilical cord blood in gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction. *Int J Cardiol*. 2017;249:402-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.045
 14. Miller EC, Gatollari HJ, Too G, Boehme AK, Leffert L, Marshall RS, et al. Risk Factors for Pregnancy-Associated Stroke in Women With Preeclampsia. *Stroke*. 2017;48(7):1752-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017374
 15. Seeho SK, Algert CS, Roberts CL, Ford JB. Early-onset preeclampsia appears to discourage subsequent pregnancy but the risks may be overestimated. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016[cited 2023 May 18];215(6):785.e1-8. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(16\)30473-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(16)30473-2/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.038
 16. Ananth CV, Hansen AV, Elkind MSV, Williams MA, Rich-Edwards JW, Nybo Andersen AM. Cerebrovascular disease after placental abruption: A population-based prospective cohort study. *Neurology* [Internet]. 2019[cited 2023 May 18];93(12):e1148-58. Available from: <https://n.neurology.org/content/93/12/e1148> doi: 10.1212/WNL.00000000000008122
 17. Black KD, Horowitz JA. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. *Nurs Res*. 2018;67(3):242-51. doi: 10.1097/NNR.0000000000000285
 18. Reddy S, Jim B. Hypertension and Pregnancy: Management and Future Risks. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(2):137-45. doi: 10.1053/j.ackd.2019.03.017
 19. Lederer M, Wong A, Diego D, Nguyen D, Verma U, Chaturvedi S. Tracking the Development of Cerebrovascular Risk Factors Following Pregnancy With Preeclampsia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020[cited 2023 May 18];29(6):104720. Available from: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(20\)30096-3/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30096-3/fulltext) doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104720
 20. Shaaban CE, Rosano C, Cohen AD, Huppert T, Butters MA, Hengenius J, et al. Cognition and Cerebrovascular Reactivity in Midlife Women With History of Preeclampsia and Placental Evidence of Maternal Vascular Malperfusion. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2021[cited 2023 May 18];13:637574. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.637574/full> doi: 10.3389/fnagi.2021.637574
 21. Ijomone OK, Shallie P, Naicker T. Changes in the structure and function of the brain years after Pre-eclampsia. *Ageing Res Rev*. 2018;47:49-54. doi: 10.1016/j.arr.2018.06.006
 22. Miller EC. Preeclampsia and Cerebrovascular Disease. *Hypertension*. 2019;74(1):5-13. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11513
 23. Kelly DM, Rothwell PM. Proteinuria as an independent predictor of stroke: Systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2020;15(1):29-38. doi: 10.1177/1747493019895206
 24. Poonguzhalai S, Kalyanikutty KP. Gestational diabetes mellitus causes dyslipidemia in late trimester: mini review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020;9(1):453-7. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20195600
 25. Parsons J, Sparrow K, Ismail K, Hunt K, Rogers H, Forbes A. Experiences of gestational diabetes and gestational diabetes care: a focus group and interview study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2018[cited 2023 May 18];18(1):25. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12884-018-1657-9.pdf> doi: 10.1186/s12884-018-1657-9
 26. Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):406-16. doi: 10.1038/s41574-019-0197-3
 27. Egeland GM, Skurtveit S, Staff AC, Eide GE, Daltveit AK, Klungsoyr K, et al. Pregnancy-Related Risk Factors Are Associated With a Significant Burden of Treated Hypertension Within 10 Years of Delivery: Findings From a Population-Based Norwegian Cohort. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018[cited 2023 May 18];7(10):e008318. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.008318> doi: 10.1161/JAHA.117.008318
 28. Дубоссарська ЗМ, Нагорнюк ВТ. Цукровий діабет і вагітність. Клінічна лекція. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2019;4-5:5-12.
 29. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Hunt KF, Cordina M, Kametas NA. Pregnancy outcomes in women with previous gestational hypertension: A cohort study to guide counselling and management. *Pregnancy Hypertens*. 2018;12:194-200. doi: 10.1016/j.preghy.2017.10.011

FETAL AND NEONATAL STATUS IN WOMEN WITH CEREBRO-VASCULAR DISORDERS AND RISK FACTORS FOR THEIR DEVELOPMENT

N. Abdullaeva, V. Lazurenko

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary

Introduction. Cerebrovascular diseases in pregnant women are one of the most important problems of modern obstetrics and perinatology due to the steady increase in maternal and neonatal morbidity. Diabetes mellitus and hypertensive disorders are two of the most common complications of pregnancy, which negatively affect both short-term and long-term outcomes for the mother, fetus and newborn.

The aim of the study was to determine the state of the fetus and the newborn in pregnant women with cerebral disorders, taking into account risk factors (hypertension, diabetes mellitus).

Material and methods. 92 pregnant women were examined, of which the main group (77 pregnant women) consisted of women with extragenital pathology, in particular, cerebrovascular disease - 20 (21.7%), hypertension - 23 (29.8%), diabetes mellitus - 34 (44.1%), the control group consisted of 15 pregnant women (16.3%) with physiological pregnancy and their newborns.

Scientific research passed the bioethics commission, no violations were found (Protocol No. 7 of 05.04.2023).

Statistical processing of the data obtained during the study was carried out using Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, USA) and Statistica 10.0 (StatSoft, USA). The significance of differences in the characteristics of dependent groups with signs of normal distribution was assessed by the paired Student's t-test (t-test of dependent samples).

This work is a fragment of the complex research work of the Department of Obstetrics and Gynaecology №2 of Kharkiv National Medical University "Optimisation of diagnostics, treatment of diseases of the reproductive system and pregnancy complications in women with extragenital pathology", state registration number 0121U11923).

Results. Cerebrovascular disease was represented by the consequences of traumatic brain injury in 8 (40%) cases, acute cerebrovascular accident (ischaemic, haemorrhagic) - in 5 (25%), epilepsy - in 5 (25%), encephalopathy in cerebral palsy - in 3 (15%), arteriovenous transformation, angiomatic cavity - in 2 (10%) cases. Among women of the hypertension group, pre-eclampsia was found in 11 (47.8%), gestational hypertension - in 8 (34.7%), and chronic hypertension - in 4 (17.4%) cases. Pre-gestational diabetes was detected in 8 (23.5%) pregnant women in the diabetic group, and gestational diabetes in 26 (76.5%).

Doppler flowmetry examination of blood flow in the middle cerebral artery (MCA) revealed a significant decrease ($p < 0.05$) in the pulsatile index in pregnant patients of the main group (1.24 ± 0.09) compared with women with a physiological course of the gestational process (1.82 ± 0.11). There was a difference in the systolic-diastolic ratio in the SMA between women of the main and control groups (2.4 ± 0.2 and 3.5 ± 0.3 , respectively) ($p < 0.05$).

When analysing the acid-base status of newborns, it was noted that the pH values in the groups with extragenital pathology had a shift to the acidic side. These shifts were most pronounced in the group with placental dysfunction due to diabetes mellitus, where the pH averaged 7.18 ± 0.05 , against the background of increased PCO_2 to 56.3 ± 3.4 mm Hg ($p < 0.05$), indicating the presence of respiratory acidosis in fetuses. A decrease in the deficit of alkaline bases in the fruits of this group to an average of -7.1 ± 0.69 mmol/l ($p < 0.05$) indicated the occurrence of manifestations of metabolic acidosis in them.

Conclusions. Cerebrovascular disease was more common in pregnant women over 30 years of age, mostly residents of the region (80%), which may be due to high trauma, insufficient examination and treatment, housewives, due to the underlying disease, as well as with Rh-negative blood type (35%), hypertensive disorders, diabetes mellitus, placental dysfunction, and early delivery, which increases the risk of neonatal complications and perinatal morbidity. Hypertensive disorders and diabetes mellitus can be considered risk factors for the development of cerebrovascular disorders in pregnant women and perinatal complications.

Key words: Cerebrovascular Disorders of Pregnant Women; Hypertensive Disorders; Gestational Diabetes Mellitus; Doppler, Acid-base State of the Blood of Newborns.

Контактна інформація:

Абдуллаєва Нубар Азадівна – асистент кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: na.abdullaeva@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2014-3629>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58120519600>

Contact Information:

Nubar Abdullaeva – Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №2 of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: na.abdullaeva@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2014-3629>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58120519600>

Лазуренко Вікторія Валентинівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: vv.lazurenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7300-4868>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194712400>

Viktoriya Lazurenko – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2 of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: vv.lazurenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7300-4868>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194712400>



Надійшло до редакції 12.02.2023 р.
Підписано до друку 15.05.2023 р.

UDC: 618.3-06:612.826.33.015.22
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.13

THE ROLE OF MELATONIN IN COMPLICATED PREGNANCY

A. V. Pushkashu, A. V. Semeniak

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Introduction. *In recent years, there have been significant changes in the understanding of the hormone melatonin (MT). It has been confirmed that the processes of conception, pregnancy, and childbirth directly depend on the rhythm and level of MT secretion, but there is no general concept that could describe in detail the mechanisms of influence on ontogenesis.*

The aim of the study. *To assess MT in the blood of pregnant with retrochorial hematoma (RCH) up to 12 weeks of pregnancy.*

Material and methods. *Two groups were formed: 1st comprised 40 pregnant women with RCH, 2nd, control consisted of 44 healthy pregnant. Obstetric research, enzyme immunoassay to determine MT, and ultrasound were performed.*

The approval of the scientific work was obtained from the Bioethical Commission of the Bukovinian State Medical University (Ukraine).

Statistical analysis was performed according to generally accepted methods of variational statistics.

The work is a fragment of the research work "Prevention, diagnosis and treatment of disorders of the perinatal period and the reproductive system of women and adolescent girls" (No. 201110H, state registration number 0111U006499).

Results. *A significant decrease of MT in the 1st group and the dependence of its level on the size of the RCH was revealed: in the case of hematomas up to 1 cm MT (59.31 ± 10.32 pg/ml) ($p < 0.001$), which is not observed in hematomas more than 1 cm, which are dangerous for pregnancy (93.98 ± 14.52 pg/ml), which may indicate a compensatory increase in MT; and the term of pregnancy (in 10-12 weeks 79.03 ± 9.61 pg/ml ($p < 0.05$), in 5-6 weeks 93.78 ± 17.44 pg/ml).*

Conclusions. *In cases of RCH up to 1 cm the content of MT decreases with the development of pregnancy, which can be used as a prognostic marker for the diagnosis of pregnancy complications. The increase in the level of MT with RCH more than 1 cm can be considered as a compensatory increase for the preservation of pregnancy and a regulatory influence on the further course of pregnancy.*

Key words: *Melatonin; Retrochorial Hematoma; Threat of Abortion.*

Introduction

In recent years, there have been significant changes in the understanding of the hormone melatonin (MT) - its physiology, regulatory role and potential benefits in various areas of clinical medicine, as MT properties include anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective, sleep promoting and immune enhancing [1]. It has been shown to be a regulator of physiological processes associated with human reproduction, embryo and fetal development [2].

MT is a lipophilic hormone synthesized and secreted mainly in the pineal gland, which acts as a neuroendocrine transducer of photoperiodic information during the night [3]. MT biosynthesis starts with its precursor tryptophan and consists of several enzymatic steps. In addition, MT can be metabolized by non-enzymatic pathways. It is important that MT metabolites serve to prolong the duration of MT action, as MT is rapidly metabolized in peripheral tissues [4, 5].

MT has amphiphilic properties that allow it to easily penetrate all membranes, transmit photoperiodic information to the fetus, and influence tissue differentiation and hormonal metabolism [6, 7]. The placental tissue is characterized by a very strong association between its two components: the mononuclear cytotrophoblast of the villi and the multinucleated syncytiotrophoblast. MT has an effect on the induction and blocking of apoptosis of the villous cytotrophoblast, promotes the development of syncytiotrophoblast through paracrine, autocrine and/

or intracrine action of MT1 and MT2 receptors in the placenta [8], which are used by the placenta to maintain the balance between villous cytotrophoblast and syncytiotrophoblast, thus contributing to the normal development of the placenta [9]. The fusion of villous cytotrophoblasts forms a syncytiotrophoblast through an MT-regulated process [10].

In addition, placental MT interacts with MT1 and MT2 receptors and reactive oxygen species to reduce oxidative damage to the placenta. Because MT protects the placenta from antioxidant effects, it has been recognized as a regulator of placental homeostasis [11]. In the first trimester of pregnancy, the MT1 receptor is more important in promoting synchronization of the villous cytotrophoblast by protecting trophoblastic cells from oxidative damage and promoting apoptosis in altered cells [12, 13].

In animal and human studies, a correlation between the circadian clock and the immune system has been established, as MT has a positive effect on reducing various diseases of inflammatory origin, including preterm birth, gestational diabetes, and pre-eclampsia, by modulating T-cell responses. It has been emphasized that MT is potent in terms of circadian regulation of lymphocyte proliferation, enhancing phagocytosis and stimulating cytokine production [14-17].

MT is required during ovulation, fertilization, embryo implantation, and ultimately as a regulator of pregnancy [18]. Several in vitro and in vivo studies have confirmed that the antioxidant effect of

MT to scavenge free radicals from the oocyte and embryo, together with the immunomodulatory effect, is important to support trophoblast implantation and invasion. This is confirmed by the MT1 and MT2 receptors, which are expressed in the placental tissue during embryo implantation to improve the success and quality of embryo development.

It has been confirmed that the processes of conception, pregnancy and childbirth directly depend on the rhythm and level of MT secretion in the body, but there is no general concept that could describe in detail the mechanisms of influence on ontogenesis.

Some studies indicate that excessive activation of the body's antioxidant system, follicles and oocytes can negatively affect fertilization efficiency and embryo development. Some studies emphasize that the content of MT in the follicular fluid exceeds its level in the blood, i.e., the follicle itself synthesizes it or absorbs it from the blood in larger quantities and plays an important physiological role in the maturation of follicles and oocytes, the process of ovulation and fertilization [19, 20]. Other researchers have shown that MT levels were significantly higher in the serum of women with infertility compared to the control group, and half as high in the follicular fluid [21].

In adults, MT levels remain low throughout the day. Levels begin to rise in the evening, peak between 02:00 and 03:00, and then decline to low diurnal concentrations in the morning. MT production is higher in pregnant women than in non-pregnant women, increases significantly during pregnancy (up to 611.4 pg/mL in the first trimester), peaks in the third trimester, and decreases sharply to 158 pg/mL after delivery. A significant increase in serum MT levels occurs at 24 weeks after implantation to 1246 pg/mL, and increases again to 1372 pg/mL at 32 weeks. These results indicate that the placenta is the major source of MT during pregnancy and support the physiological role of MT during pregnancy. Because the placenta plays a key role in many pregnancy pathologies, placental MT production has been studied in the context of high-risk pregnancies [22, 23].

Several studies have demonstrated the role of systemic and placental oxidative stress in the pathophysiology of miscarriage and recurrent abortion. Insufficient antioxidant protection leads to habitual abortion. MT, as well as chorionic gonadotropin (CG), stimulates the secretion of progesterone, which reduces the degree of uterine tone and prevents immunological rejection of trophoblast, inhibits the synthesis of prostaglandins, which can potentially induce uterine contractions [24, 25].

Thus, in the last decade, the increased interest of researchers in studying the physiological role of MT in reproductive function has provided sufficient evidence not only of its chronotropic activity, but also of a number of other pharmacologically valuable properties that determine the optimal course of pregnancy and childbirth, making it promising to develop new approaches to its use in obstetrics.

Because it is bioavailable and has little or no toxicity, it is considered safe and effective for treating many diseases and maintaining human health. However, there are few data on the effects of MT supplementation during pregnancy and possible outcomes. Therefore, the issue of the effects of MT in obstetrics and its use

is not adequately addressed [26, 27], which makes the problem relevant.

Another potential application of MT may be its use in the treatment of insomnia during pregnancy, but there are no studies with primary results demonstrating the safety or efficacy of MT for insomnia or other sleep disorders during pregnancy. The evidence base for the efficacy of MT is just emerging, but an analysis of the frequency of positive pregnancy outcomes in patients showed that it was higher [28, 29].

The aim of this study was to evaluate MT level in the blood of pregnant women up to the 12th week of pregnancy with a threat of abortion manifested by bloody discharge or formation of retrochorionic hematoma (RCH).

Materials and methods of the study

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

According to the purpose, the patients were divided into two groups: Group I, the main group (MG) - 40 pregnant women with signs of imminent abortion, especially the presence of bloody discharge or RCH, and Group II, the control group (CG) - 44 pregnant women without complications in the first trimester of pregnancy. There were no women who worked at night among the patients.

The following research methods were used in the study: general clinical (determination of complaints, taking anamnesis, general somatic medical examination) and obstetric examination, special research methods to determine the amount of MT, CG, ultrasound to determine the condition of the fetus, the size of RCH.

Preparation of patients for melatonin determination according to general rules. Time of sampling: 8.00-9.00 a.m., material: blood serum.

Melatonin ELISA kits are used for determination of melatonin level in blood of pregnant women. The principle of analysis is based on enzyme-linked immunosorbent assay. The mean value of MT in serum: 03:00 18.5-180 pg/ml, 08:00 3.8-80.4 pg/ml.

Statistical analysis was performed using generally accepted methods of variance statistics. Reliability was assessed using Student's t-test. Differences were considered significant at a significance level of $p \leq 0.05$.

The study was approved by the Bioethics Committee of the Bukovinian State Medical University (Ukraine). Personal data were processed after obtaining informed consent from the patients.

Research Results and Discussion

To determine the effect of MT on the course of pregnancy and childbirth, the incidence of complications, we performed its determination in pregnant women of the main and control groups. To determine the fetal condition, we also determined CG.

Taking into account that pregnant women with a risk of abortion were of different gestational age, and pregnant women in the CG were within 10-12

weeks, we formed three subgroups in the study group. The expediency of forming three subgroups is due to qualitative statistical analysis and dynamic observation of changes in blood MT depending on gestational age. Thus, the 1st subgroup of the study group (1SG of the study group) included 23 pregnant women at 10-12 weeks of gestation, the 2nd subgroup of the study group included 13 pregnant women at 8-9 weeks of gestation, and the 3rd subgroup of the study group included 4 pregnant women at 5-6 weeks of gestation. Three subgroups were formed during the study because it is known that the level of MT should increase with gestational age due to synthesis in the chorion-placenta. Since the data in the literature are contradictory, we determined MT during the first

trimester, starting at 5 weeks of pregnancy.

It is known from the medical history that in MG the pregnancy was the first in 20, repeated in 20, in CG the first in 23, repeated in 21, previous pregnancies were complicated by miscarriage in MG: in 5 cases spontaneous miscarriage, 4 stillbirths, 1 premature birth, in CG: in 3 cases spontaneous miscarriage, 4 stillbirths. Thus, there was no significant difference in the history of miscarriage (Table 1).

As a result of the study, it was found that the MT level depends on the size of RCH, so we calculated MT with hematoma size up to 1 cm, more than 1 cm and the third group where there was marginal chorionic detachment (Table 2).

Table 1

Medical history of pregnant women in main and control groups

Medical history	Main group (n=40)	Control group (n=44)
Spontaneous miscarriage	5	3
Stillbirth	4	4
Premature birth	1	0

It was found that RCH up to 1 cm was observed almost twice as often as more than 1 cm at 8-12 weeks and twice as rarely at 5-6 weeks. There was a slight trend towards marginal detachment.

The next step of the study was to determine the MT in pregnant women with different sizes of RCH. A significant decrease in MT was found in all subgroups of the main group. A decrease in MT was also found

with increasing gestational age, which can be used as a prognostic marker for pregnancy complications in the first trimester. A significant decrease in MT was observed in hematomas up to 1 cm, but not in hematomas larger than 1 cm, which are more dangerous for pregnancy. The data may indicate a compensatory increase in MT in threatening conditions to further preserve the pregnancy.

Table 2

Size of retrochorionic hematoma in the main group depending on gestational age

Subgroups	Up to 1 cm, n (%)	More than 1 cm, n (%)	Marginal detachment, n (%)
10-12 (n=23)	15 (65,2)	6 (26,1)	2 (8,7)
8-9 (n=13)	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)
5-6 (n=4)	1 (25)	2 (50)	1 (25)
Total	23	13	4

In 1SG of MG, in case of RCH up to 1 cm, 7 (44.7%) i.e. less than a half, had a normal pregnancy and delivery, in all other cases, pregnancy and delivery were complicated, in case of RCH more than 1 cm in 50% had a normal pregnancy and delivery.

In case of RCH up to 1 cm with subsequent

normal course of pregnancy and delivery we have a significantly lower level of MT 60.06 pg/ml, in case of complicated pregnancy and delivery 66.07 pg/ml. In this case, in the presence of RCH, the determination of MT can be a prognostic sign for further pregnancy management.

Table 3

Comparative characteristics of melatonin level in the main and control groups and at different sizes of retrochorionic hematoma (pg/ml)

	Control group (n=44)	Main group	Up to 1 cm	More than 1 cm	Marginal detachment
Control group	124,27±9,12	-	-	-	-
Main group 10-12 weeks	-	(n=23) 79,03±9,61**	(n=15) 63,61±12,08**	(n=6) 93,98±14,52*	(n=2) 92,08±10,39*
Main group 8-9 weeks	-	(n=13) 84,69±23,11*	(n=7) 59,31±10,32**	(n=5) 127,7±52,04	(n=1) 47,3
Main group 5-6 weeks	-	(n=4) 93,78±17,44*	(n=1) 78,59	(n=2) 103,51±57,22	(n=1) 89,51

Note: * $p < 0,05$
** $p < 0,001$

In 3 (50%) cases of RCH more than 1 cm with subsequent normal course of pregnancy and labor, the MT level is significantly lower than 85.15 pg/mL, in complicated pregnancy 102.77 pg/mL ($p < 0.05$).

In 2SG of MG, in the case of RCH up to 1 cm with further normal course of pregnancy and delivery in 2 (28.6%) we have a lower level of MT 50.22 pg/ml, where pregnancy and delivery were complicated in 5 (71.4%), MT 62, 94 pg/ml, in case of RCH over 1 cm with further normal course of pregnancy and delivery in 1 (20%) low level of MT 57.8 pg/ml, where pregnancy and delivery were complicated in 4 (80%), MT 145.17 pg/ml ($p < 0.05$).

In 3SG of MG in the case of RCH up to 1 cm in 1 (33.3%) MT 78.59 pg/ml, foot presentation, over 1 cm in 2 (66.7%) cases, normal course MT 71.18 pg/ml, pathological MT 135.84 pg/ml.

In the case of marginal detachment, two women had a normal course of pregnancy and delivery: at 6 weeks, MT 89.51 pg/ml and at 8 weeks, MT 47.3 pg/ml, and complicated at 11-12 weeks, MT 92.08 pg/ml.

Thus, in all cases of complicated pregnancy and delivery in the presence of RCH, there is a tendency to an increased level of MT.

Chorionic gonadotropin: in pregnant women of 1SG of MG 53.63 ng/ml, CG 45.85 ng/ml. In pregnant women of 2SG of MG 47.68 ng/ml, 3SG of MG 40.55 ng/ml. Thus, no significant difference was found despite the presence of RCH. Also, no significant difference was found in the subsequent normal and complicated course of pregnancy.

Normal CG levels may be evidence of chorionic function and pregnancy preservation despite a significant decrease in MT. An increase in MT levels in RCH over 1 cm may be due to an increase in synthesis in both the chorion and the CNS as a stress response to compensate and normalize the fetal state under extreme conditions of impaired blood supply and further development of the pregnancy. That is, increased sleepiness and fatigue in the first trimester of complicated pregnancy are important for compensatory increase in MT, which should be considered in the management of such patients and provide them with appropriate recommendations for adequate rest and sleep.

The results of pregnancy and delivery are quite

interesting. We considered the CG as a group of healthy pregnant women whose first trimester of pregnancy was uneventful, but the results of further pregnancy and delivery in both groups are not encouraging. The presence of placental dysfunction and fetal growth retardation syndrome is striking, confirming our hypothesis of a compensatory increase in MT in threatening conditions, as well as an increased number of complications in MG. It is also noteworthy that the control group had an increased level of MT in the presence of other complications.

Conclusions

1. Melatonin level in the presence of retrochorionic hematoma in the first trimester is significantly lower, with the development of pregnancy decreases to 16%, which may be a prognostic sign and is different from chorionic gonadotropin, whose changes are unreliable.

2. In the case of retrochorionic hematoma up to 1 cm at any gestational age up to 12 weeks, a significantly lower level of melatonin is observed ($p < 0.001$) than in hematoma over 1 cm, where no significant difference was found.

3. Instead, during complicated pregnancy and childbirth, melatonin levels are higher than during normal pregnancy, which can be seen as a compensatory increase to maintain the pregnancy.

4. Since melatonin levels are higher in complicated pregnancy and delivery and in hematoma over 1 cm and do not differ significantly from the control group, it can be concluded that melatonin has a regulatory effect on the further course of pregnancy.

Prospects for further research

Future plans include studying serotonin levels and determining the relationship between melatonin, serotonin, and chorionic gonadotropin to predict and prevent pregnancy complications.

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

Sources of funding. The article was published without any financial support.

Table 4

Results of pregnancy and delivery

	Main group (n=40)	Control group (n=44)
Normal delivery	17 (42,5 %)	21 (47,7%)
Early rupture of membranes	8 (20 %)	4 (9,1 %)
Labor anomaly	3 (7,5 %)	2 (4,5 %)
Polyhydramnios	2 (5 %)	1 (2,3 %)
Preterm delivery	2 (5 %)	3 (6,8 %)
Premature detachment of the of the normal placenta	1 (2,5 %)	2 (4,5 %) (рівень МТ достовірно знижений у одному випадку)
Placental dysfunction	3 (7,5 %)	-
Fetal growth retardation syndrome	1 (2,5 %)	-
Distress in labor	1 (2,5 %)	4 (9,1 %)
Abnormal labor activity		7 (15,9 %)
Gestosis	2 (5 %)	1 (2,3 %)
Gestational diabetes	1 (2,5 %)	

Reference

1. Opie LH, Lecour S. Melatonin has multiorgan effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(4):258-65. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv037
2. Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahiu CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life.* 2014;7(4):488-92.
3. Slominski AT, Zmijewski MA, Semak I, Kim TK, Janjetovic Z, Slominski RM, et al. Melatonin, mitochondria, and the skin. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3913-25. doi: 10.1007/s00018-017-2617-7
4. Back K, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin biosynthesis in plants: multiple pathways catalyze tryptophan to melatonin in the cytoplasm or chloroplasts. *J Pineal Res.* 2016;61(4):426-37. doi: 10.1111/jpi.12364
5. Carloni S, Proietti F, Rocchi M, Longini M, Marsegli L, D'Angelo G, et al. Melatonin Pharmacokinetics Following Oral Administration in Preterm Neonates. *Molecules* [Internet]. 2017[cited 2023 Apr 15];22(12):2115. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/12/2115> doi: 10.3390/molecules22122115
6. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med.* 2016;48(2):135-41. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.0267
7. Sagrillo-Fagundes L, Soliman A, Vaillancourt C. Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. *Minerva Ginecol.* 2014;66(3):251-66.
8. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):293-307. doi: 10.1093/humupd/dmt054
9. Vangrieken P, Remels AHV, Al-Nasiry S, Bast A, Janssen GMJ, von Rango U, et al. Placental hypoxia-induced alterations in vascular function, morphology, and endothelial barrier integrity. *Hypertens Res.* 2020;43(12):1361-74. doi: 10.1038/s41440-020-0528-8
10. García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, Tres A, Escudero P, García-Gil FA, et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *J Pineal Res.* 2014;56(3):225-37. doi: 10.1111/jpi.12128
11. Ejaz H, Figaro JK, Woolner AMF, Thottakam BMV, Galley HF. Maternal Serum Melatonin Increases During Pregnancy and Falls Immediately After Delivery Implicating the Placenta as a Major Source of Melatonin. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021[cited 2023 Apr 16];11:623038. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.623038/full> doi: 10.3389/fendo.2020.623038
12. Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacol Res* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 16];147:104337. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661819302889?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.phrs.2019.104337
13. Sagrillo-Fagundes L, Assunção Salustiano EM, Ruano R, Markus RP, Vaillancourt C. Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation. *J Pineal Res* [Internet]. 2018[cited 2023 Apr 17];65(4):e12520. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12520> doi: 10.1111/jpi.12520
14. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016;387(10022):999-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7
15. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020[cited 2023 Apr 17];25(5):101123. Available from: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(20\)30048-2/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(20)30048-2/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2020.101123
16. McKinney D, Boyd H, Langager A, Oswald M, Pfister A, Warshak CR. The impact of fetal growth restriction on latency in the setting of expectant management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):395.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.050
17. Zhang Y, Sun CM, Hu XQ, Zhao Y. Relationship between melatonin receptor 1B and insulin receptor substrate 1 polymorphisms with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2014[cited 2023 Apr 18];4:6113. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep06113> doi: 10.1038/srep06113
18. Carlomagno G, Minini M, Tilotta M, Unfer V. From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018[cited 2023 Apr 18];19(9):2802. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/9/2802> doi: 10.3390/ijms19092802
19. Xie F, Zhang J, Zhai M, Liu Y, Hu H, Yu Z, et al. Melatonin ameliorates ovarian dysfunction by regulating autophagy in PCOS via the PI3K-Akt pathway. *Reproduction.* 2021;162(1):73-82. doi: 10.1530/REP-20-0643
20. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J.* 2013;60(1):1-13. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0263
21. Man GCW, Zhang T, Chen X, Wang J, Wu F, Liu Y, et al. The regulations and role of circadian clock and melatonin in uterine receptivity and pregnancy-An immunological perspective. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2017[cited 2023 Apr 20];78(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/aji.12715> doi: 10.1111/aji.12715
22. Swarnamani K, Davies-Tuck M, Wallace E, Mol BW, Mockler J. A double-blind randomised placebo-controlled trial of melatonin as an adjuvant agent in induction of labour (MILO): a study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2020[cited 2023 Apr 20];10(2):e032480. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/2/e032480.full.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2019-032480
23. Yawno T, Mahen M, Li J, Fahey MC, Jenkin G, Miller SL. The Beneficial Effects of Melatonin Administration Following Hypoxia-Ischemia in Preterm Fetal Sheep. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017[cited 2023 Apr 20];11:296. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00296/full> doi: 10.3389/fncel.2017.00296
24. Olcese J, Beesley S. Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil Steril.* 2014;102(2):329-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.020
25. Rahman SA, Bibbo C, Olcese J, Czeisler CA, Robinson JN, Klerman EB. Relationship between endogenous melatonin concentrations and uterine contractions in late third trimester of human pregnancy. *J Pineal Res* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 22];66(4):e12566. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12566> doi: 10.1111/jpi.12566
26. Huang B, Wang YK, Qin LY, Wei Q, Liu N, Jiang M, et al. A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *Biosci Rep* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 22];39(12):BSR20190744. Available from: <https://portlandpress.com/bioscirep/article-pdf/39/12/BSR20190744/864294/bsr-2019-0744.pdf> doi: 10.1042/BSR20190744
27. Lin YW, Chen TY, Hung CY, Tai SH, Huang SY, Chang CC, et al. Melatonin protects brain against ischemia/reperfusion

injury by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Int J Mol Med.* 2018;42(1):182-92. doi: 10.3892/ijmm.2018.3607

28. Laste G, Silva AAD, Gheno BR, Rychcik PM. Relationship between melatonin and high-risk pregnancy: A review of investigations published between the years 2010 and 2020. *Chronobiol Int.* 2021;38(2):168-81. doi: 10.1080/07420528.2020.1863975

29. Dumbell R, Matveeva O, Oster H. Circadian Clocks, Stress, and Immunity. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2016[cited 2023 Apr 28];7:37. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2016.00037/full> doi: 10.3389/fendo.2016.00037

РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ ПРИ УСКЛАДНЕНОМУ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

А.В. Пушкашу, А.В. Семеняк

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вступ.

За останні роки відбулися значні зміни в розумінні гормону мелатоніну (МТ). Підтверджено, що процеси зачаття, вагітність та дітонародження безпосередньо залежать від ритму і рівня секреції МТ, проте загальної концепції, яка могла б в деталях описати механізми впливу на онтогенез, не існує.

Мета дослідження. Оцінити МТ у крові вагітних з ретрохоріальною гематомою (РХГ) до 12 тижнів вагітності.

Матеріали та методи дослідження. Сформовано дві групи: I основна – 40 вагітних з РХГ, II контрольна – 44 здорових вагітних. Проведено акушерське дослідження, імуноферментне для визначення МТ, УЗД.

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності визнавали істотними при рівні значимості $p \leq 0,05$.

Схвалення наукової роботи було отримано від Біоетичної комісії Буковинського державного медичного університету (Україна). Обробку персональних даних здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Профілактика, діагностика та лікування розладів перинатального періоду та репродуктивної системи жінок і дівчат-підлітків» (№201110Н, номер державної реєстрації 0111U006499).

Результати дослідження. Виявлено достовірне зниження МТ у основній групі і залежність його рівня від розмірів РХГ: у випадку гематом до 1 см МТ $59,31 \pm 10,32$ пг/мл ($p < 0,001$), чого не спостерігається при гематомах більше 1 см, які є більш небезпечними для вагітності, де МТ $93,98 \pm 14,52$ пг/мл, що може свідчити про компенсаторне підвищення; та терміну вагітності (у 10-12 тижнів МТ $79,03 \pm 9,61$ пг/мл ($p < 0,05$), у 5-6 тижнів МТ $93,78 \pm 17,44$ пг/мл).

Висновки. За наявності РХГ до 1 см кількість МТ з розвитком вагітності знижується, що можна використовувати як прогностичний маркер діагностики ускладнень вагітності. Зростання кількості МТ при розмірах РХГ більше 1 см можна розцінювати як компенсаторне підвищення для збереження вагітності та регулюючий вплив на подальший перебіг вагітності.

Ключові слова: мелатонін; ретрохоріальна гематома; загроза переривання вагітності.

Contact Information:

Anastasiya Pushkashu – Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: anastasiia.pushkashu@gmail.com

Alina Semeniak – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

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

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

Контактна інформація:

Пушкашу Анастасія Василівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: anastasiia.pushkashu@gmail.com

Семеняк Аліна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

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

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>



Received for editorial office on 12/02/2023
Signed for printing on 24/05/2023

UDC: 618.3-06:616.8-009.24-02:612.826.33.015.22
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14

EFFECT OF MELATONIN ON THE LEVEL OF CYTOKINES IN PREECLAMPSIA

*R.F. Savka, A.M. Berbets, S.H. Pryimak,
O.M. Yuzko, D.A. Berbets*

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi Ukraine)

Summary

Introduction. *The literature reports a decrease in melatonin levels in preeclampsia, when the degree of decrease correlates with the severity of the process, as well as a decrease in the expression of melatonin receptors in the placental tissue in case of fetal growth restriction.*

Regarding changes in the cytokine profile in PE: there is evidence that the levels of proinflammatory cytokines, namely TNF- α and IL-6, increase in preeclampsia, while the concentrations of anti-inflammatory cytokines, namely IL-4 and IL-10, decrease. Melatonin, on the contrary, reduces the secretion of proinflammatory cytokines, in particular TNF- α , and increases the production of anti-inflammatory cytokines, namely IL-10. Therefore, normalization of melatonin levels may be a promising direction in the treatment of PE in pregnant women.

Objective of the study. *Assess the pathogenetic mechanisms of complications arising from a decrease in melatonin, and, in particular, find out more about the changes in melatonin, IL-6 and IL-10, determine the correlation between them.*

Material and research methods

The study conducted at the Department of Pregnancy Pathology of the Chernivtsi Regional Perinatal Center, involved 32 women whose pregnancy was complicated by preeclampsia. The control group consisted of 33 women with uncomplicated pregnancies observed in the antenatal clinic of the Chernivtsi Regional Perinatal Center.

The patient's informed consent form and the patient's examination card were approved by the Biomedical Ethics Committee of Bukovinian State Medical University (BSMU) of the Ministry of Health of Ukraine (Chernivtsi). The work was guided by the general provisions of the Declaration of Helsinki "Recommendations for Physicians for Biomedical Research Involving Human Subjects" (1964), the World Medical Association on Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2000), considering the requirements of Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council, ICH GCP, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009.

Statistical data were calculated using MedCalc software developed by MedCalc Software (Ostend, Belgium). The results were evaluated using the Mann-Whitney U-test for small groups. The P value of <0.05 was considered valid. Correlation and regression statistical evaluations were also performed using the aforementioned software.

R&D «Preservation and restoration of reproductive health of women and girls in obstetric and gynecological pathology». State registration number: 0121U110020. Terms of execution: 01.2021–12.2025 yy.

Research results. *The level of melatonin in venous blood taken from women with diagnosed PE was significantly lower ($p=0.029$), as well as levels of placental growth factor PlGF ($p<0.0001$), compared to healthy women. In our study we also found that the concentrations of both proinflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10 were elevated in women with PE compared to women with uncomplicated pregnancies. We performed a prognostic assessment of the impact of the biochemical parameters we studied on the outcome of pregnancies in the examined patients. Melatonin, if present in the blood of a pregnant woman in a concentration higher than the threshold values we established (6.71 pg/ml), reduces the chances of clinical manifestations of severe preeclampsia with a high degree of reliability ($p=0.00173$). We assume that placental dysfunction in particular leads to impaired synthesis of the antioxidant melatonin, which causes disorders in the tissues of the mother, placenta and fetus and, as a result, provokes clinical manifestations of preeclampsia. The condition of the placenta also worsens the subclinical inflammatory process, as evidenced by an increase in IL-6 levels in patients with diagnosed preeclampsia; an increase in IL-10 in the study group, in our opinion, is a kind of compensatory reaction that prevents preterm labour. In women with pregnancies complicated by preeclampsia, melatonin is a prognostic criterion for delivery before 38 weeks of gestation, and this delivery is mainly associated with the progression of preeclampsia to its severe stage. In the group of patients with uncomplicated pregnancy, proinflammatory interleukin-6 is predictive of spontaneous onset of labour before 38 weeks of gestation. Placental growth factor PlGF was a predictor of the birth of children with a body weight of less than 3000 g in both study groups.*

Conclusions. *Concentrations of melatonin and of placental growth factor in venous blood in women whose pregnancy was complicated by preeclampsia in the third trimester of pregnancy are significantly lower compared to uncomplicated pregnancies. On the other hand, the levels of proinflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10 were significantly increased in the group of patients with diagnosed preeclampsia compared with normal pregnancy.*

Key words: *Melatonin; PlGF; Cytokines; Preeclampsia.*

Introduction

Preeclampsia (PE) is a systemic disease of the mother-placenta-fetus system typical for pregnancy [1]. PE is characterized by the appearance of arterial hypertension, proteinuria, which is first detected during pregnancy after 20 weeks, as well as damage to other organs, primarily the kidneys, liver dysfunction, changes in blood count, and often fetal growth restriction [2]. A key link in the pathogenesis of preeclampsia is placental dysfunction. Placental damage is associated with excessive secretion of antiangiogenic molecules by the placental tissue [3] and insufficient proangiogenic molecules, in particular, placental vascular growth factor PlGF [4, 15]. Thus, massive endothelial dysfunction occurs in the mother's body, which progressively leads to increased peripheral vascular resistance and activation of procoagulant mechanisms and immune response [2], in particular, to an increase in the production of proinflammatory and a decrease in anti-inflammatory cytokines [5, 6], and progression of systemic multiorgan failure [7].

Oxidative stress is a key factor in placental disorders [8], so many researchers consider melatonin as a potentially useful option for the treatment of PE [1, 9]. Melatonin is a natural antioxidant that acts directly and indirectly. The direct pathway consists in the effective removal of atomic oxygen species from cells directly by the melatonin molecule, while the indirect pathway involves the activation of endogenous antioxidant enzymes, namely glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, and catalase [1]. During normal pregnancy, melatonin levels progressively increase [10, 11]; there is evidence of co-expression of melatonin and oxytocin receptors in the myometrium before and during labour [12]. The literature reports a decrease in melatonin levels in preeclampsia, when the degree of decrease correlates with the severity of the process [13], as well as a decrease in the expression of melatonin receptors in placental tissue in case of fetal growth restriction [14].

In pregnant women with PE, there is a decrease in nighttime melatonin concentrations compared to healthy pregnant women [11], which may indicate a dysfunction of the pineal gland. However, a decrease in melatonin levels in this pathology is caused not only by changes in the pineal gland: it is known that the expression of two of the most important enzymes necessary for the synthesis of melatonin, namely aralkylamine N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase, which is significantly reduced in the placental tissue of women diagnosed with PE, as well as the expression of melatonin receptors of both types (M1 and M2); therefore, insufficient melatonin synthesis by the placenta in this case is quite accurately confirmed [20].

Regarding changes in the cytokine profile in PE: there is evidence that the levels of proinflammatory cytokines, namely TNF- α and IL-6, increase in preeclampsia, while the concentrations of anti-inflammatory cytokines, namely IL-4 and IL-10, decrease [21]. Melatonin, on the contrary, reduces the secretion of proinflammatory cytokines, in particular TNF- α [22], and increases the production of anti-inflammatory cytokines, namely IL-10 [23]. Therefore, normalization of melatonin levels may be a promising

direction in the treatment of PE in pregnant women.

As the key immunosuppressive cytokine, IL-10 is secreted primarily by Th2 cells, macrophages, natural killer cells, granulocytes, dendritic cells, and autoantigen-stimulated B cells; normal pregnancy is characterized by a shift in immunity toward Th2 over Th1; this is commonly referred to as "Th2 polarization," which is reversed in the case of PE [34]. Inhibition of IL-10 during the second half of pregnancy in mice resulted in restricted fetal growth but did not affect gestational age or fetal outcome, illustrating the critical but not essential role of IL-10 in fetal growth [35, 36].

Due to melatonin deficiency, oxidative stress in PE increases, leading to a high amount of circulating reactive oxygen species and reactive nitrogen species; both species play an important role as secondary messengers in many intracellular signaling cascades, but they can also have a critical impact on pathological processes in pregnant women [26]. One of the most important signaling pathways activated by reactive oxygen and nitrogen species is the induction of neutrophil adhesion to the endothelium, accompanied by the release of cytokines and activation of signaling pathways associated with the inflammatory response [26-28]. In addition, poor trophoblast invasion, which has been confirmed as one of the main pathological aspects of PE [29], leads to placental hypoxia, accelerating the apoptotic cascade in the villous trophoblast; the production of several other factors, including leukocyte and platelet membrane particles, cytokines, growth factors, and angiogenic factors, is also altered in the case of abnormal trophoblast invasion, and these factors will then interact with the maternal vascular endothelium, which may already be damaged [29].

The role of placental growth factor in preeclampsia is undoubtedly proven: it is known that the deficiency of the secretion of this pro-angiogenic molecule causes massive endothelial dysfunction in the mother's body, which progressively leads to an increase in the resistance of peripheral vessels and the activation of procoagulant mechanisms [39]. Regarding the relationship between the levels of melatonin and the placental growth factor PlGF, which is key in the pathogenesis of the development of preeclampsia, there is very little data in the modern literature, however, one of the recent studies found that the levels of both melatonin and the placental growth factor decrease in umbilical cord blood collected during childbirth in women whose pregnancy was complicated by fetal growth restriction [32].

Hence, PE is a complex pathological process, a significant role in the development of which is played by a decrease in melatonin levels, which is a consequence of pituitary and placental dysfunction.

The purpose of this study was to assess the pathogenetic mechanisms of complications arising from melatonin deficiency, and in particular - to determine changes in melatonin, IL-6 and IL-10 and the correlation between them.

Material and research methods

R&D «Preservation and restoration of reproductive health of women and girls in obstetric and gynecological pathology». State registration number:

0121U110020. Terms of execution: 01.2021–12.2025 yy.

The study, which was conducted at the Department of Pregnancy Pathology of the Chernivtsi Regional Perinatal Center, involved 32 women whose pregnancy was complicated by preeclampsia. The presence of preeclampsia was diagnosed by systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 110 mm Hg, confirmed by a second blood pressure measurement within 10 minutes, as well as proteinuria ≥ 300 mg per 24-hour urine collection [37]. All women in the study group had a gestational age of 30-32 weeks, confirmed by calculating the labour date based on the first day of the last menstrual period, and the first trimester ultrasound (11-13 weeks).

The control group consisted of 33 women with uncomplicated pregnancies who were observed in the antenatal clinic of the Chernivtsi Regional Perinatal Center.

Patients with extragenital diseases (chronic arterial

hypertension, obesity, pregestational and gestational diabetes, endocrine diseases, anemia, etc.) were excluded from both the study and control groups.

Melatonin and PIGF concentrations were determined using an ELISA kit manufactured by IBL (Germany), and concentrations of proinflammatory (IL-6) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines were determined using diagnostic kits manufactured by Vector Best (Ukraine). The study was performed in venous blood, all analyzes were collected by vein puncture at the same time: 9:00 am on an empty stomach.

Statistical data were calculated using MedCalc software developed by MedCalc Software (Ostend, Belgium). The results were evaluated using the Mann-Whitney U-test for small groups. The P value of < 0.05 was considered valid. Correlation and regression statistical evaluations were also performed using the aforementioned software.

Table 1

Clinical and statistical characteristics of groups of women whose pregnancy was complicated by preeclampsia

	Women with PE (n=32)	Control group (n=33)	p
Age, years	28,6 \pm 3,7	31,2 \pm 6,6	0,053
Woman's weight, kg	74,0 \pm 6,6	65,6 \pm 8,7	< 0,0001
Due date of labour, weeks	38,0 \pm 0,8	38,7 \pm 1,2	0,01

Note: Data are presented as arithmetic mean \pm standard deviation

We conducted a prognostic assessment of the impact of the biochemical parameters we studied on the pregnancy outcomes of the patients examined. To do this, we used the method of constructing a "curve of errors", also known as a ROC-curve. This technique is widely used in clinical practice to make a diagnosis on a "yes/no" basis ("1/0", diagnosis is/is not present). The methodology also allows calculating threshold values of quantitative indicators used in a diagnostic and/or prognostic model [33]. The result of a diagnostic test is often based on whether the value of the marker selected by the researcher exceeds the threshold value. In this case, the diagnosis for a particular patient is "positive" (present), and if the threshold value is not exceeded, it

is "negative" (absent) [34]. The most important aspect in this case is the correct choice of the quantitative variable on which the qualitative indicator "1/0" will depend (or not). We chose the following qualitative indicators that characterized the end of pregnancy in the examined patients: delivery before 38 weeks of gestation, which is usually due to the progression of preeclampsia, as well as the birth of children with a body weight below 3000 g, which is most often due to placental dysfunction. To build ROC curves, we used the "ROC curve analysis" computational block of the MedCalc software package produced by MedCalc, Software Ltd, Ostend, Belgium. The results were taken into account only if $p < 0.05$.

Table 2

Pregnancy outcomes in women, whose pregnancy was complicated by preeclampsia

	Women with PE (n=32)	Control group (n=33)	p
Child's body weight at birth, g	3176,5 \pm 274,4	3164,0 \pm 405,9	0,88
Height at birth, cm	50,3 \pm 1,7	51,5 \pm 2,7	0,037
Apgar score (1 st min), points	7,7 \pm 0,45	7,8 \pm 0,69	0,49
Apgar score (5 th min), points	8,1 \pm 0,46	8,4 \pm 0,66	0,038

Note: Data are presented as arithmetic mean \pm standard deviation

The patient's informed consent form and the patient's examination card were approved by the Biomedical Ethics Committee of Bukovinian State Medical University (BSMU) of the Ministry of Health of Ukraine (Chernivtsi). The work was guided by the general provisions of the Declaration of Helsinki "Recommendations for Physicians for Biomedical Research Involving Human Subjects"

(1964), the World Medical Association on Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2000), taking into account the requirements of Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council, ICH GCP, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009.

Table 3

Melatonin level in the venous blood of the examined patients

	Women with PE (n=32)	Control group women (n=33)	p
Melatonin (pg/ml)	30,98 (19,78 – 42,17)	55,20 (36,23 – 74,17)	0,029

Note: 1. *P* is calculated by Welch's criterion (assuming unequal variances)
2. 95% confidence interval for the mean value is given in parentheses

Study results and discussion

Here is a brief clinical and statistical description of the study groups (Table 1).

The mean age in the main group was 28.59 years (95% confidence interval for the average 27.3 - 29.88 years), in the control group - 31.24 (28.97 - 33.51) years, this indicator did not differ significantly between the groups ($p=0.053$). Instead, as can be seen from Table 1, the average weight of patients whose pregnancy was complicated by preeclampsia was significantly higher compared to healthy pregnant women ($p<0.0001$). Births in the study group occurred significantly earlier ($p=0.01$), at an average of 38.09 weeks (in the control group – at 38.67 weeks).

All patients gave birth naturally at a gestational age of more than 37 weeks. Cases of severe fetal distress that required cesarean section, obstetric vice

or vacuum fetal extraction were excluded from the study.

The results of pregnancies of women included in the study groups are presented in Table 2.

The data presented in Table 2 show that the average birth weight of children at birth did not differ significantly between the groups ($p=0.88$), while the height of newborns was significantly higher in the control group ($p=0.037$). In addition, the Apgar score of newborns at the 5th minute of life was 0.3 points higher in the group of patients with uncomplicated pregnancy ($p=0.038$).

The analysis of biochemical parameters revealed a significant decrease in melatonin in women with PE compared with patients with uncomplicated pregnancy (Table 3), which is also confirmed by other studies [11, 20].

Table 4

The levels of PIGF in umbilical blood taken at labor from women with diagnosed PE

	Women with preeclampsia (n=32)	Women of control group (n=33)	p
PIGF (pg/ml)	41,90 (33,88 – 49,93)	30,73 (25,97 – 35,49)	0,018

Note: 1. *P* is calculated by Welch's criterion (assuming unequal variances)
2. 95% confidence interval for the mean value is given in parentheses

As can be seen in Table 3, the level of melatonin in venous blood taken from women with diagnosed PE was significantly lower ($P=0.029$) compared to healthy women. Thus, we can conclude that in the case of PE, the level of melatonin in the mother's venous blood decreases during pregnancy.

The levels of PIGF in venous blood taken from the patients of the studied groups are represented in Table 4.

It's been established that the concentration of PIGF in venous blood taken from women with diagnosed preeclampsia was more than 5 times lower than in women who had uncomplicated pregnancies, $p<0.0001$.

The next step was to determine the consequent pathogenic chain, in particular proinflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10, as the literature on this issue is different and contradictory in its results. A recent study suggests that endothelial cells in PE produce significantly more IL-6 and its receptor gp130 in soluble form, which is a signal of inflammatory changes in the endothelium [32], but much less IL-10. For example, a study of a preeclampsia model in rats with reduced uterine perfusion showed that placental ischemia was associated with decreased IL-10 levels and

endothelial cell dysfunction [33]. Some human studies have shown that individual levels of IL-10 did not differ significantly between patients with preeclampsia and normotensive patients [35, 36].

In our study, we found that the concentrations of both proinflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10 were elevated in women with PE compared with women with uncomplicated pregnancies (Table 5). In our opinion, this fact can be explained by the inclusion of women with PE, confirmed proteinuria and hypertension in the study group, as well as the exclusion of patients with fetal restriction and fetal distress; thus, IL-10 clearly plays a protective role for the fetus in PE.

The data in Table 5 show a clear difference in cytokine concentrations between the two groups. In the group with PE, we found an increase in the concentration of both IL-6 and IL-10 compared to patients with uncomplicated pregnancies.

To build a prognostic model using the ROC curve, which will be used to predict the selected qualitative indicators in pregnant women with preeclampsia, we analyzed the quantitative variables we monitored.

The results of building ROC curves and the predictive models developed on their basis are shown in Figure 1.

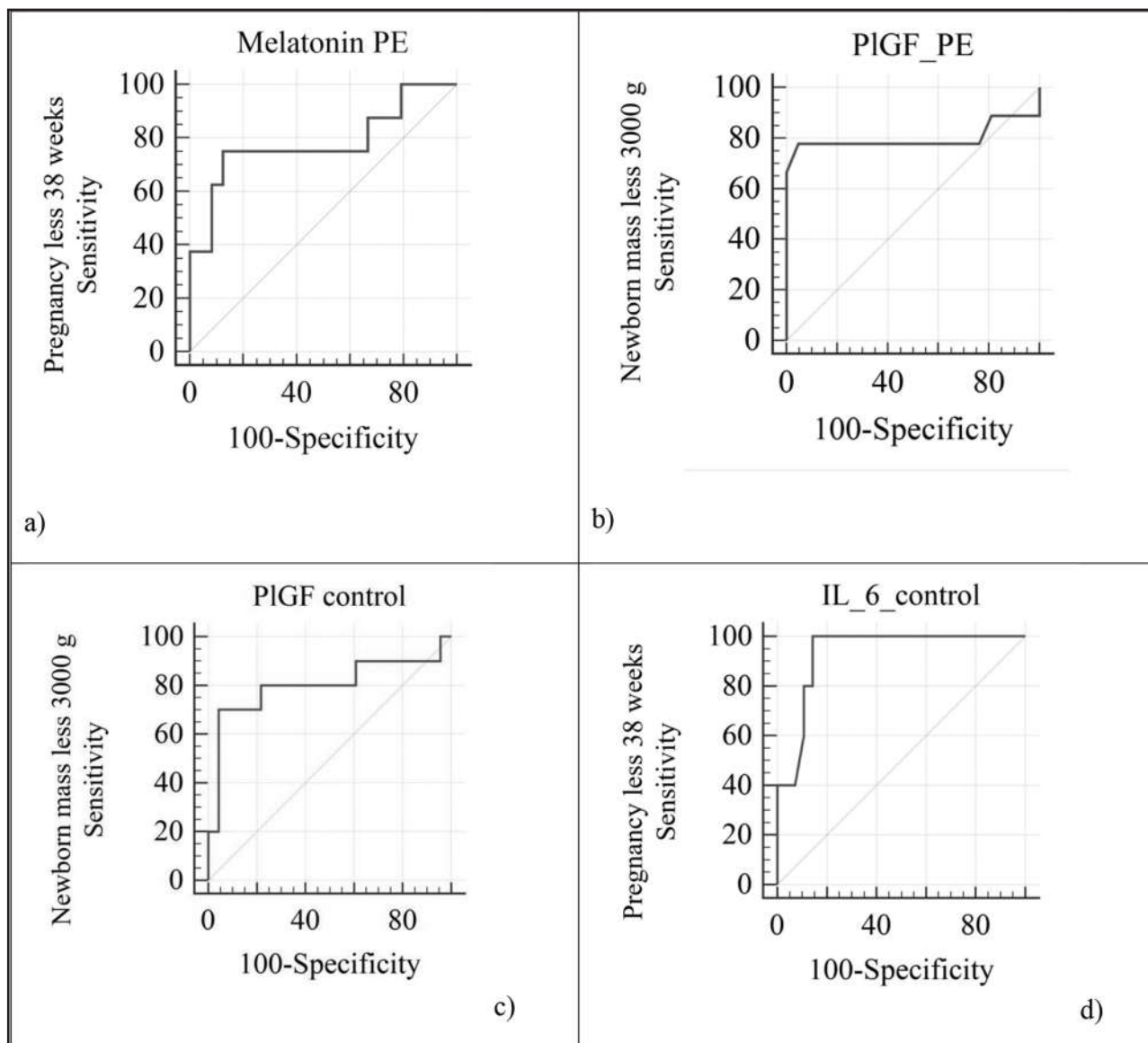


Figure 1: ROC curves for assessing the predictive ability of the monitored indicators:
a) melatonin to predict delivery before 38 weeks (women with preeclampsia),
b) placental growth factor for predicting newborn weight up to 3000 g (women with preeclampsia),
c) placental growth factor for predicting newborn weight up to 3000 g (women in the control group),
d) IL-6 for predicting delivery up to 38 weeks (women in the control group).

Let's take a closer look at the findings.

Thus, we were able to build prognostic ROC curves for predicting the following events during pregnancy complicated by preeclampsia: delivery before 38 weeks by melatonin concentration (Figure 1a), and birth of a child weighing up to 3000 g by placental growth factor concentration (Figure 1b).

First of all, let's pay attention to the prognostic model "Melatonin - delivery before 38 weeks" (Figure 1a). Indications for delivery before 38 weeks of gestation in women with preeclampsia: signs of severe preeclampsia (blood pressure 160/110 mmHg and above and/or proteinuria 3 g per day or more).

Parameters of our prognostic model for women with preeclampsia "Melatonin – delivery before 38 weeks":

- is the area under the AUC curve: 0.781,
- is the standard deviation: 0.118,
- reliability criterion: $p = 0.0173$,
- associated threshold criterion: ≤ 6.71 pg/ml,

- sensitivity: 75.00%,
- specificity: 87.50%.

The prognostic model was developed for the following tasks and conditions: predicting the onset of severe preeclampsia during pregnancy if the level of melatonin measured in fasting venous blood at 8 am in pregnancy complicated by preeclampsia is ≤ 6.71 pg/ml.

Regarding the prediction of births below 3000 g in women whose pregnancy was complicated by preeclampsia: we were able to reveal the prognostic value of the studied levels of placental growth factor (PIGF) for predicting the birth of a child with such a birth weight (Figure 1b).

The prognostic model for women with preeclampsia "PIGF - birth weight less than 3000 g" has the following parameters:

- is the area under the AUC curve: 0.799,
- is the standard deviation: 0.132,
- reliability criterion: $p = 0.0239$,

- associated threshold criterion: ≤ 12.88 pg/ml,
- sensitivity: 77.78%,
- specificity: 95.24%.

The prognostic model was developed for the following tasks and conditions: predicting the birth of a child with a birth weight below 3000 g, if the level of placental growth factor PIGF measured in fasting venous blood at 9 am in pregnancy complicated by preeclampsia is ≤ 12.88 pg/ml.

For women with uncomplicated pregnancies (control group), we were able to build prognostic ROC curves to predict the following events: the birth of a child weighing up to 3000 g - by the concentration of placental growth factor PIGF (Figure 1b) and delivery before 38 weeks - by the concentration of IL-6 (Figure 1d).

Parameters of the prognostic model for women with uncomplicated pregnancy "PIGF - birth weight less than 3000 g":

- is the area under the AUC curve: 0.800,
- is the standard deviation: 0.107,
- reliability criterion: $p = 0.0051$,
- associated threshold criterion: ≤ 66.6 pg/ml,
- sensitivity: 70.00%,
- specificity: 95.65%.

The prognostic model was developed for the following tasks and conditions: predicting the birth of a child with a birth weight below 3000 g if the level of placental growth factor PIGF measured in fasting venous blood at 8 am in an uncomplicated pregnancy is ≤ 66.6 pg/ml.

The parameters of the prognostic model for women with uncomplicated pregnancy "IL-6 - delivery before 38 weeks" are as follows:

- is the area under the AUC curve: 0.932,
- is the standard deviation: 0.448,
- reliability criterion: $p < 0.0001$,
- associated threshold criterion: > 294.69 pg/ml,
- sensitivity: 100.00%,
- specificity: 85.71%.

The prognostic model was developed for the following tasks and conditions: prediction of labor at up to 38 weeks' gestation if the level of the pro-inflammatory cytokine IL-6 measured in fasting venous blood at 8 am in uncomplicated pregnancy is > 294.69 pg/ml.

We explain the data we obtained in developing our prognostic models as follows. As demonstrated throughout our study, melatonin is a hormone that has a protective effect on the mother and fetus and on the placental tissue. The progression of preeclampsia to its severe form is a manifestation of maladaptation on the part of the placental tissue. Therefore, melatonin, if present in the blood of a pregnant woman in a concentration higher than the thresholds we have established (6.71 pg/ml), reduces the chances of clinical manifestations of severe preeclampsia with a high degree of reliability ($p=0.00173$). However, this prognostic model has its drawbacks. Firstly, these are the strict conditions (described above) that must be met when predicting the likelihood of severe preeclampsia based on the level of melatonin in the venous blood of a pregnant woman. Secondly, the model involves invasive medical intervention - venipuncture and blood sampling by a medical professional. In our opinion, the direction of predicting future adverse obstetric events based on changes in salivary

melatonin concentrations is promising. Such a study is non-invasive, economically more feasible, can be performed on an outpatient basis, and the patient can donate biological material for it herself. This may be the focus of further research.

To develop prognostic models to calculate the probability of having a child with a birth weight below 3000 g in both groups, the indicator PIGF (placental growth factor) was used.

Placental vascular growth factor is an angiogenic protein whose expression is most pronounced during pregnancy. Its concentration correlates with placental function well. Placental growth factor (PIGF) belongs to the vascular endothelial growth factor (VEGF) family of proteins. It is known that PIGF exerts its angiogenic effects through both direct and indirect mechanisms, causing receptor dimerization and phosphorylation. PIGF directly activates endothelial cells, macrophages, and hematopoietic progenitor cells by binding to a membrane receptor known as fms-like-tyrosin-kinase-1 (Flt-1), and in doing so, not only triggers angiogenesis itself, but also increases the cell's sensitivity to the vascular endothelial growth factor VEGF. PIGF acts indirectly by displacing vascular endothelial growth factor from receptors, while the soluble form of the mentioned receptor, soluble fms-like-tyrosin-kinase-1 (sFlt-1), which is actively expressed by the placenta in preeclampsia has antiangiogenic potential because it binds to PIGF and VEGF in the blood, reduces their bioavailability, and thus interaction with membrane proangiogenic receptors [35]. Thus, PIGF has a proangiogenic effect in the maternal-fetal complex; it is widely known as a predictor and diagnostic marker of preeclampsia [36]. At the same time, this molecule attracts the attention of many researchers in placental insufficiency or fetal distress. For example, Larissa N. Bligh, Ristan M. Greer, Sailesh Kumar (2016) found that reduced PIGF levels were associated with lower Apgar scores, abnormal fetal heart rate changes in labor, and pH changes in the umbilical cord arteries, which are characteristic of fetal hypoxia [37]. In our study, PIGF had a prognostic value for the birth of children with a birth weight below 3000 g at a threshold value of ≤ 12.88 pg/ml ($p = 0.0239$). We believe that this is due to the delivery of patients with signs of severe preeclampsia, as well as manifestations of placental dysfunction accompanying the development of preeclampsia. However, the prognostic value of PIGF for this qualitative parameter was also observed in the group of women with uncomplicated pregnancy at a threshold value of ≤ 66.6 pg/ml ($p = 0.0051$). Also in our study, we noted the prognostic value of proinflammatory interleukin IL-6 for predicting the delivery of women with uncomplicated pregnancy at a time earlier than 38 weeks of gestation (associated threshold criterion > 294.69 pg/ml, $p < 0.0001$), which, in our opinion, is associated with a subclinical inflammatory response in the placental tissue, which, along with other factors, causes spontaneous onset of labor.

Conclusion. Concentrations of melatonin and of placental growth factor in venous blood in women whose pregnancy was complicated by preeclampsia in the third trimester of pregnancy are significantly lower compared to uncomplicated pregnancies. On

the contrary, the levels of proinflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10 are significantly increased in the group of patients with diagnosed preeclampsia compared to normal pregnancies. We assume that placental dysfunction, in particular, leads to impaired synthesis of the antioxidant melatonin, which causes disorders in the tissues of the mother, placenta and fetus and, as a result, provokes clinical manifestations of preeclampsia. The condition of the placenta also worsens the subclinical inflammatory process, as evidenced by an increase in IL-6 levels in patients with diagnosed preeclampsia; an increase in IL-10 in the study group, in our opinion, is a kind of compensatory reaction that prevents preterm birth. In women with pregnancies complicated by preeclampsia, melatonin is a prognostic criterion for delivery before 38 weeks of gestation, and this delivery is mainly

associated with the progression of preeclampsia to severe preeclampsia. In the group of patients with uncomplicated pregnancy, proinflammatory interleukin-6 is predictive of spontaneous onset of labor before 38 weeks of gestation. Placental growth factor PlGF was a predictor of the birth of children with a body weight of less than 3000 g in both study groups.

Prospects for further research. In the future, it is planned to continue to elucidate the role of melatonin in preeclampsia combined with extragenital pathology.

Conflict of interest: none

Sources of funding: self-financing

Reference:

1. Sapède D, Cau E. The pineal gland from development to function. *Curr Top Dev Biol.* 2013;106:171-215. doi: 10.1016/B978-0-12-416021-7.00005-5
2. Patel S, Rahmani B, Gandhi J, Seyam O, Joshi G, Reid I, et al. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. *Int J Neurosci.* 2020;130(5):464-75. doi: 10.1080/00207454.2019.1692838
3. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules* [Internet]. 2018[cited 2023 May 12];23(2):301. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/2/301> doi: 10.3390/molecules23020301
4. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules.* 2015;20(10):18886-906. doi: 10.3390/molecules201018886
5. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253-78. doi: 10.1111/jpi.12360
6. Chowdhury I, Sengupta A, Maitra SK. Melatonin: fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. *Indian J Biochem Biophys.* 2008;45(5):289-304.
7. Hardeland R, Tan DX, Reiter RJ. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. *J Pineal Res.* 2009;47(2):109-26. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00701.x
8. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):343-80. doi: 10.1124/pr.110.002832
9. Richter HG, Hansell JA, Raut S, Giussani DA. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res.* 2009;46(4):357-64. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00671.x
10. Berbets AM, Davydenko IS, Barbe AM, Konkov DH, Albota OM, Yuzko OM. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci.* 2021;28(1):197-206. doi: 10.1007/s43032-020-00285-5
11. Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 May 12];10(3):376. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/3/376> doi: 10.3390/antiox10030376
12. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015[cited 2023 May 12];55(5):e1-29. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajo.12399> doi: 10.1111/ajo.12399
13. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens.* 2019;15:64-71. doi: 10.1016/j.preghy.2018.11.003
14. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):33-46. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004
15. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2015[cited 2023 May 12];20:219. Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/219/full/> doi: 10.11604/pamj.2015.20.219.5317
16. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2019[cited 2023 May 12];33(4):e22834. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcla.22834> doi: 10.1002/jcla.22834
17. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):F1315-26. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020
18. Marsiglia L, D'Angelo G, Manti S, Reiter RJ, Gitto E. Potential Utility of Melatonin in Preeclampsia, Intrauterine Fetal Growth Retardation, and Perinatal Asphyxia. *Reprod Sci.* 2016;23(8):970-7. doi: 10.1177/1933719115612132
19. Olcese J, Beesley S. Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil Steril.* 2014;102(2):329-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.020
20. Dou Y, Lin B, Cheng H, Wang C, Zhao M, Zhang J, et al. The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(2):65-72. doi: 10.1080/10641955.2019
21. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642-9. doi: 10.1038/nm1429
22. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, et al. Sequential changes in

- antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50(1):137-42. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087700
23. Lu F, Longo M, Tamayo E, Maner W, Al-Hendy A, Anderson GD, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007[cited 2023 May 12];196(4):396.e1-7. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(06\)02466-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(06)02466-5/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2006
24. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI117189
25. Hobson SR, Acharya R, Lim R, Chan ST, Mockler J, Wallace EM. Role of activin A in the pathogenesis of endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(2):130-3. doi: 10.1016/j.preghy.2016.03.001
26. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res*. 2001;30(1):29-33. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x
27. Lanoix D, Guérin P, Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy. *J Pineal Res*. 2012;53(4):417-25. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01012.x
28. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2019[cited 2023 May 12];33(4):e22834. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcla.22834> doi: 10.1002/jcla.22834
29. Liu X, Gong Y, Xiong K, Ye Y, Xiong Y, Zhuang Z, et al. Melatonin mediates protective effects on inflammatory response induced by interleukin-1 beta in human mesenchymal stem cells. *J Pineal Res*. 2013;55(1):14-25. doi: 10.1111/jpi.12045
30. Chen SJ, Huang SH, Chen JW, Wang KC, Yang YR, Liu PF, et al. Melatonin enhances interleukin-10 expression and suppresses chemotaxis to inhibit inflammation in situ and reduce the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunopharmacol*. 2016;31:169-77. doi: 10.1016/j.intimp.2015.12.020
31. Berbets AM, Barbe AM, Andriets OA, Andriets AV, Yuzko OM. Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. *J Med Life*. 2020;13(4):548-53. doi: 10.25122/jml-2020-0128
32. El Farargy MS, Soliman NA. A randomized controlled trial on the use of magnesium sulfate and melatonin in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(4):379-84. doi: 10.3233/NPM-181830
33. Kamarudin AN, Cox T, Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods and applications. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2017[cited 2023 May 12];17(1):53. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12874-017-0332-6.pdf> doi: 10.1186/s12874-017-0332-6
34. Hayes Ryan D, McCarthy FP, O'Donoghue K, Kenny LC. Placental growth factor: A review of literature and future applications. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:260-4. doi: 10.1016/j.preghy.2018.03.003
35. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802
36. Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Miele MT, Limana F, et al. PlGF Immunological Impact during Pregnancy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2023 May 12];21(22):8714. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8714> doi: 10.3390/ijms21228714
37. Bligh LN, Greer RM, Kumar S. The relationship between maternal placental growth factor levels and intrapartum fetal compromise. *Placenta*. 2016;48:63-7. doi: 10.1016/j.placenta.2016.10.007

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА КІЛЬКІСТЬ ЦИТОКІНІВ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець

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

Резюме

Вступ. У літературі є повідомлення про зниження рівня мелатоніну при преєкламписі, коли ступінь зниження корелює з тяжкістю процесу, а також про зниження експресії рецепторів мелатоніну в плацентарній тканині у випадку затримки розвитку плода.

Щодо змін у цитокиновому профілі при преєкламписі: є дані про те, що рівні прозапальних цитокінів, а саме TNF- α та IL-6, підвищуються при преєкламписі, тоді як концентрації протизапальних цитокінів, а саме IL-4 та IL-10, зменшуються. Мелатонін, навпаки, знижує секрецію прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α , і збільшує продукцію протизапальних цитокінів, а саме IL-10. Тому нормалізація рівня мелатоніну може бути перспективним напрямком у лікуванні преєкламписі вагітних.

Мета дослідження. Оцінити патогенетичні механізми ускладнень, що виникають при зниженні мелатоніну, зокрема, з'ясувати зміни мелатоніну, IL-6 та IL-10, визначити кореляцію між ними.

Матеріал і методи дослідження.

У дослідженні, яке проводили у відділенні патології вагітності Чернівецького обласного перинатального центру, брали участь 32 жінки, вагітність яких ускладнилася преєкламписею. Контрольну групу склали 33 жінки з неускладненим перебігом вагітності, які спостерігалися у відділенні жіночої консультації Чернівецького обласного перинатального центру.

Формуляр інформованої згоди пацієнта та карта обстеження пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (БДМУ) МОЗ України (м. Чернівці). При виконанні роботи керувалися загальними положеннями Гельсінської декларації "Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із залученням людини" (1964), Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС, ICH GCP, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р.

Статистичні дані розраховували за допомогою програмного забезпечення MedCalc, розробленого компанією

“MedCalc Software” (Остенде, Бельгія). Результати оцінювали за допомогою U-тесту Манна-Уїтні для малих груп. Значення $P < 0,05$ вважалося достовірним. Кореляційні та регресійні статистичні оцінки також проводили за допомогою згаданого програмного забезпечення.

НДР «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології». Державний реєстраційний номер: 0121U110020. Термін виконання: 01.2021-12.2025 рр.

Результати дослідження. Рівень мелатоніну у венозній крові, взятій у жінок з діагностованою преєклампсією, був достовірно нижчим ($p=0,029$), порівняно зі здоровими жінками. У нашому дослідженні ми встановили, що концентрації як прозапального IL-6, так і протизапального IL-10, були підвищені у жінок з преєклампсією порівняно з жінками з неускладненою вагітністю. Нами було проведено прогностичну оцінку впливу вивчених нами біохімічних показників на результати вагітностей обстежених пацієнток. Мелатонін, якщо він присутній в крові вагітної жінки в концентрації, вищій за встановлені нами порогові значення ($6,71 \text{ pg/ml}$), з високим ступенем достовірності ($p=0,00173$) знижує шанси на появу клінічних проявів тяжкої преєклампсії. Ми припускаємо, що плацентарна дисфункція, зокрема, призводить до порушення синтезу антиоксиданту мелатоніну, що спричиняє порушення в тканинах матері, плаценти та плоду та, як наслідок, провокує клінічні прояви преєклампсії. Стан плаценти також погіршує субклінічний запальний процес, про що свідчить підвищення рівня IL-6 у вихорих з діагностованою преєклампсією; підвищення IL-10 в досліджуваній групі, на нашу думку, є своєрідною компенсаторною реакцією, яка запобігає передчасним пологам. У жінок з вагітністю, що ускладнилася преєклампсією, мелатонін є прогностичним критерієм розродження до 38 тижнів гестації, причому це розродження переважно пов'язане з прогресуванням преєклампсії до тяжкої. В групі пацієнток з неускладненим перебігом вагітності прогностичне значення щодо спонтанного початку пологової діяльності в терміні до 38 тижнів має прозапальний інтерлейкін-6. Плацентарний фактор росту PlGF виступив предиктором народження дітей з масою тіла менше 3000 г в обох обстежених групах

Висновки. Концентрації мелатоніну у венозній крові у жінок, вагітність яких ускладнилася преєклампсією у III триместрі вагітності, достовірно нижчі порівняно з неускладненою вагітністю. Навпаки, рівні прозапального IL-6 та протизапального IL-10 достовірно підвищені в групі пацієнток з діагностованою преєклампсією порівняно з нормальною вагітністю.

Ключові слова: мелатонін; цитокіни; преєклампсія.

Contact Information:

Ruslan Savka – Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: savcaruslan@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0049-5205>

Andriy Berbets – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9027-5256>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-6526-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204095952>

Svitlana Pryimak – Candidate of Medicine, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: pryimak.s@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9086-5128>

Oleksandr Yuzko – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: yuzko.oleksandr@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1270-9095>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-8126-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=42962929800>

Dmytro Berbets – student of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: berbets.dmytro.mf1@bsmu.edu.ua

Контактна інформація:

Савка Руслан Флорович – аспірант кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: savcaruslan@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0049-5205>

Бербець Андрій Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: berbec.andrij@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9027-5256>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-6526-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204095952>

Приймак Світлана Григорівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: pryimak.s@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9086-5128>

Юзько Олександр Михайлович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: yuzko.oleksandr@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1270-9095>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-8126-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=42962929800>

Бербець Дмитро Андрійович – студент Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: berbets.dmytro.mf1@bsmu.edu.ua



Received for editorial office on 12/02/2023
Signed for printing on 25/05/2023

UDC 611.714/.716.068.013
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.15

PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF THE HUMAN FACIAL REGION OF SKULL

**O.V. Tsyhykalo, I.S. Popova,
R.R. Dmytrenko, N.B. Kuzniak,
V.A. Honcharenko**

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsy, Ukraine)

Summary.

Introduction. Elucidation of the peculiarities of the morphogenesis of the structures of the human maxillofacial region does not lose its relevance among scientists-anatomists, embryologists, maxillofacial and pediatric surgeons, which is explained by a rather large congenital pathology of the structures of the human face, which rank third among all congenital malformations (CMF). Morphological studies of the sources of rudiments and the chronological sequence of the appearance of the bones of the facial part of the human head, clarifying the critical periods of their development will contribute development of new and improvement of existing methods of early diagnosis and effective surgical correction of CMF of the face.

The aim of the study. The aim of this paper was to clarify the sources, to find out the chronological sequence of the appearance of rudiments and the peculiarities of the morphogenesis of the bones of the facial part of the human skull.

Material and methods. Specimens of 20 embryos and 25 human pre-fetuses aged from 4 to 12 weeks of intrauterine development (IUD) (4.0-80.0 mm parietal-coccygeal length (PCL)) were studied. A complex of classical and modern methods of morphological research is applied: making and studying a series of consecutive histological sections, microscopy, morphometry, three-dimensional reconstruction.

The investigations were performed keeping to the major regulations of the Resolution of the First National Congress on Bioethics «General Ethic Principles of Experiments on Animals» (2001), ICH GCP (1996), the European Union Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (18.03.1986), the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), EU Directives №609 (24.11.1986), the Orders of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23.09.2009, №944 dated 14.12.2009, № 616 dated 03.08.2012.

The work is carried out within the framework of the initiative research work of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Institution of higher education "Bukovinian State Medical University" "Structural and functional peculiarities of tissues and organs in ontogenesis, regularities of variant, constitutional, sex-, age-related and comparative human morphology". State registration number: 0121U110121. Terms of execution: 01.2021-12.2025.

Results. Sources of facial structures – mesenchyme of five facial evaginations (frontal process, paired mandibular and hyoid branchial arches) are determined on specimens of 4-week aged human embryos. At the end of the 4th week of IUD, two processes of the mandibular branchial arch are visible – maxillary and mandibular, and the brain is surrounded by an ectomeningeal capsule, the source of which is mesenchyme of neuroectodermal origin. Its outer layer (ectomeninx) forms the splanchnocranium – the rudiment of the bones of the facial part of the skull, which ossifies in both a membranous and cartilaginous way. In the 5th week of IUD, the process of fusion of the derivatives of facial evaginations begins. In the 6th week of IUD, the mandibular processes of the I branchial arch merge along the midline, forming the rudiment of the mandible. At the 7th week of IUD, the ectomeningeal capsule differentiates into a cartilaginous structure, which at the 8th week of IUD becomes continuous around the brain and gives the sources of the bones of the base of the skull and the cartilaginous nasal capsule. The nasal capsule is the source of development of the ethmoid bone, nasal septum, and lower concha. At the 7th week of IUD the maxillary, medial, and lateral nasal processes connect with each other, which leads to the completion of the morphogenesis of the maxilla. In the 8th week of IUD, the center of ossification is first detected in the suprabrow region of the frontal bone rudiment. In the 9th week of IUD, active processes of osteogenesis occur in the mandible, as a result of which its base is formed, while the coronal and condylar processes are ossified by cartilaginous osteogenesis from secondary centers that appear after the 10th week of IUD. Each nasal bone ossifies from one cartilaginous center at the beginning of the 9th week of IUD, and the lacrimal bones ossify from one membranous center during the 12th week of IUD.

Conclusions.

1. Disruption in the processes of proliferation, fusion and transformation of the branchial apparatus at the 5-6th weeks of intrauterine development leads to the appearance of severe defects, in particular, cleft upper lip, alveolar process and palate.

2. The condensed mesenchyme of the front part of the ectomeningeal capsule (in front of the pituitary gland) has a neuroectodorsal origin, and its outer layer (ectomeninx) forms the splanchnocranium – the source of the bones of the facial part of the skull (frontal, lacrimal, zygomatic, nasal bones, vomer, maxilla and mandible), and ossifies in both a membranous and cartilaginous way.

3. The frontal, lacrimal, nasal bones, vomer, as well as the premaxillary part of the maxilla (incisive bone) originate from the mesenchyme of the mandibular branchial arch. The maxilla and the zygomatic bone originate from the mesenchyme of the maxillary process, while the mandible and the tympanic part of the temporal bone originate from the mesenchyme of the mandibular process of the 1st branchial arch.

4. Time intervals during which active proliferative changes and differentiation of embryos occur (7 and 10 weeks of human prenatal development) can be classified as critical periods of development of bone rudiments of the human skull with the possible appearance of congenital malformations.

Key words: Embryonic Development; Facial Part of the Skull; Membranous and Cartilaginous Osteogenesis; Human.

Introduction

Elucidation of the features of the morphogenesis of the structures of the human maxillofacial area does not lose its relevance among anatomists, embryologists, maxillofacial and pediatric surgeons. The high interest in this topic is explained by the rather large congenital pathology of the structures of the human face, which rank third among all congenital malformations (CMF). Of these, 70% are congenital cleft upper lip and palate, and 30% are various forms of craniosynostosis and craniofacial dysostosis [1-6]. The number of children with CMF of the face and jaws tends to increase [6, 7]. In particular, CMF in the form of clefts of the upper lip and palate occur in approximately 10% of all human congenital pathology [9, 10]. The highest risk of mortality is in children with complex CMF affecting several organ systems [11]. Some of the syndromes may require lifelong treatment of patients in adulthood, which impairs the quality of life. Congenital deformity of the mandible, which may be a consequence of Robin's syndrome, improper development of the first branchial arch, or Treacher-Collins syndrome [9], requires performing straight, curved, or linear osteotomies. Ankylosis in the region of the temporomandibular joint is a potential etiological factor of impaired growth of the mandible and subsequent facial asymmetry in children [8]. Children with postnatally diagnosed severe hypoplasia of the maxilla or mandible are treated with an autograft of the iliac bone or a rib-cartilage fragment accompanied by distraction osteogenesis [12]. Congenital hypoplasia of the mandible most often occurs as a result of underdevelopment of the branchial apparatus, which occurs unilaterally or bilaterally [13]. Congenital intranasal encephaloceles are CMF bones of the skull, associated with complex genetic syndromes or associated dysmorphisms, which today are treated using the transnasal endoscopic method [14, 15]. It is well known that despite the dominance of genetic factors, the occurrence and development of defects are quite sensitive to the influence of modifying harmful environmental factors [15, 16]. Particularly severe cosmetological and socially adaptive consequences can occur with CMF of the bones of the facial part of the skull (maxilla, mandible, lacrimal, nasal, palatine, zygomatic bones, vomer and lower nasal conchae). Morphological studies of the sources of the rudiments and the chronological sequence of the appearance of the bones of the facial part of the human head, clarifying the critical periods of their development will contribute development of new and improvement of existing methods of early diagnosis and effective surgical correction of face CMF [18].

The aim of the study. The aim of this paper was to clarify the sources, to find out the chronological sequence of the appearance of rudiments and the peculiarities of the morphogenesis of the bones of the facial part of the human skull.

Material and methods

The work is carried out within the framework of the initiative research work of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Institution of higher education "Bukovinian State Medical University" "Structural and functional peculiarities of tissues and organs in ontogenesis, regularities of variant, constitutional, sex-, age-related and comparative human morphology". State registration number: 0121U110121. Terms of execution: 01.2021-12.2025.

Specimens of 20 embryos and 25 human pre-fetuses aged from 4 to 12 weeks of intrauterine development (IUD) (4.0-80.0 mm parietal-coccygeal length (PCL)) from the archival funds of the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Bukovinian State Medical University were studied. The periods of IUD are systematized by parietal-coccygeal length according to the classification of B.P. Khvatov and Yu.N. Shapovalov (1969). A complex of classical and modern methods of morphological research is applied: making and studying a series of consecutive histological sections, microscopy, morphometry, three-dimensional reconstruction.

The investigations were performed keeping to the major regulations of the Resolution of the First National Congress on Bioethics «General Ethic Principles of Experiments on Animals» (2001), ICH GCP (1996), the European Union Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (18.03.1986), the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), EU Directives №609 (24.11.1986), the Orders of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23.09.2009, №944 dated 14.12.2009, № 616 dated 03.08.2012.

Results and their discussion

Based on our material, it was found that the bones of the facial part of the skull arise from the mesenchyme of five facial protrusions, which are clearly visible on three-dimensional computer reconstructions of 4-week-old human embryos. The sources of development of facial structures are the frontal process, paired mandibular and hyoid branchial arches. At the end of the 4th week of IUD, two processes of the mandibular branchial arch are visible – maxillary and mandibular (Fig. 1). All these mesenchymal evaginations surround the stomodeum – the primary oral cavity, which is caudally separated from the primary intestine by the oropharyngeal membrane. The frontal process and branchial arches are covered with ectoderm and contain inside mesenchyme, which is the source of the development of bone, cartilaginous and vascular structures of the facial part of the head.

During this period of IUD, the mesenchyme,

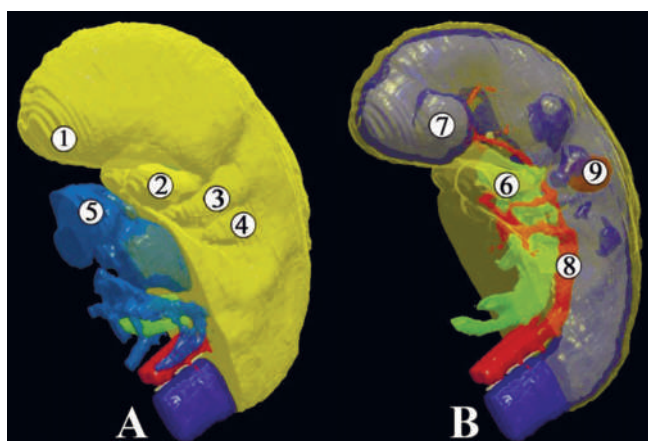


Fig. 1. Three-dimensional computer reconstruction model of the upper half of a human embryo (4.5 mm PCL, 4th week of IUD). Left side projection. A – external contours, B – internal structures. Magnification x12:

1 – frontal process; 2 – maxillary process of the 1st branchial arch; 3 – mandibular process of the 1st branchial arch; 4 – hyoid branchial arch; 5 – heart; 6 – foregut; 7 – cardinal veins; 8 – left dorsal aorta.

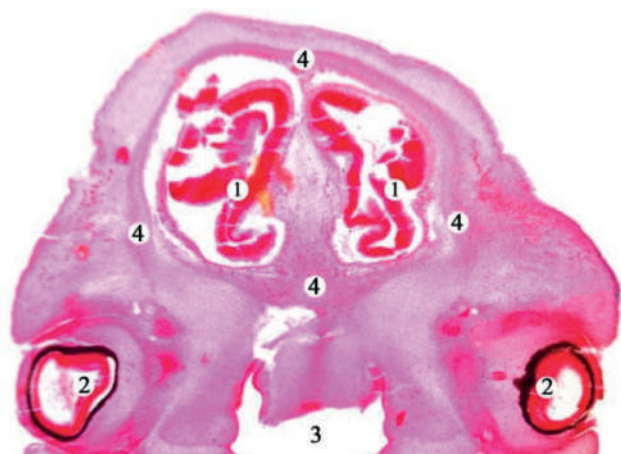


Fig. 2. Frontal section of the head of a 4-week-age human embryo (5.0 mm PCL). Staining with hematoxylin and eosin. Photo of the microspecimen. Magnification x50:

1 – brain; 2 – rudiments of eyeballs; 3 – rudiment of the nasal cavity; 4 – mesenchymal capsule (ectomeninx).

which originates from the neural crest and occipital sclerotomes, surrounds the brain and forms a capsule (Fig. 2). The condensed mesenchyme of the front part of the ectomeningeal capsule (in front of the pituitary gland rudiment) has a neuroectodorsal origin, and its outer layer (ectomeninx) forms the splanchnocranium – the source of the bones of the facial part of the skull (frontal, lacrimal, zygomatic, nasal bones, vomer, maxilla and mandible), and ossifies in both a membranous and cartilaginous way.

In the 5th week of IUD, together with the formation of optic and nasal placodes, the process of fusion of facial protrusions derivates (frontal process, medial and lateral nasal processes of the maxillary process and mandibular process of the 1st branchial arch, and hyoid branchial arch) begins, resulting in nasal pits

and primary nasal cavity.

In the 6th week of IUD, the mandibular processes of the 1st branchial arch merge along the midline, forming the rudiment of the mandible. Disruption of the processes of proliferation, fusion and transformation of the branchial apparatus at the 5-6th week of IUD leads to the appearance of severe CMF, in particular, cleft lip.

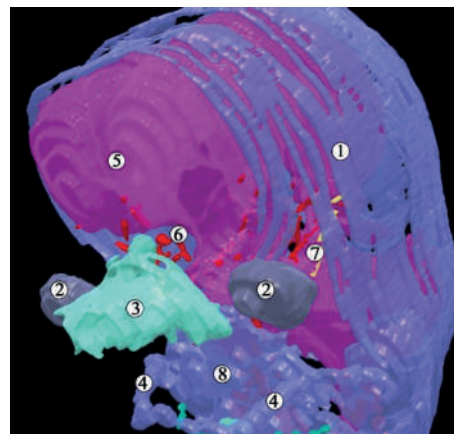


Fig. 2. Frontal section of the head of a 4-week-age human embryo (5.0 mm PCL). Staining with hematoxylin and eosin. Photo of the microspecimen. Magnification x50:

1 – brain; 2 – rudiments of eyeballs; 3 – rudiment of the nasal cavity; 4 – mesenchymal capsule (ectomeninx).

At the 7th week of IUD, the differentiation of mesenchymocytes of the ectomeningeal capsule into chondroblasts begins, and at the 8th week of IUD, the cartilaginous rudiment of the skull becomes a continuous structure from which the base of the skull and the cartilaginous nasal capsule (ectoethmoid) develops (Fig. 3). The nasal capsule is the source of development of the ethmoid bone, nasal septum, and lower concha.

The mandible is formed by both membranous and cartilaginous osteogenesis using the Meckel's cartilage model (Fig. 4). The body of the mandible ossifies in a membranous way during the 6-7th week of IUD from independent centers of ossification (mental bones) in the region of future symphysis of the mandible.

In 7-week-age human fetuses 19.0-20.0 mm PCL the maxillary, medial, and lateral nasal processes, connect with each other, which leads to the completion of the morphogenesis of the maxilla. At this stage of IUD, osteogenic islands are rarely observed (compared to the mandible), and cartilaginous rudiments are completely absent.

On the 8th week of IUD, the center of ossification is first detected in the suprabrow area of the frontal bone, slightly above its supraorbital edge. Both segments of the rudiment of the frontal bone are separated by the interfrontal fossa. The frontal, lacrimal, nasal bones, vomer, as well as the premaxillary part (incisive bone) of the maxilla originate from the mesenchyme of the mandibular branchial arch. The maxilla and the zygomatic bone originate from the mesenchyme of the maxillary process, while the mandible and the tympanic part

of the temporal bone originate from the mesenchyme of the mandibular process of the 1st branchial arch.

In the 9th week of IUD, active processes of osteogenesis occur in the mandible, as a result of which its base is formed, while the coronal and the condylar processes are ossified by cartilaginous osteogenesis from secondary centers that appear after the 10th week of IUD. Bony trabeculae in the

mandible, which are located on both ventro-lateral surfaces of Meckel's cartilage, converge with each other in the distal direction. Appositional growth of bone tissue of the mandible in the maxillofacial apparatus gradually forms the front part of the head. Therefore, the mandible has the ability to grow in two directions – along the midline and laterally in the area of the condyles.

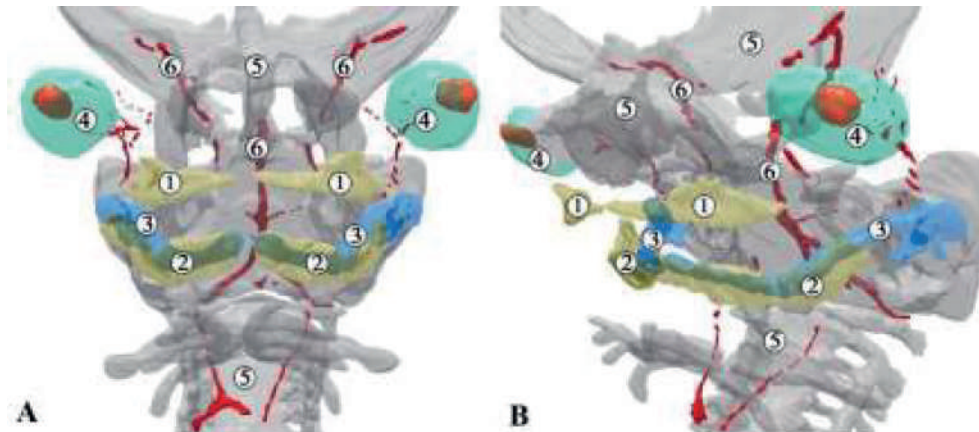


Fig. 4. Three-dimensional computer reconstruction of the upper part of a 7-week-age human fetus 17.0 mm PCL. A – frontal projection, B – left frontolateral projection. Magnification x12:

1 – bone tissue of the maxilla; 2 – bone tissue of the mandible; 3 – Meckel's cartilage; 4 – eyeballs; 5 – rudiments of the scull bones; 6 – blood vessels.

The lower concha ossifies from one cartilaginous islet during the 5th month of IUD in the region of the lateral part of the nasal capsule. Over time, each lower concha separates from the nasal capsule, forming a separate bone. Each nasal bone ossifies from one cartilaginous center at the beginning of the 9th week of IUD, and the lacrimal bones ossify from one membranous center during the 12th week of IUD.

The nasal septum ossifies in a membranous way, starting from above and behind, forming a perpendicular plate of the ethmoid bone. The cartilage of the nasal septum in human fetuses is not ossified. The vomer ossifies in a layer of connective tissue that covers the lower posterior edge of the cartilaginous nasal septum on both sides. On the 8th week of IUD, ossification centers appear on the sides of the midline, and by the 12th week of IUD, these centers are connected under the cartilage, forming a groove for the cartilage of the nasal septum. Fusion of bony plates progresses forward and upward as the intervening cartilage is slowly resorbed.

The maxilla, zygomatic and palatine bones develop through membranous ossification. Each maxilla ossifies from a single center, which appears in the 6th week of IUD slightly above the canine (Fig. 5). Later, ossification spreads to the rest of the maxilla. The zygomatic bone ossifies from a single center that appears in the 8th week of IUD. Ossification of each palatine bone also occurs on the 8th week of IUD from a single center that appears in the mesenchyme in a perpendicular plate, after which ossification spreads to all parts of the bone.

Until the 10th week of IUD, the frontal reorientation of the orbit is still ongoing, the interorbital distance decreases compared to the width of the facial part of

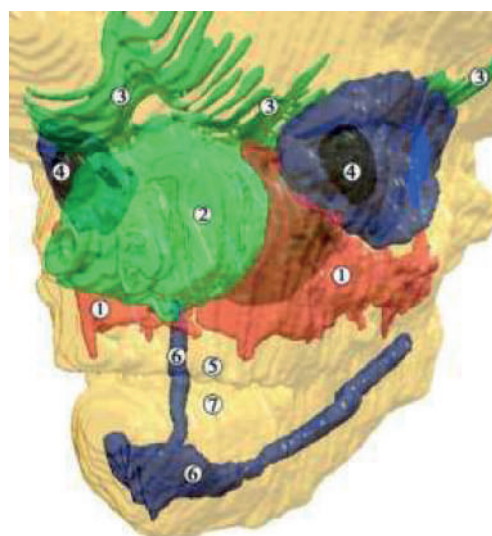


Fig. 5. Three-dimensional computer reconstruction of the 10-week-age human fetus head (48.0 mm PCL). Left anterior-lateral projection. Magnification x10:

1 – maxilla; 2 – nasal capsule; 3 – calvaria bones rudiments; 4 – eyeballs; 5 – soft tissues of the upper lip; 6 – Meckel's cartilage; 7 – soft tissues of the lower lip.

the head. Frontalization of the face contributes to the consolidation of the main facial rudiments, and the face of the fetuses at this stage of IUD acquires an anthropomorphic appearance. In 10-week-age human fetuses (42.0-52.0 mm PCL), the ossification of the orbital plate of the frontal bone begins in its medial part. During this period, foci of ossification also appear in the lacrimal bone and the orbital plate of the large wing of the sphenoid bone (Fig. 6).

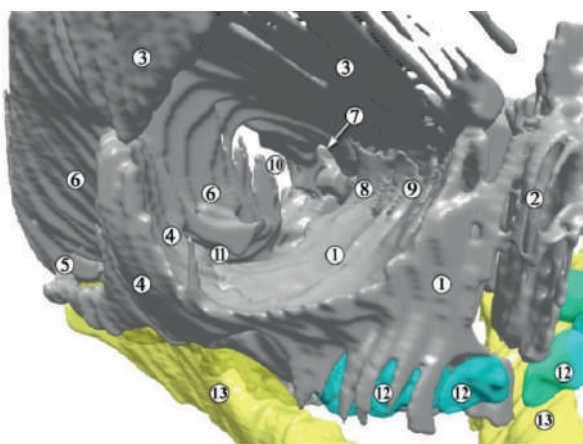


Fig. 6. Three-dimensional computer reconstruction of the right orbit of an 11-week-age human fetus (60.0 mm PCL). Frontal projection. Magnification x25:

1 – maxilla; 2 – nasal bone; 3 – frontal bone; 4 – zygomatic bone; 5 – zygomatic process of the temporal bone; 6 – greater wing of the sphenoid bone; 7 – optic canal; 8 – ethmoidal bone; 9 – lacrimal bone; 10 – superior orbital fissure; 11 – inferior orbital fissure; 12 – teeth rudiments; 13 – mandible.

In human fetuses of the 12th week of IUD, the formation of mandibular processes continues, since they came out of the angles of the mandible in the dorso-cranial direction. The solid base of the branches of the mandible consists of hyaline cartilage, which was gradually replaced by bone tissue.

Obtained data on maxillary processes establishment correlates with study, conducted by the means of ultrasound on prefetuses without congenital malformations as well [17]. Three-dimensional methods for prenatal development investigations (with source information from the sonographic images or histological slides) are considered as the most reliable ones. Our data on stomatodeum and mandible formation differs from other sources, but is still framed within the end of embryological period [19, 20] – it was mentioned in the 5th week of IUD as a period of lower wall of stomodeum formation with mandibular processes fusion. Additionally, the formation of periosteum wasn't detailed included in our studies, but the osteogenetic island formation

terms and wide distribution during prefetal period correlates with other papers [17, 19]. The earliest sources of mandibular and maxillary rudiments as branchial arches correlate with other papers [21, 22], as well as approximate time for Meckel's cartilage formation [7, 10, 15] and orbital fossa mesenchymal origination [20, 23-25].

Conclusions.

1. Disruption of the processes of proliferation, fusion and transformation of the gill apparatus at the 5-6th week of intrauterine development leads to the appearance of severe defects, in particular, non-union of the upper lip, cellular process and palate.

2. The condensed mesenchyme of the front part of the ectomeningeal capsule (in front of the pituitary gland) has a neuroectodorsal origin, and its outer layer (ectomeninx) forms the splanchnocranium - the beginning of the bones of the facial part of the skull (frontal, lacrimal, zygomatic, nasal bones, lamina, upper and mandibles), and ossifies in both a membranous and cartilaginous way.

3. The frontal, lacrimal, nasal bones, vomer, as well as the premaxillary part of the maxilla originate from the mesenchyme of the mandibular branchial arch. The maxilla and the zygomatic bone originate from the mesenchyme of the maxillary process, while the mandible and the tympanic part of the temporal bone originate from the mesenchyme of the mandibular process and the branchial arch.

4. Time intervals during which active proliferative changes and differentiation of embryos occur (7 and 10 weeks of human prenatal development) can be classified as critical periods of development of bone embryos of the human skull with the possible appearance of congenital malformations.

Prospects for further research. We consider it expedient to investigate the regularities of the constitutional morphology of the facial part of the head in the postnatal period of human ontogenesis.

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Sources of funding: self-financing.

References:

1. Choudhary G, Udayasankar U, Saade C, Winegar B, Maroun G, Chokr J. A systematic approach in the diagnosis of paediatric skull lesions: what radiologists need to know. *Pol J Radiol* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 28];84:e92-111. Available from: <https://www.polradiol.com/Journal/-126/pdf-35895-10?filename=A%20systematic%20approach.pdf> doi: 10.5114/pjr.2019.83101
2. Li X, Su L, Wang D, Gui Z, Jiang M, Yang X, et al. Clinical and imaging features of intraosseous arteriovenous malformations in jaws: a 15-year experience of single centre. *Sci Rep* [Internet]. 2020[cited 2023 Apr 28];10(1):12046. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68967-3.pdf> doi: 10.1038/s41598-020-68967-3
3. Mermans JF, Ghasemi SM, Lissenberg-Witte BI, Don Griot JPW. The Reproducibility of the Jaw Index in the Measurement of Healthy Newborns. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020;57(5):574-80. doi: 10.1177/1055665619885726
4. Ryznychuk MA, Lastivka IV, Kryvchanska MI, Luchko EN. Congenital Hydrocephalus in Northern Bukovina: Probability and Risk Factors. *Gazi Medical Journal*. 2019;30(3):241-5.
5. Lanovenko O. Dynamics of frequency and peculiarities of the structure of congenital malformations in South Ukraine (monitoring study). *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2021;7(1):5-11. doi:10.11603/ijmmr.2413-6077.2021.1.12465
6. Kitova TT, Kitov BD, Uchikova EH, Ahmad NT. Maternal age-a risk factor for congenital hydrocephalus. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2020;47(2):257-61 <https://doi.org/10.31083/j.ceog.2020.02.5199>
7. Rynhach NO, Moiseenko RO. Calculation of loss of child mortality in Ukraine as an instrument for estimation of achievements of sustainable development goals in Ukraine. *Wiad Lek*. 2019;72(5);2:1145-9.
8. Lipowicz A, Wolański W, Kawlewska E, Zwolska P, Kulesa-Mrowiecka M, Dowgierd K, et al. Evaluation of Mandibular Growth and Symmetry in Child with Congenital Zygomatic-Coronoid Ankylosis. *Symmetry* [Internet]. 2021[cited 2023 Apr 28];13(9):1634. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-8994/13/9/1634> doi: 10.3390/sym13091634

9. Kambiarova SA. Effect of surgical manipulation in morphometric growth of maxillofacial area at children with congenital lip and palate splits at I and II period of childhood. *Annals of R.S.C.B.* 2021;25(4):1853-8.
10. Kambiarova SA. Statistical Processing Of Morphometric Measurements Of Craniofacial Area Of Children With Congenital Cleft Labia And Palate I And II Of The Childhood Period. *Texas Journal of Multidisciplinary Studies.* 2022;5:218-22.
11. Barbosa MDG, Castelo PM, Ferreira CLP, Haddad DS, Chiari BM, Santana MV, et al. Congenital heart disease in children: Orofacial myofunctional aspects, eating behavior and facial temperature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020[cited 2023 Apr 28];131:109883. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165587620300252?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109883
12. Schultze-Mosgau S. Vascular reconstruction of congenital craniofacial defects. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 28];48(1):24. Available from: [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(19\)30176-6/fulltext](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(19)30176-6/fulltext) doi: 10.1016/j.ijom.2019.03.070
13. Zimmerer RM, Sander AK, Schönfeld A, Lethaus B, Gellrich NC, Neuhaus MT. Congenital Mandibular Hypoplasia: Patient-Specific Total Joint Replacement as a Line Extension in the Treatment of Complex Craniofacial Anomalies. *J Maxillofac Oral Surg.* 2023;22(2):410-8. doi: 10.1007/s12663-022-01780-9
14. Ruggiero J, Zocchi J, Gallo S, Pietrobbon G, De Bernardi F, Bignami M, et al. Congenital Anterior Skull Base Encephaloceles: Long-Term Outcomes After Transnasal Endoscopic Reconstruction. *World Neurosurg* [Internet]. 2020[cited 2023 Apr 28];143:e324-33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875020316491?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.wneu.2020.07.128
15. Xu J, Liu W, Deng X, Yang D, Li B, Chen K. Effects of mandibular distraction osteogenesis on anesthetic implications in children with hemifacial microsomia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022;66(7):823-32. doi: 10.1111/aas.14073
16. Al Kaissi A, Ryabykh S, Nassib N, Bouchoucha S, Benjema L, Rejeb I, et al. Craniofacial Malformations as Fundamental Diagnostic Tools in Syndromic Entities. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2023 Apr 28];12(10):2375. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/10/2375> doi: 10.3390/diagnostics12102375
17. Grill FD, Behr AV, Rau A, Ritschl LM, Roth M, Bauer FX, et al. Prenatal intrauterine maxillary development - An evaluation with three-dimensional ultrasound. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47(7):1077-82. doi: 10.1016/j.jcms.2019.01.029
18. Choudhary G, Udayasankar U, Saade C, Winegar B, Maroun G, Chokr J. A systematic approach in the diagnosis of paediatric skull lesions: what radiologists need to know. *Pol J Radiol* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 28];84:e92-111. Available from: <https://www.polradiol.com/A-systematic-approach-in-the-diagnosis-of-paediatric-skull-lesions-what-radiologists-need-to-know,126,35895,1,1.html> doi: 10.5114/pjr.2019.83101
19. Kabak SL, Zhuravleva NV, Melnichenko YM. Human Mandible Prenatal Morphogenesis. *Journal of Morphological Sciences* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 28];36(02):057-062. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1685456> doi: 10.1055/s-0039-1685456
20. Gruber EA, Dover MS. Craniofacial Syndromes. In: Carachi R, Doss SHE, editors. *Clinical Embryology: An Atlas of Congenital Malformations*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer; 2019. p. 133-42.
21. Gaca PJ, Lewandowicz M, Lipczynska-Lewandowska M, Simon M, Matos PAW, Doulis A, et al. Fetal Development of the Orbit. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022;239(1):27-36. doi: 10.1055/a-1717-1959
22. Sweta P, Thailavathy D, Sweta KD. Growth Mandible And Temporomandibular Joint. *Eur J Mol Clin Med* [Internet]. 2020[cited 2023 Apr 28];7(08):1819-23. Available from: https://ejmcm.com/article_4493_3baedfb3fbab25b43e9ac577f5c12d59.pdf
23. Chaurasia V, Tiwari R, Singh V, Agarwal P, Thanvi G. A Rare Case of Arteriovenous Malformation of Mandible: A case report. *Journal of Mahatma Gandhi University of Medical Sciences & Technology* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 28];4(1):15. Available from: <https://www.jmgumst.com/abstractArticleContentBrowse/JMGUMST/21253/JPJ/fullText> doi: 10.5005/jp-journals-10057-0100
24. Li T, Jia R, Fan X. Classification and treatment of orbital venous malformations: an updated review. *Front Med.* 2019;13(5):547-55. doi: 10.1007/s11684-018-0623-2
25. Lyons C, Lambert S, editors. *Taylor and Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 6th ed. Elsevier; 2022. Chapter 26, Craniofacial abnormalities; 284 p.

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЛИЦЕВОГО ВІДДІЛУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ

О.В. Цигикало, І.С. Попова, Р.Р. Дмитренко, Н.В. Кузьяк, В.А. Гончаренко

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

Резюме

Вступ. З'ясування особливостей морфогенезу структур щелепно-лицевої ділянки людини не втрачає актуальності серед вчених-анатомів, ембріологів, щелепно-лицевих і дитячих хірургів, що пояснюється досить великою уродженою патологією структур лица людини, які посідають третє місце серед всіх уроджених вад розвитку (УВР). Морфологічні дослідження джерел закладки та хронологічної послідовності появи кісток лицевого відділу голови людини, з'ясування критичних періодів їх розвитку сприятиме розробці нових та удосконаленню існуючих методів ранньої діагностики та ефективній хірургічній корекції УВР лица.

Мета дослідження. Уточнити джерела, з'ясувати хронологічну послідовність появи закладок та особливості морфогенезу кісток лицевого відділу черепа людини.

Матеріал і методи дослідження. Досліджено препарати 20 зародків та 25 передплідів людини віком від 4-го до 12-го тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) (4,0-80,0 мм тим'яно-куприкової довжини (ТКД)). Застосовано комплекс класичних та сучасних методів морфологічного дослідження: виготовлення та вивчення серій послідовних гістологічних зрізів, мікроскопія, морфометрія, тривимірне реконструювання.

Дослідження проводилося відповідно до основних положень Резолюції Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001), ICH GCP (1996), Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), а також Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС №609 (1986), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012.

Робота виконується в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології За-

кладу вищої освіти «Буковинський державний медичний університет» на тему «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

Результати. На препаратах 4-тижневих ембріонів людини визначаються джерела лицевих структур – мезенхіма п'яти лицевих виступів (лобовий відросток, парні нижньощелепна та під'язикова зяброві дуги). Наприкінці 4-го тижня ВУР помітні два відростки нижньощелепної зябрової дуги – верхньо- та нижньощелепний, а головний мозок оточений ектоменінгеальною капсулою, джерелом якої є мезенхіма нейроектодермального походження. Її зовнішній шар (ектоменінкс) формує спланхнокраніум – зачаток кісток лицевого відділу черепа, який скостеніває як перетинчастим, так і хрящовим шляхом. На 5-му тижні ВУР починається процес зрощення похідних лицевих виступів. На 6-му тижні ВУР нижньощелепні відростки I зябрової дуги зливаються по серединній лінії, утворюючи зачаток нижньої щелепи. На 7-му тижні ВУР ектоменінгеальна капсула диференціюється у хрящову структуру, яка на 8-му тижні ВУР стає безперервною навколо головного мозку і дає зачатки кісток основа черепа та хрящову носову капсулу. Носова капсула є джерелом розвитку решітчастої кістки, носової перегородки та нижньої носової раковини. На 7-му тижні ВУР верхньощелепний, присередній та бічний носові відростки стикаються між собою, що призводить до завершення морфогенезу верхньої щелепи. На 8-му тижні ВУР вперше виявляється центр скостеніння у надбрівній ділянці зачатка лобової кістки. На 9-му тижні ВУР відбуваються активні процеси остеогенезу в нижній щелепі, в результаті яких формується її основа, тоді як вінцевий і виростковий відростки осифікуються шляхом хрящового остеогенезу з вторинних – центрів, які з'являються після 10-го тижня ВУР. Кожна носова кістка скостеніває з одного хрящового осередка на початку 9-го тижня ВУР, а слізні кістки осифікуються з одного перетинчастого центру протягом 12-го тижня ВУР.

Висновки.

1. Порушення процесів проліферації, злиття та трансформації зябрового апарату на 5-6-му тижнях внутрішньоутробного розвитку призводить до появи тяжких вад, зокрема, незрощення верхньої губи, коміркового відростка та піднебіння.

2. Конденсована мезенхіма передньої частини ектоменінгеальної капсули (попереду від зачатка гіпофіза) має нейроектодермальне походження, а її зовнішній шар (ектоменінкс) формує спланхнокраніум – зачаток кісток лицевого відділу черепа (лобової, слізкової, виличної, носової кісток, леміша, верхньої і нижньої щелепи), і скостеніває як перетинчастим, так і хрящовим шляхом.

3. Лобова, слізкова, носова кістки, леміш, а також передщелепна частина (різцева кістка) верхньої щелепи походять від мезенхіми нижньощелепної зябрової дуги. Верхня щелепа і вилична кістка походять з мезенхіми верхньощелепного відростка, тоді як нижня щелепа і барабанна частина скроневої кістки походять з мезенхіми нижньощелепного відростка I зябрової дуги.

4. Часові проміжки, протягом яких відбуваються активні проліферативні зміни та диференціація зачатків (7 та 10 тижні пренатального розвитку людини) можуть бути класифіковані як критичні періоди розвитку кісткових зачатків черепа людини з можливою появою уроджених вад розвитку.

Ключові слова: ембріональний розвиток; лицевий відділ черепа; перетинчастий і хрящовий остеогенез; людина.

Contact Information:

Olexandr Tsyhykalo – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Iryna Popova – PhD, associate professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Chernivtsi, Ukraine.
email: popova_i@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1234-3855>
Researcher ID: C-6366-2017
Scopus Author ID: 57195926995

Roman Dmytrenko – PhD, associate professor, Department of Dentistry and Maxillofacial surgery Chernivtsi, Ukraine.
email: dmytrenko_roman@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>
Researcher ID: D-5584-2017
Scopus Author ID: 57206893715

Natalia B. Kuzniak – MD, professor, head of the Department of Dentistry and Maxillofacial surgery, Chernivtsi, Ukraine.
email: kuzniak_natalia@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4020-7597>
Researcher ID: D-5101-2017
Scopus Author ID: 57208746368

Valentyna Honcharenko – PhD, associate professor, Department of Pediatric Dentistry, Chernivtsi, Ukraine.
email: honcharenko_valentyna@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7276-9052>
Researcher ID: D-5571-2017
Scopus Author ID: 57225063778

Контактна інформація:

Цигикало Олександр Віталійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Попова Ірина Сергіївна – PhD, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
email: popova_i@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1234-3855>
Researcher ID: C-6366-2017
Scopus Author ID: 57195926995

Дмитренко Роман Романович – к.мед.н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
email: dmytrenko_roman@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>
Researcher ID: D-5584-2017
Scopus Author ID: 57206893715

Наталія Богданівна Кузніак – д.мед.н., професор, Завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
email: kuzniak_natalia@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4020-7597>
Researcher ID: D-5101-2017
Scopus Author ID: 57208746368

Гончаренко Валентина Анатоліївна – к.мед.н., асистент кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
email: honcharenko_valentyna@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7276-9052>
Researcher ID: D-5571-2017
Scopus Author ID: 57225063778



АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

UDC: 618.3-06:616.98:578.834
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.16

PECULIARITIES OF THE COURSE OF THE
DISEASE IN WOMEN WITH COVID-19

*V.D. Moskaliuk, O.M. Yuzko,
L.V. Dubyk, N.V. Chernetska*

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

One of the most crucial topics at the moment is the viral infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which has acquired not only medical, but also, of course, social significance. The COVID-19 pandemic has challenged healthcare systems around the world.

Pregnant women are the most vulnerable category of people, along with the elderly. Due to low immune reactivity, they are more susceptible to severe complications than others, which makes the problem of pregnancy in patients with COVID-19 a pressing issue.

A successful pregnancy requires changes in the immune system of the pregnant woman to tolerate a genetically foreign fetus. These changes in the immune system, as well as in the cardiac, pulmonary, and other systems, can lead to increased susceptibility or increased morbidity and mortality due to infection during pregnancy. Considering the physiological adaptations associated with pregnancy, we found that the high metabolic demand to maintain normal intrauterine development increases the burden of oxidative stress during pregnancy. Intracellular redox changes associated with acute phase reactions at the maternal-fetal interface may be enhanced during pregnancy. Notably, mother-to-fetal transmission of SARS-CoV-2 has not been detected in most COVID-19 pregnancies. This relative absence of vertical transmission may be due to the presence of lactoferrin in the placenta, amniotic fluid, and breast secretions. However, the cytokine storm induced during COVID-19-associated pregnancies can cause severe inflammatory damage to the fetus and, if left uncontrolled, can subsequently lead to autism spectrum disorders and brain developmental abnormalities in newborns. Given this serious health threat to a child's growth and development, preventing COVID-19 during pregnancy should be a priority.

We aimed to study risk factors and assess the course of pregnancy in women with COVID-19.

The study was carried out within the framework of the research work "Clinical and pathogenetic substantiation of differentiated treatment of combined pathology of internal organs" (№0122U002209).

Key words: *Pregnancy; COVID-19; SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 Vaccine; Intrauterine Transmission; Lactoferrin; D-dimer; Cytokine Storm; Coagulopathy; Coagulation; Thrombosis.*

Coronavirus disease (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, was declared a pandemic by the WHO on March 11, 2020 [1]. In 2020, the number of cases of severe acute respiratory syndrome increased exponentially. As of December 2022, about 650 million cases and more than 6 million deaths caused by COVID-19 have been reported [2].

It has become clear that this virus poses a particular threat to vulnerable individuals, including the elderly, immunocompromised, those with certain comorbidities, and pregnant women, especially in the third trimester [3]. In general, pregnant women are particularly susceptible to respiratory pathogens due to immunological and physical changes that include changes in T-cell immunity, reduced lung capacity, and reduced functional residual capacity [4]. The high metabolic demand to maintain normal fetal development increases the burden of oxidative stress during pregnancy.

Interpreting susceptibility to infection during pregnancy is complex, given that the number of infections observed depends not only on susceptibility but also on the level of exposure to the pathogen. Pregnant women may be more cautious about risk, leading to lower exposure levels, which may appear as a decrease in susceptibility. To adequately address this issue, it is necessary to compare the incidence

of cases between pregnant individuals and women of the same age with the same levels of exposure to SARS-CoV-2 [5].

It is currently known that most pregnant women infected with SARS-CoV-2 are asymptomatic. However, symptoms of COVID-19 during pregnancy can range from mild to severe and critical illnesses that cause acute respiratory distress syndrome and other complications such as pulmonary embolism and acute coronary syndrome. The severe illnesses caused by COVID-19 are reflected in the increased hospitalization of pregnant women. In June 2020, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported that among COVID-19 patients, 31.5% of pregnant women required hospitalization compared to 5.8% of non-pregnant women [6]. However, it is possible that this indicates greater caution in the management of pregnant women rather than more serious illnesses.

The PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium reported that pregnant women with COVID-19 are more likely to be admitted to intensive care units and require invasive ventilation compared to non-pregnant women with COVID-19.

When assessing the impact of COVID-19 during pregnancy, it is important to distinguish between studies comparing pregnant women with COVID-19

and non-pregnant women with COVID-19 and studies comparing pregnant women with and without COVID-19. The former address the question of whether pregnancy increases the risk of adverse outcomes in women with the disease. The latter concerns the idea of whether contracting the disease during pregnancy increases the risk of adverse outcomes.

Initial reports from China, the epicenter of the pandemic, originally suggested that pregnant women were not at increased risk of COVID-19-related complications compared to the general population [7]. Subsequent studies have suggested that pregnant women are particularly susceptible to SARS-CoV-2 infection and that COVID-19 may increase health risks to mothers and infants during pregnancy [8]. It has also been found that the clinical outcomes of SARS-CoV-2 infections in pregnant women may differ from those in the general population, and pregnancy is considered a potential risk factor for susceptibility to COVID-19, as well as illness and death [9].

The placenta is a single organ consisting of cells from two different individuals - the mother and the fetus - intended for interaction between them. The main functional units of the placenta are fetal chorionic villi with fetal-placental vessels. The maternal part of the placenta is the decidua with maternal vessels. Between these two areas is an interstitial space filled with maternal blood, which is enriched with "maternal lactoferrin" (LF). The expression of LF during pregnancy is regulated by several transcription factors and steroid hormones present during pregnancy, such as progesterone, estrogen, and corticosteroids [10].

LF levels change during pathological pregnancy (preterm pregnancy, preeclampsia, growth retardation, and infection). Immunohistologic studies of normal placentas have shown LF-positive cells in the interstitial spaces and fetal stem vessels. Placental cytotrophoblasts express unique LF epitopes, and such expression is enhanced in the presence of activated macrophages. This expression may be an extraembryonic response to inflammation and maternal allogeneic recognition, as an attempt to protect trophoblastic cells. LF appears to play a role in placental inflammation and the immune pathology of infections during pregnancy [11].

Due to the physiological and anatomical changes associated with pregnancy, women are susceptible to microbial infections. In addition, maternal lactoferrin and other amniotic protective factors are aimed at protecting the fetus and make the mother vulnerable to viral infections. Cytokines produced by T helper (Th) lymphocytes regulate both immune and inflammatory responses. Th1 cytokines are pro-inflammatory mediators that include interferon gamma (IFN- γ), interleukins IL-1 α , IL-1 β , IL-6, and IL-12. Conversely, Th2 cytokines are anti-inflammatory factors consisting of IL-4, IL-10, IL-13, and transforming growth factor- β (TGF- β). During pregnancy, the suppression of pro-inflammatory Th1 cells changes the physiological environment to a dominant anti-inflammatory Th2 phase to protect the fetus. This shift in the inflammatory cell cascade contributes to overall infectious morbidity by

increasing the susceptibility of the mother to viral pathogens such as SARS-CoV-2 [12].

Despite this strong barrier, some viral pathogens are able to overcome host defenses; these include Zika virus, Varicella Zoster virus (VZV), human immunodeficiency virus (HIV), rubella virus, cytomegalovirus (HCMV), and herpes simplex virus (HSV). In contrast, and especially in the context of COVID-19 pregnancy, vertical transmission of SARS-CoV-2 does not occur with any clinically relevant frequency. Given the role of LF in placental barrier function, we analyzed the interaction between mother and fetus to understand the potential interaction of innate defense factors to prevent and control pregnancy in the context of COVID-19.

A series of 68 cases of SARS-CoV-2 placentitis associated with stillbirth or neonatal death found that the cause of death was most likely hypoxic-ischemic fetal injury due to severe placental damage rather than fetal SARS-CoV-2 infection. Indeed, placental SARS-CoV-2 infection does not necessarily equate to intrauterine infection; in this case series, fetal infection was confirmed in only 2 of 68 cases [13].

The difference in cytokine profiles between SARS and COVID-19 infections in non-pregnant patients is the basis for assessing and extrapolating disease progression and severity in sick pregnant women. Patients with SARS demonstrate predominant activation of Th1 immunity, leading to markedly elevated levels of proinflammatory cytokines (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, and IL-12) for at least two weeks after disease onset, resulting in significant lung damage [14]. In contrast, patients with COVID-19 demonstrate activation of both Th1 and Th2 immunity during the same period of the disease, culminating in the presence of IFN- γ and IL-1 β in addition to IL-4 and IL-10 [15]. In addition, elevated levels of IL-6 (the predominant Th1 responder) are associated with an increased risk of mortality in patients with COVID-19 [16].

However, in COVID-19, an early adaptive immune response is predictive of a less severe outcome of the disease [17]. Changes in hormonal status during pregnancy can affect immune responses against viral pathogens [18]. Therefore, in combination, the shift to Th2 expression with anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10) and other immune adaptations may serve as an immune response to SARS-CoV-2, which may lead to a milder course of COVID-19 compared to non-pregnant individuals [19].

Pregnancy is a physiological state accompanied by a high energy requirement for many physiological functions with increased oxygen demand and increased oxidative stress. Placental oxidative stress with subsequent syncytiotrophoblast damage secondary to the early onset of maternal circulation causes miscarriages.

Infection-induced inflammation and other risk factors can cause redox imbalances, increase the release of free radicals and other oxidants, and rapidly weaken antioxidant defenses. In turn, oxidative stress can initiate intracellular signaling cascades that increase the production of pro-inflammatory mediators. Oxidative stress causes placental dysfunction and leads to fetal malformation. Prevention of placental oxidative

stress is important to ensure positive birth outcomes. Oxidative stress and a strong inflammatory response ("cytokine storm") are involved in the pathogenesis of COVID-19 [20]. Thus, monitoring redox activity during COVID-19 pregnancy may provide a quick prognostic advantage.

Viral infections during pregnancy can lead to unfavorable clinical outcomes. Viral pathogens at the mother-fetus interface can affect placental function and cause pregnancy complications such as miscarriage, intrauterine growth retardation, or premature birth. The placenta functions as a physiological and immunological barrier to prevent transmission of the virus from mother to fetus. However, the immunologic response to infection can adversely affect fetal circulation or predispose the mother to an abnormal response. Viral infection of the decidual membrane and/or placenta can lead to the production of soluble immune factors that can reach the fetus and affect its development. Viruses rarely penetrate the placental barrier; however, when a pathogen does, it can cause serious birth defects such as microcephaly or even death.

Recent studies have examined the placentas of pregnant women with SARS-CoV-2 and compared the histopathological findings with the control group. Placentas from mothers with COVID-19 were significantly more likely to show abnormal or damaged maternal vessels and intervillous thrombi. It is worth noting that all analyzes of amniotic fluid, umbilical cord blood, and throat swab samples of newborns at birth were negative for SARS-CoV-2. Criteria have been developed to assess intrauterine transmission, including documentation of maternal infection, identification of SARS-CoV-2 in the first 24 hours of life, and evidence of persistent infection in the newborn [21]. Initial results have shown that although viral infections are common during pregnancy, the transplacental route of fetal infection is the exception rather than the rule [22].

Numerous studies have examined umbilical cord blood to more accurately identify newborns infected through vertical transmission. Although the fetus begins to produce both IgG and IgM between 12 and 20 weeks of gestation, maternal IgG can cross the placenta, so only the presence of IgM signals fetal exposure to the antigen. During pregnancies affected by SARS-CoV-2 infection, the detection of Spike-specific IgM in umbilical cord blood was reported in 0 to 7.7% of cases [23].

A systematic review of studies examining the presence of viral genome in cord blood found it in 2.9% of cases, although a larger case series of 64 deliveries has since failed to detect viral genome in the cord blood of any infant.

It is worth noting that increased levels of inflammatory cytokines were observed in the umbilical cord blood of newborns even in the absence of placental infection [24]. It is unclear whether these cytokines were produced locally by the fetus or reflect maternal cytokines that have passed through the placenta. However, the findings that immune cells in umbilical cord blood show greater cytokine production if the pregnancy was affected by SARS-CoV-2 infection, and that IL-8 levels tend to be higher in umbilical cord blood than in maternal

blood, suggest that at least some of the cytokines may be produced by the newborn.

SARS-CoV-2 infection during pregnancy mainly affects the respiratory system, causing mild to moderate respiratory symptoms in 85.0% of cases. Cardiovascular, renal, neurologic, psychiatric, dermatologic, and gastrointestinal manifestations have also been reported [25-29].

A study of positive SARS-CoV-2 cases in pregnant women summarized the clinical signs of COVID-19 in pregnancy. The average age of pregnant women ranged from 29 to 32 years, and the disease occurred mainly in the 3rd trimester of pregnancy. 20.0% of pregnant women in the early weeks of gestation were discharged without delivery and without significant complications. The average gestational age varied, and the birth of a child before the 37th full week of pregnancy was 42.0%. These patients also had other comorbidities or complications during pregnancy, such as preeclampsia, gestational diabetes, hypothyroidism, placenta previa, previous uterine surgery, etc. [30].

Guan et al. reported fever in pregnant women (88.7%), cough (67.8%), fatigue (38.0%), sputum production (33.7%), shortness of breath (18.7%), myalgia or arthralgia (14, 9 %), sore throat (13.9 %), headache (13.6 %), chills (11.5 %), nausea or vomiting (5.0 %), nasal congestion (4.8 %) and diarrhea (3.85 %) as the leading symptoms.

In 5-30.0% of patients, the virus caused severe acute respiratory syndrome (ARDS), which led to the use of mechanical ventilation and progressed to multiorgan failure. ARDS is presented by hypoxemic respiratory failure with bilateral pulmonary infiltrates. Almost 5.0% of patients with COVID-19 developed a severe form of the disorder that required treatment in the intensive care unit [31-32].

Cesarean section accounted for 92.0% of all deliveries related to COVID-19 pregnancy, but successful vaginal deliveries were reported in 8.0% of cases. Fetal distress was a common indication for cesarean section. Lymphocytopenia (59.0%) with elevated C-reactive protein (70.0%) was noted in 91.0% of pregnant women with COVID-19 who delivered by cesarean section. Most mothers were discharged without serious complications, although two cases of hospitalization in the intensive care unit were reported.

Thus, severe maternal morbidity cannot be ruled out in COVID-19-related pregnancies [33].

We also analyzed a retrospective single-center study conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw, Poland. The control group consisted of non-pregnant women of reproductive age who were randomly selected from among those prescribed for COVID-19 treatment in the hospital's departments. From May 15, 2020, to April 26, 2021, 52 pregnant and 53 non-pregnant women with COVID-19 infection were admitted for treatment. The inclusion criteria were body temperature > 39°C (despite the use of paracetamol), tachypnea > 30/min, SaO₂ < 95%, or critical illness. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by a positive PCR test performed no later than 13 days before hospitalization. The researchers

divided the patients into 4 groups based on the classification guidelines of the Polish Association of Epidemiologists and Infectious Diseases, determined by the severity of symptoms and test results. Mild (asymptomatic or cough, fever, shortness of breath, fatigue, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea), moderate (clinical and radiological signs of lung damage), severe (respiratory failure, low peripheral SpO₂ < 90%), or critical (ARDS, hypotensive shock, multiple organ failure, loss of consciousness). Upon hospitalization, all women underwent blood tests, urine tests, coagulation tests, blood chemistry, and computed tomography (without contrast) for suspected moderate, severe, and critical COVID-19 [34].

The following data were analyzed: patient's age, weight, height, body mass index (BMI), existing diseases (diabetes mellitus, hypertension, hypothyroidism, bronchial asthma), symptoms, physical examination results, pregnancy status, and gestational age at admission. The average gestational age was 30 weeks, with a range of 17 to 37 weeks. The average age of the patients was 31.9 ± 4.79 years, the median body weight was 77 kg, and the median body mass index was 28.36 kg/m². The main clinical symptoms were dyspnea (92.3%), cough (90.3%), fever (63.4%), fatigue (42.3%), and muscle pain (42.3%).

Dyspnea and cough were more common in the pregnant group, and diarrhea was less common. Comorbidities included diabetes (17.6%), hypertension (10.0%), asthma (3.8%), and hypothyroidism (35.2%), the latter being more common in the pregnant cohort. Nine (17.3%) cases were classified as mild COVID-19. Moderate COVID-19 accounted for 25 (48.0%), 17 (32.6%), and 1 (1.9%) cases of COVID-19, respectively.

The average gestational age at hospitalization was 30 weeks. The average length of hospitalization was 8 days. The average percentage of lung lesions on CT scan was 20.0%. Forty-two (80.7%) pregnant women with COVID-19 required oxygen therapy. Hospitalization in the intensive care unit was required in 2 (3.8%) cases, and there were no indications for mechanical ventilation in the pregnant group. There were 6 (11.5%) cases of childbirth at 29, 32, 35, 36, and 37 weeks of pregnancy. Comparison of laboratory results of patients with those in the non-pregnant group revealed higher levels of leukocytes, neutrophils, CRP, procalcitonin, IL-6, D-dimer, and fibrinogen and significantly lower levels of hemoglobin, lymphocytes, platelets, NT, pro-BNP, calcium, ferritin, creatinine, urea, magnesium, sodium, and prothrombin time in the pregnant cohort [35].

According to available data, the severe and critical course of COVID-19 is mainly a hyperinflammatory, immune-mediated disorder caused by the virus. Due to their immunological characteristics, pregnant women are particularly susceptible to intracellular infections and immunological disorders, especially at the end of the second and third trimester. During the second trimester, these changes are characterized mainly by an increase in humoral immune responses and a suppression of cell-mediated immunity, called the T helper lymphocyte shift (Th1-Th2).

Thus, Th1 cell-mediated immunity is impaired, which increases the susceptibility of pregnant women to viral and intracellular bacterial infections. During the third trimester, an increased number of monocytes and granulocytes are detected in the mother's blood compared to non-pregnant women, which releases inflammatory cytokines, such as IL-8, TNF- α , and IL-6. In addition, the pathophysiological processes responsible for the development of hypertension, diabetes, or cardiovascular disease are aggravated during the 3rd trimester, and pregnant women with comorbidities and elderly pregnant women are at particularly increased risk of adverse maternal outcomes [36].

Pregnancy is a complex state of immunological dichotomy. The maternal-fetal interface of the decidual membrane provides immune tolerance to the "foreign" allogeneic fetus while maintaining the immune capacity to fight off invading pathogens. The interface also facilitates the transfer of O₂, CO₂, and nutrients to support the synthesis of various hormones, enzymes, and cytokines [37]. This unique immune dichotomy during pregnancy is achieved through a programmed switch of cytokines from Th1 to Th2. Progesterone, estradiol, prostaglandin D₂, and leukemia inhibitory factor during pregnancy enhance the Th2 cytokine profile and are responsible for the Th2 shift associated with normal pregnancy. This Th2-related immune change is a major factor in susceptibility to COVID-19 infection in pregnant women. Hypersensitivity causes suppression of cell-mediated immunity as pregnancy shifts from a pro-inflammatory Th1 to Th2 immune environment [38].

Pregnancy immunology is a combination of signals and responses from the maternal immune system and the fetal-placental immune system. Signals originating in the placenta modulate the maternal immune response in the presence of a potential pathogen. The trophoblast, a cellular unit of the placenta, releases antimicrobial peptides such as human β -defensins, leukocyte secretory protease inhibitor (SLPI) and expresses toll-like receptors (TLR-3, TLR-7, TLR-8 and TLR-9). Placental syncytiotrophoblasts express "maternal lactoferrin" (LF), an extraembryonic response to inflammation and maternal allogeneic recognition to protect trophoblastic cells. Placental-LF, IFN- β and SLP. The production of trophoblast I by trophoblast cells in response to viral infection at the maternal-fetal junction may represent a potential mechanism by which the placenta markedly inhibits the transmission of viral infection to the fetus during pregnancy. Together with trophoblast factors in the placenta, LF may be critical in providing a first line of defense against viral infections [39].

The maternal-fetal interface is an immunologically unique site designed to promote tolerance to the allogeneic fetus and maintain host defense against a diverse range of possible pathogens. Innate immune responses to viruses at the maternal-fetal interface can have a significant impact on pregnancy outcomes. Cytotoxic adaptive immune responses are reduced, bypassed, or even suppressed, while regulatory adaptive immunity is enhanced during pregnancy. In contrast, innate (natural) immunity remains intact, serving two purposes: 1) to continue to protect the

body against infection and 2) to interact with fetal tissues to promote successful placentation and pregnancy.

It is currently known that many factors can influence the incidence, duration, and severity of viral infection at the mother-fetus interface. Viruses gain access to the cells of the decidual membrane and placenta by ascending from the lower reproductive tract or by hematogenous route [40].

After access to the upper reproductive tract, viral tropism to the decidual membrane and/or placenta depends on both the expression of the viral entry receptor by these tissues and the specific immune response of the mother against the virus. These factors vary with cell type and gestational age and are influenced by changes in the intrauterine environment and maternal immunity. Virus-host interactions during pregnancy are complex and highly variable. Innate immune cells, including NK cells, DCs, macrophages, and the maternal humoral response, play a crucial role in the infection, which, therefore, determines the severity of COVID-19. In contrast to non-pregnant women, the function of the innate immune system during pregnancy is affected by the fetal/placental unit [41].

Severe cases of COVID-19 include a "cytokine storm" with elevated levels of IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IFN- γ -inducible protein-10, monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-1 α , and TNF- α , which is a result of ADE [42]. Since pregnant women are in a Th2 state during the 1st and 3rd trimester, the cytokine storm caused by SARS-CoV-2 can lead to severe inflammatory damage. Increased cytokine responses to viral infections during pregnancy can later cause autism spectrum disorders and brain developmental abnormalities in children.

In a meta-analysis conducted by Zambrano et al. that included more than 23,000 pregnant women and more than 386,000 non-pregnant women of reproductive age with symptomatic laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, pregnant patients were at higher risk of intensive care unit admission, invasive ventilation, and death. The results of laboratory tests performed in the pregnant group on admission, comparing inflammatory markers with the non-pregnant group, showed that white blood cell counts, neutrophil counts, CRP levels, procalcitonin and IL-6 levels were higher, except for ferritin levels.

Some findings are consistent with similar studies and can be explained by the hyperinduction of the immune system caused by pregnancy and SARS-CoV-2 infection [43]. Nevertheless, the analysis of the data presented by Liu et al. shows that the number of leukocytes is at the upper limit of the normal range of values for pregnant women. In addition, mild leukocytosis physiologically occurs in the third trimester. Serum ferritin levels were not significantly higher, probably due to the higher incidence of iron deficiency anemia in the pregnant group [44].

When examining the state of hypercoagulability, which is manifested by increased levels of D-dimer and fibrinogen and decreased prothrombin time, could be partially caused by pregnancy. This suggests an increased risk of venous thromboembolism associated with COVID-19 in infected pregnant patients

compared to uninfected pregnant patients [45].

Lower levels of hemoglobin, platelets, creatinine, and urea are typical in pregnancy due to hemodilution, increased renal blood flow, and pregnancy-related thrombocytopenia.

Changes in ion levels occur due to physiological changes during pregnancy, namely decreased levels of magnesium, calcium, and sodium.

A systematic review and meta-analysis showed increased risks of intensive care unit admission, need for invasive ventilation, and need for extracorporeal membrane oxygenation for pregnant and recently pregnant women compared to non-pregnant women of reproductive age [46]. Several studies have shown that SARS-CoV-2 infection during pregnancy increases the risk of pregnancy complications. In a systematic review and meta-analysis that included 42 studies involving 438,548 pregnant women, COVID-19 was associated with an increased risk of pre-eclampsia, preterm birth, and stillbirth compared to no SARS-CoV-2 infection during pregnancy. Severe COVID-19 was associated with pre-eclampsia, gestational diabetes, cesarean section, preterm birth, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit compared to mild COVID-19 (defined as a positive SARS-CoV-2 test without serious symptoms) [47].

A study carried out in Colombia also showed a significantly increased risk of death among pregnant women compared to non-pregnant women of reproductive age. It was found that the risk of postpartum complications (fever, hypoxia, or the need for re-hospitalization) was higher among patients with COVID-19 (12.9%) compared to those without COVID-19. In addition, several risk factors for serious illness during pregnancy have been identified, including older maternal age, high body mass index, and preexisting extragenital diseases such as diabetes and hypertension [48, 49].

Analyses focusing on the impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy and pre-eclampsia showed increased risks of pre-eclampsia, eclampsia, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome (HELLP syndrome) in pregnant women with SARS-CoV-2 infection compared to those without SARS-CoV-2 infection. An increased probability of pre-eclampsia was observed in patients with both asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection, but the odds were higher among patients with COVID-19 symptoms [50]. Various studies have identified risk factors associated with COVID-19 prevalence and severe illness in pregnant women [51].

The results of the study demonstrate the association of COVID-19 with hemostatic and thromboembolic complications. Pregnancy is a prothrombotic condition. It is likely that COVID-19 exacerbates the already increased risk of thromboembolic complications during pregnancy. A recent review of 1630 pregnant women with confirmed COVID-19 found that 15 women were diagnosed with coagulopathy, thromboembolism, deep vein thrombosis, or disseminated intravascular coagulopathy, suggesting that COVID-19 increases the risk of these pathologies [52].

Another study showed that the rate of venous

thromboembolism and myocardial infarction was higher in pregnant women with COVID-19 than in pregnant women without COVID-19 [53]. This may explain the possible increase in maternal mortality associated with COVID-19 and emphasizes the importance of early thromboprophylaxis.

A study comparing bleeding-related outcomes in pregnant women with and without COVID-19 found that blood loss and obstetric hemorrhage rates were not higher in pregnant women with COVID-19 [54].

A study in Wuhan comparing pregnant women with confirmed COVID-19 and pregnant women without COVID-19 found that there is an increased risk of cesarean section in pregnant women with COVID-19. Indications for cesarean section included worsening COVID-19 symptoms, such as maternal shortness of breath [55].

The increase in cesarean section rates can be explained by the direct impact of COVID-19 on maternal health, as well as an increase in the incidence of pathologies indirectly caused by COVID-19 [53]. The results of the study show that the incidence of cesarean section is higher in women with confirmed COVID-19, but these rates vary significantly from country to country. This may be due to the time period during which these studies were conducted, especially if data collection took place during the peak of the pandemic or at the beginning of the pandemic, when midwives who were rapidly trained may have had a lower threshold for cesarean delivery. Although absolute preterm birth rates vary by country, with US studies showing lower rates (12.0%) than European (19.0%) and Chinese studies (17.0%), the impact of COVID-19 is consistent [56].

Conclusions

Pregnant women's susceptibility to infections and hypercoagulability puts them at risk for COVID-19 infection and increased risk of pregnancy-related complications, such as miscarriages, preterm birth, preeclampsia, and fetal growth retardation.

Pregnant women are especially susceptible to respiratory infections due to physiological

adaptation to pregnancy (high diaphragm position, increased oxygen demand, airway edema, hypoxemia intolerance) and immunological modulation from a pro-inflammatory state (favorable for cell clearance, angiogenesis and fetal growth) during the first trimester to an anti-inflammatory state, combined with a shift towards humoral immunity (favorable for fetal growth) in the second trimester, and finally reaching a second pro-inflammatory state during the third trimester (the onset of labor).

Maternal lactoferrin is an innate regulator of immune-restorative transitions at the maternal-fetal interface with multifunctional importance in antiviral protection, immunomodulation, inflammation regulation, and redox control of metabolic syndromes. Thus, it may serve as a powerful innate defense factor against COVID-19 during pregnancy and the postpartum period.

Laboratory and imaging findings are generally similar in both pregnant and non-pregnant groups. Coagulation test results, morphology, or serum iron levels can be explained by normal physiologic processes associated with pregnancy. Moderate and severe clinical course of COVID-19 in pregnant women is associated with higher levels of inflammatory markers, except for serum ferritin, than in non-pregnant women.

Early detection and treatment of COVID-19 in pregnant women can help prevent negative outcomes for newborns and reduce potential obstetric complications such as abortion and preterm birth.

It is important to take a multidisciplinary approach to the care of pregnant and postpartum women with COVID-19 and provide specific advice to reduce the risk of complications and intensive care unit admission.

The study was carried out within the framework of the research work "Clinical and pathogenetic substantiation of differentiated treatment of combined pathology of internal organs" (№0122U002209).

Conflict of interest: none

Sources of funding: self-financing

References:

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020[cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2023[cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 07];62:e62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458076/pdf/1678-9946-rimtsp-62-S1678-9946202062062.pdf> doi: 10.1590/s1678-9946202062062
4. Tang P, Wang J, Song Y. Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of 12 cases and a literature review. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 10];18(1):434. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215647/pdf/12884_2018_Article_2070.pdf doi: 10.1186/s12884-018-2070-0
5. Dawood FS, Varner M, Tita A, Newes-Adeyi G, Gyamfi-Bannerman C, Battarbee A, et al. Incidence, clinical characteristics, and risk factors of SARS-CoV-2 infection among pregnant individuals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2022;74(12):2218-26. doi: 10.1093/cid/ciab713
6. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status-United States, 22 January-3 October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3
7. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 10];370:m3320. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459193/pdf/bmj.m3320.pdf> doi: 10.1136/bmj.m3320
8. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99(7):823-9. doi: 10.1111/aogs.13867

9. Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-31. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
10. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 07];12(2):244. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077191/pdf/viruses-12-00244.pdf> doi: 10.3390/v12020244
11. Naidu SAG, Clemens RA, Pressman P, Zaigham M, Davies KJA, Naidu AS. COVID-19 during Pregnancy and Postpartum. *J Diet Suppl.* 2022;19(1):78-114. doi: 10.1080/19390211.2020.1834049
12. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A, et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury: a study of 68 cases with SARS-CoV-2 placentitis from 12 countries. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146(6):660-6. doi: 10.5858/arpa.2022-0029-sa
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5
14. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intense Care Med.* 2020;46(5):846-8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
15. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(4):453-5. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2
16. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):418-23. doi: 10.3760/cma.j.cn11251-20200225-00138
17. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res.* 2020;51(5):384-7. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019
18. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical transmission of SARS-CoV-2: what is the optimal definition? *Am J Perinatol.* 2020;37(8):769-72. doi: 10.1055/s-0040-1712457
19. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(1):23-32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089
20. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):35-53. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049
21. Gee S, Chandiramani M, Seow J, Pollock E, Modestini C, Das A, et al. The legacy of maternal SARS-CoV-2 infection on the immunology of the neonate. *Nat Immunol.* 2021;22(12):1490-502. doi: 10.1038/s41590-021-01049-2
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
24. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 10];15(6):e0234765. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310678/pdf/pone.0234765.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0234765
25. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
26. Vittori A, Lerman J, Cascella M, Gomez-Morad AD, Marchetti G, Marinangeli F, et al. COVID-19 pandemic acute respiratory distress syndrome survivors: Pain after the storm? *Anesth Analg.* 2020;131(1):117-9. doi: 10.1213/ane.0000000000004914
27. Namendys-Silva SA. ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart Lung.* 2020;49(4):348-9. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.03.012
28. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5
29. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-82. doi: 10.7326/m20-0504
30. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielwicz D, Pawłowska M, Parczewski M, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: Recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):352-7. doi: 10.20452/pamw.15270
31. López M, Gonce A, Meler E, Plaza A, Hernández S, Martínez-Portilla RJ, et al. Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy: A Clinical Management Protocol and Considerations for Practice. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(7):519-28. doi: 10.1159/000508487
32. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. *Front Immunol* [Internet]. 2019[cited 2023 Feb 13];10:2317. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813251/pdf/fimmu-10-02317.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2019.02317
33. Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta.* 2006;27(8):861-8. doi: 10.1016/j.placenta.2005.09.001
34. -Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020;22(2):72-3. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006
35. Stewart T, Lambourne J, Thorp-Jones D, Thomas D. Implementation of early management of iron deficiency in pregnancy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;258:60-2. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.12.055
36. Servante J, Swallow G, Thornton JG, Myers B, Munireddy S, Malinowski AK, et al. Haemostatic and thromboembolic complications in pregnant women with COVID-19: A systematic review and critical analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 07];21:108. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-021-03568-0> doi: 10.1186/s12884-021-03568-0
37. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 07];193(16):E540-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8084555/pdf/193e540.pdf> doi: 10.1503/cmaj.202604

38. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-86. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.054
39. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68-89. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009
40. Gold S, Saeed H, Mokhtari N, Chornock RL, Fries M, Overcash R, et al. 564 Comparison of clinical outcomes in pregnant women with and without COVID-19 based on disease severity. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 10];224(2):S357. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7848487/> doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.585
41. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2020;127(11):1374-80. doi: 10.1111/1471-0528.16339
42. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(5):714-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.9241
43. Wang MJ, Schapero M, Iverson R, Yarrington CD. Obstetric hemorrhage risk associated with novel COVID-19 diagnosis from a single-institution cohort in the United States. *Am J Perinatol.* 2020;37(14):1411-6. doi: 10.1055/s-0040-1718403
44. Society for Maternal-Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19 [Internet]. Society for Maternal-Fetal Medicine; 2021[cited 2023 Feb 07]. 33 p. Available from: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_\(final\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_(final).pdf)
45. Pineles BL, Stephens A, Narendran LM, Tigner MA, Leidlein C, Pedroza C, et al. The relationship between delivery and the PaO₂/FiO₂ ratio in COVID-19: a cohort study. *BJOG.* 2021;129(3):493-9. doi: 10.1111/1471-0528.16858
46. Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, Zhang Y, Buka S, et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 13];18(1):330. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568966/pdf/12916_2020_Article_1798.pdf doi: 10.1186/s12916-020-01798-1
47. Zhang J, Zhang Y, Ma Y, Ke Y, Huo S, He L, et al. The associated factors of cesarean section during COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in nine cities of China. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 10];25(1):60. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547292/pdf/12199_2020_Article_899.pdf doi: 10.1186/s12199-020-00899-w
48. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:490-501. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.034
49. Viana J, van Dorp CH, Nunes A, Gomes MC, van Boven M, Kretzschmar ME, et al. Controlling the pandemic during the SARS-CoV-2 vaccination rollout. *Nat Commun* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 07];12:3674. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8209021/pdf/41467_2021_Article_23938.pdf doi: 10.1038/s41467-021-23938-8
50. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Maternity Royal Colleges welcome increased COVID-19 vaccine uptake in pregnant women [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2022[cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/news/maternity-royal-colleges-welcome-increased-covid-19-vaccine-uptake-in-pregnant-women/>
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 16 [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2022[cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>
52. Mithal LB, Otero S, Shanes ED, Goldstein JA, Miller ES. Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(2):192-94. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.035
53. Pahl M, Golan Y, Cassidy AG, Matsui Y, Li L, Alvarenga B, et al. Evaluation of transplacental transfer of mRNA vaccine products and functional antibodies during pregnancy and early infancy. *medRxiv* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 07];2021.12.09.21267423. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8687468/> doi: 10.1101/2021.12.09.21267423
54. Shimabukuro TT, Shin YK, Tanya RM, Pedro LM, Titilope O, Lakshmi P, et al. Preliminary findings of mRNA COVID-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med.* 2021;384:2273-82. doi: 10.1056/NEJMoa2104983
55. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *JAMA.* 2021;326(8):728-35. doi: 10.1001/jama.2021.11035
56. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med.* 2021;27(10):1693-5. doi: 10.1038/s41591-021-01490-8

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА COVID-19

В.Д. Москалюк, О.М. Юзько, Л.В. Дубик, Н.В. Чернецька

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Однією з актуальних проблем сучасної медицини в теперішній час є вірусна інфекція, викликана коронавірусом SARS-CoV-2, яка набула не тільки медичного, а й, безумовно, соціального значення. Пандемія COVID-19 кинула виклик системам охорони здоров'я в усьому світі.

Найбільш вразлива категорія людей, поряд з особами старшого віку, – вагітні жінки. Через низьку імунну реактивність вони більше за інших схильні до тяжких ускладнень, що зумовлює актуальність проблеми перебігу вагітності у хворих на COVID-19.

Успішна вагітність вимагає змін в імунній системі вагітної жінки, щоб переносити генетично чужорідний плід. Ці зміни в імунній, а також в серцевій, легеневій та інших системах можуть призвести до підвищеної сприйнятливості або збільшення захворюваності та смертності від інфекції під час вагітності. Розглядаючи фізіологічну адаптацію, пов'язану з вагітністю, ми встановили, що високий метаболічний попит для підтримки нормального внутрішньоутробного розвитку збільшує тягар окисного стресу під час вагітності. Внутрішньоклітинні окиснювально-відновні зміни, переплетені з реакціями гострої фази на материнсько-фетальному інтерфейсі, можуть посилюватися під час вагітності. Цікаво, що передача SARS-CoV-2 від матері до плода не була виявлена у більшості випадків вагітності з COVID-19. Ця відносна відсутність вертикальної передачі може бути пов'язана з наявністю лактоферину в плаценті, амніотичній рідині та секреті молочних залоз. Однак цитокіновий шторм, викликаний під час вагітності, асоційованої з COVID-19, може спричинити серйозне запальне ураження плода, а якщо його не контролювати, згодом може призвести до розладів аутистичного спектру та аномалій розвитку мозку у новонароджених. Враховуючи цю серйозну загрозу здоров'ю для росту та розвитку дитини, профілактика COVID-19 під час вагітності має бути пріоритетною.

Ми поставили за мету вивчити фактори ризику та оцінити перебіг вагітності у жінок, хворих на COVID-19.

Робота виконана в рамках НДР «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування поєднаної патології внутрішніх органів» (№0122U002209).

Ключові слова: вагітність; COVID-19; SARS-CoV-2; вакцина SARS-CoV-2; внутрішньоутробна передача; лактоферин; D-димер; цитокіновий шторм; коагулопатія; коагуляція; тромбоз.

Contact Information:

Vasyl Moskaliuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: vdmoskaliuk@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6206-1210>

Oleksandr Yuzko – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: prof.yuzko@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

Ludmyla Dubyk – PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: moskaljuk.ljuda@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8307-1733>

Nataliia Chernetska – PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: chernetskanataliia@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-1313>

Контактна інформація:

Москалюк Василь Деонісійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: vdmoskaliuk@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6206-1210>

Юзько Олександр Михайлович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: prof.yuzko@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

Дубик Людмила Василівна – доктор філософії, асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: moskaljuk.ljuda@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8307-1733>

Чернецька Наталія Василівна – доктор філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: chernetskanataliia@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-1313>



Received for editorial office on 11/03/2023
Signed for printing on 20/05/2023

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

UDC: 612.821.7-053.3:616-036.88:616-084
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.17

UKRAINIAN ACADEMY OF PEDIATRIC
SPECIALTIES (UAPS)
EUROPEAN SLEEP MEDICINE AND
NEUROPHYSIOLOGY ASSOCIATION
(ESMANA) STATEMENT OF THE ON SAFE
SLEEP AS A PRIORITY ISSUE IN THE
PREVENTION OF SUDDEN INFANT DEATH
SYNDROME

*L. Rakovska, D. Kostyukova,
N. Domres, L. Barska*

V. N. Karazin Kharkiv National University
(Kharkiv, Ukraine)¹
Westbrandenburg Clinic
(Potsdam, Germany)²
Kyiv Medical University (Kyiv, Ukraine)³
Medical Center "First breastfeeding Friendly"
(Kyiv, Ukraine)⁴

Summary

Sudden infant death syndrome (SIDS) remains a pressing issue worldwide, with a significant number of cases occurring within the first six months of life. Many of these tragedies can be prevented by adhering to safe sleep guidelines. The effectiveness of large-scale educational programs focusing on these guidelines has been well-documented in developed countries, resulting in the saving of thousands of children's lives.

In Ukraine, there are currently no national guidelines for the prevention of SIDS. To address this gap, we have compiled modern guidelines from other countries such as the USA, Great Britain, and Germany, along with the latest research data, to develop recommendations for safe sleep practices for children under one year of age. These recommendations cover various aspects, including the recommended sleep position (on the back), requirements for the sleeping surface and crib, suggestions for safe co-sleeping, and guidelines for maintaining an appropriate temperature. We also provide information on the beneficial effects of breastfeeding and vaccination in preventing SIDS, as well as the increased risks associated with overheating, the presence of soft objects near a sleeping child, and parental smoking and alcohol consumption.

These recommendations should be disseminated to both parents and healthcare professionals involved in infant care.

Keywords: *Safe sleep; Babies; Sudden Infant Death Syndrome; Sleeping on the Back; Co-sleeping.*

Sudden unexpected infant death is a significant danger, prevention of which receives great attention worldwide.

According to statistics, 95 % of cases of sudden unexpected infant death occur before the age of 6 months, with the highest frequency between 2-4 months. The leading cause of this condition is sudden infant death syndrome (SIDS), accounting for 37 % of cases, followed by cases with unknown causes (34.7 %), and accidental suffocation and strangulation in bed (27 %).

These tragic events are coded according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Care Problems (ICD-10): sudden infant death syndrome with autopsy - R95.0, sudden infant death syndrome without autopsy - R95.9, sudden death without a known cause - R96.0, asphyxia - R09.01, traumatic - T71.9, accidental mechanical respiratory compromise - T71.191, and entrapment in bedding - T71.131.

In Ukraine, in 2019, out of 2.190 children who died under the age of 1, 70 babies had sudden infant death syndrome (SIDS) as the cause, and 57 experienced accidents related to breathing. SIDS accounted for 5.8 % of these cases.

Numerous studies indicate that several factors affecting the frequency of SIDS and other cases of sudden death during sleep are related to child

safety. Developed countries place great emphasis on educating medical workers and parents about ensuring the safety of children during sleep.

Since 1990, the American Academy of Pediatrics has been conducting an educational program for children and specialists on the prevention of SIDS. The "Back-to-Sleep" national campaign, which promoted putting babies to sleep on their backs, successfully halved the rate of sudden infant mortality by the year 2000. Similar results were observed in other countries, such as Germany, where information campaigns reduced the frequency of SIDS by 93 %, or, in absolute numbers, down from 1.285 sudden unexpected infant deaths in 1991 to 84 in 2020.

52 countries have national guidelines or recommendations for the prevention of sudden infant death syndrome and safe sleep for babies. The leadership of the American Academy of Pediatrics (AAP) and the British National Institute of Health (NICE) are recognized as the most authoritative in the world. On July 7, 2022, a new version of the institution of the AWMF (Association of Scientific Medical Societies) DGSM (German Society for Research and Sleep Medicine) Pediatric Working Group on the topic "Prevention of Sudden Infant Death Syndrome" was approved by consensus. These guidelines were taken by us on the basis of the preparation of these recommendations.

Below are the recommendations that should be followed for all babies before reaching the age of 1 year.

1. Put babies to sleep on their backs, both for night and daytime sleep.

It has been proven that children who sleep on their backs are less likely to die from SIDS compared to those who sleep on their stomachs or sides. The disadvantage of sleeping on the side is instability: the child can easily turn over onto their stomach. Some people believe that babies can suffocate during vomiting when sleeping on their backs, but the anatomy of the respiratory tract and the gag reflex prevent aspiration. Studies confirm that the risk of aspiration is higher in the prone position. Therefore,

even babies with gastroesophageal reflux (GERD) should sleep on their backs, as it is the safest position to prevent aspiration (Fig. 1).

When the baby lies on their back, the trachea is located above the esophagus, which leads to the stomach (Fig. 1). Anything the baby could potentially regurgitate must overcome gravity to reach the trachea and cause choking. In contrast, when the baby sleeps on their stomach, the liquid from the esophagus during vomiting can freely enter the respiratory tract, leading to potentially harmful consequences. Fortunately, cases of regurgitation causing choking in healthy babies are very rare, but when they do occur, the baby is often sleeping on their stomach.



Fig. 1. Anatomical features of the location of the respiratory tract (trachea) relative to the gastrointestinal tract (esophagus) in the position of the child on his back and stomach

Newborns should be placed skin-to-skin next to the mother as soon as possible after birth, ideally within the first hour. They can be placed on the mother's chest in a semi-raised position for convenience. During the first two hours of skin-to-skin contact, both the mother and medical staff should focus their attention on the baby. A midwife should monitor the newborn's condition during this time in the delivery room. If any disturbances in the newborn's condition are observed, the midwife should inform the doctor since there have been reported cases of sudden unexpected postnatal collapse during skin-to-skin contact. Although these cases are rare, they should be kept in mind.

After the skin-to-skin contact period or if the mother needs to rest, or if contact is not possible, the newborn should be transferred to a crib and placed on their back.

Premature babies may spend some time in the prone position during their stay in the intensive care unit due to breathing problems while connected to vital signs monitors (pulse oximetry and saturation). However, once the situation stabilizes, it is important to transition them to sleeping on their back before returning home.

As babies grow older, they learn to turn over onto their stomachs. If a child can change their body position on their own, there is no need to turn them

onto their back. Nevertheless, it is important to ensure a safe sleeping environment, which will be discussed later in this document. This includes using a firm mattress, avoiding soft sides, toys, pillows, and blankets in the crib, among other precautions.

Some parents place their babies on their stomachs to alleviate potential tummy discomfort and facilitate gas passage. WHO recommends providing babies with tummy time during the day, for at least half an hour, to promote optimal physical development while they are awake. However, it is crucial that babies sleep only on their backs.

If babies fall asleep in a car seat, stroller, or chaise longue, they should be moved to a hard, flat surface to sleep on their back as soon as possible. However, when traveling by car, a child can only be safe in a car seat. Currently, there is no published evidence indicating the exact duration an infant can remain in a car seat while traveling. Nonetheless, there is a guideline known as the "two-hour rule," which recommends that a baby up to one year old should spend no more than two hours in a car seat continuously. This precaution is due to the risk of obstructing the respiratory tract by tilting the head forward. Long journeys in a car seat with newborns should be avoided, particularly for premature babies born before the 37th week of gestation.

When babies fall asleep in a sling, it is important

to ensure that their airways remain unobstructed. There is no consensus on the recommended duration of sleep in a sling, but according to WHO recommendations for physical activity, continuous use of a sling should not exceed one hour. While preference should be given to sleeping on the back in a horizontal position, sleeping in a sling is permissible for safety reasons if it is comfortable for the mother.

2. Use a relatively hard surface for sleeping.

A cot, bassinet, portable cot, or playpen with a flat horizontal surface that meets safety standards can be used for a baby's sleep. The crib should have a tightly fitting mattress that snugly fits the edges, along with an air-permeable sheet on an elastic band or one that is tightly tucked in behind the edges. From a safety perspective, the crib should contain nothing except the baby.

It is important for a baby to sleep on a relatively hard surface, such as an even firm mattress in a baby cot. Adult beds and sofas are not safe for newborns to sleep on, primarily because they are relatively soft. A "soft surface" refers to any surface where the baby's head bends more than 1 inch (about 2.5 cm). On such surfaces, the risk of sudden infant death syndrome (SIDS) can increase more than fivefold.

Currently, most factory beds have quality certificates that meet modern recommendations for safe sleep. Here are some points to think over:

- The distance between the bars in the crib should not exceed 6-7 cm to prevent the baby from getting their head stuck.
- The mattress should fit snugly into the crib, leaving no gaps on any side. If you can fit two or more fingers between the mattress and the crib, it is dangerous as the baby can get stuck.
- Check the crib structures weekly, as an active baby may shake them, posing a danger.
- Once the baby learns to get on their hands and knees, secure the crib in a static position if it has a pendulum mechanism, and adjust the bottom to the lowest position in advance.
- Ensure that the sheet in the crib is tightly fastened to prevent the baby from accidentally getting tangled or covered.
- If the mattress has a film cover, remove it before the first use.
- Avoid hanging various objects, especially toys, over the sleeping area where the baby lies alone.
- Remove all soft objects from the crib, including pillows, soft toys, sides, blankets, etc.

3. Put the child to sleep in the same room as you.

Sleeping in the same room as the parents for at least the first 6 months, and ideally the entire first year, can reduce the risk of sudden infant death syndrome (SIDS) by 50%, according to research. Place the baby crib, bassinet, mobile crib, or playpen next to your bed. This will make it easier to feed, comfort, and care for your baby.

Regarding sleeping together

Shared sleep (SS) is a common practice worldwide, and international recommendations take this into account. SS, just like separated sleep, carries potential risks, so organizing it safely and conducting further research is important. The potential risks of SS for SIDS are actively being

studied, but a clear cause-and-effect relationship has not yet been established.

It should be noted that SS contributes to establishing breastfeeding, maintaining the desired duration of breastfeeding for the family, and promoting optimal weight gain for the child, which is beneficial for both the baby and the breastfeeding mother. Breastfeeding has been proven to reduce the risk of SIDS.

However, parents should be informed about the possible risks to make an informed decision regarding co-sleeping or separate sleeping.

Condemnation of SS by doctors leads to parents who choose this sleep arrangement hiding this fact and not paying enough attention to safe SS organization.

There are two types of SS: bed-sharing, where the baby sleeps in the same bed as the parents, and co-sleeping, where the baby sleeps on a separate surface or in an attached bed next to the parents.

The American Academy of Pediatrics emphasizes that the safest place for a baby to sleep is a separate crib that complies with safety standards. However, they acknowledge that many mothers fall asleep during night feeds. Research data shows that it is safer for a baby to fall asleep in the same bed with their parents than in an armchair or sofa. Create a safe sleep environment in your own bed when bringing your baby there for feeding or soothing. If you are likely to fall asleep, ensure there are no pillows, blankets, or other soft objects in your bed that could cover your baby's face. As soon as you wake up, transfer the baby to their own crib.

The American Academy of Breastfeeding Medicine has a separate protocol for organizing SS in one bed. They use the term "breast-sleeping" to describe a biologically complex model of interaction between mother and baby, where breastfeeding and sleep are integrated, driven by the physiological necessity for sufficient lactation. Co-sleeping facilitates frequent and regular breastfeeding, which can prolong the duration of breastfeeding. Additionally, some mothers who practice SS find it easier to care for their children and fall asleep more easily.

However, the American Academy of Breastfeeding Protocol emphasizes safety issues. "If you consciously choose to sleep in one bed, make sure that your mattress is firm enough and does not sag under your weight, and that there are no pillows, blankets, or other soft objects in the child's area that he can put his face into. Check and make sure that the child cannot fall off the bed or fall into any gap between the bed and the wall or furniture while sleeping. Lie down with your baby in the C-position (your arm on which you lie stretched out on the bed, legs bent at the knees). After breastfeeding, put the baby on their back. Do not cover the baby with your blanket.

It should be noted that co-sleeping can be particularly dangerous in certain situations. You should not sleep with the baby on the same surface if:

- The baby was born prematurely or with a low body weight.
- Any adult in the bed with the baby is a smoker, even if it is not the mother.
- The child's mother smoked during pregnancy.

- The mother is taking medications or drugs that may make it difficult to wake up.
- The mother consumed more than 2 units of alcohol***.
- The adult caregiver is not the child's biological mother/father.
- The sleeping surface is soft or contains soft bedding, pillows, and blankets.
- There are other children or pets in the bed in addition to the baby.
- The child sleeps between two adults.

In the situations described above, an alternative co-sleeping option is recommended, which involves sleeping next to parents on a separate surface or using an attached crib. This approach provides a safer sleeping arrangement while still maintaining the positive effect on breastfeeding.

4. Remove all soft objects from the child's sleeping area.

All soft objects should be removed from the child's sleeping area. In the crib of a child up to one year old, only a tightly fitted sheet on an elastic band or tucked under the mattress should be present. Soft objects such as pillows, blankets, toys, bumpers, soft protective sides, and hanging sheets pose a risk of suffocation and can obstruct the baby's respiratory tract, limiting oxygen access. Even for babies who are not yet able to move independently, the presence of soft objects in the crib increases the concentration of carbon dioxide in exhaled air, which can lead to respiratory issues.

It is important to avoid placing babies on feeding pillows or resting pillows as they can cause the baby to roll over onto their side or stomach, potentially pressing their head against a soft surface. Sleeping on inclined surfaces like pillows, chaise lounges, or car seats can cause the baby's head to tilt forward excessively, compressing and blocking the airways. Sleeping on couches, sofas, or chairs is also unsafe.

It is advisable to refrain from using ribbons or ropes that could hang in the crib. Avoid attaching pacifiers, medallions, or any other objects to the child's body or the crib. Additionally, it is important not to have chains, ribbons, or necklaces around the baby's neck or dress them in clothing with ties.

5. Do not overheat the child.

Studies have indicated an increased risk of SIDS associated with overheating, although the definition of "overheating" varies across these studies. The recommended temperature range for a baby's bedroom is typically 16-22 degrees Celsius, but in spring and summer, this temperature may be higher. Consequently, it is challenging to provide specific recommendations regarding room temperature to prevent overheating. It is advisable to rely on subjective observations, prioritizing the child's condition rather than focusing solely on numerical values. Symptoms of overheating include sweating and hot skin to the touch.

Babies should be dressed according to the ambient temperature with no more than one additional layer compared to what adults find comfortable in that environment. Since babies in their first year of life sleep without blankets, and the room may be relatively cool, special sleeping garments such as overalls or sleeping bags can be used. It is important to avoid

covering the baby's head, as it acts as a regulator of body temperature and can contribute to overheating. If the room temperature is above 18 degrees Celsius, the baby is full-term and has a normal body weight, there is no need for a cap.

Babies can be swaddled loosely during the first few months, as it can help them calm down and fall asleep more easily. To prevent hip joint dysplasia when swaddling, the legs should be left free to move, while only the arms can be gently secured. A baby in a diaper should be placed on their back. Once the baby begins to roll over, swaddling should be discontinued.

6. Breastfeed your baby if possible.

Breast milk is considered the optimal source of nutrition for infants. Research has demonstrated that breastfed babies have a reduced risk of SIDS. It is recommended by the World Health Organization (WHO) to exclusively breastfeed for the first 6 months. Following the introduction of complementary foods (solid food), it is advised to continue breastfeeding for a minimum of 12 months and up to two years or more, based on personal preference.

7. Regarding the use of a pacifier.

While some research suggests that non-food sucking on a pacifier may potentially reduce the risk of SIDS, there is currently insufficient evidence to firmly support this recommendation.

In the case of a breastfed child, it is generally advised to avoid introducing a pacifier until lactation is fully established. The decision to use a pacifier and the appropriate age for its introduction should be made on an individual basis, taking into consideration factors such as the baby's needs, breastfeeding dynamics, and family preferences. It is worth emphasizing that breastfeeding plays a more significant role in reducing the risks of SIDS compared to the use of a pacifier. Therefore, if possible, prioritizing breastfeeding is recommended.

For formula-fed babies, offering a pacifier at any time is acceptable, as bottle feeding may not provide sufficient duration for the baby's sucking needs. However, it is important to note that not all babies may enjoy using a pacifier. In such cases, offering the pacifier multiple times is reasonable, but if the child consistently refuses, there is no need to insist. If the pacifier falls out after the baby has fallen asleep, there is no need to put it back into the baby's mouth.

8. Timely vaccination of children.

Recent evidence suggests that immunization may provide protection against SIDS, as infectious diseases are among the factors that increase the risk. It is important to ensure that children receive vaccinations on schedule. Additionally, vaccinating individuals in the baby's environment can strengthen the family's immune defenses and reduce the risk of the baby contracting infectious diseases.

9. Smoking and alcohol.

Smoking during pregnancy and after childbirth significantly increases the risk of SIDS. It is important to refrain from smoking in the car and inside the house where the child is present, and to avoid smoking near the child, even when outdoors.

Sharing a bed with an adult who smokes is strictly prohibited. If the mother smoked during pregnancy,

it is also advisable to avoid co-sleeping. Similarly, the use of alcohol or drugs by the person responsible for caring for the child should be avoided. Such substances can impair the ability to wake up during co-sleeping, making it crucial to place the child in their own crib and provide a safe sleep environment.

10. Be careful when buying sleep products.

Before purchasing a baby crib, changing table, or any other sleep-related products, ensure they meet safety requirements. Be cautious if a manufacturer claims that a product reduces the risk of SIDS, as it is typically not the case. According to the American Academy of Pediatrics, positioners, special mattresses, and other sleeping surfaces do not decrease the risk of SIDS. The same applies to home breathing monitors. Home breathing or heart rate monitors have not been proven to reduce the risk of SIDS and may even provide a false sense of security, leading parents to neglect safe sleep

recommendations.

While these recommendations cannot guarantee absolute safety for the baby, they effectively reduce the risk of potential tragedy and create the most favorable conditions for the child.

* – data from the US Centers for Disease Control (CDC, 2019) // <https://www.cdc.gov/sids/data.htm>

** – data of the State Statistics Committee of Ukraine, 2020

*** Alcohol content in units, according to NHS: <https://www.nhs.uk/live-well/alcohol-advice/calculating-alcohol-units/>:

A small shot of spirits (25 ml) - 1 unit.

A standard glass of wine (175 ml) – 2.1 units.

A large (250 ml) glass of wine - 3 units.

A pint of 4% beer (0.57 l) – 2.3 units.

Conflict of interest: none.

Sources of funding: self-financing.

Reference:

- Domres N. Safety during sleep: how to protect a baby from SIDS [Internet]. 2015[cited 2023 May 28]. Available from: <https://baby-sleep.pro/safe-to-sleep/>
- Про затвердження Протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною. Наказ МОЗ України від 04.04.2005. № 152 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2005 [оновлено 2010 Кві 01; цитовано 2023 Тра 18]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0152282-05#Text>
- Демографічний щорічник «Населення України за 2019 рік». Державна служба статистики України [Інтернет]. Київ; 2020 [цитовано 2023 Тра 18]. Доступно: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2020/zb/10/zb_nas_2019.pdf
- Baddock SA, Purnell MT, Blair PS, Pease AS, Elder DE, Galland BC. The influence of bed-sharing on infant physiology, breastfeeding and behaviour: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2019;43:106-17. doi: 10.1016/j.smrv.2018.10.007
- Blair PS, Ball HL, McKenna JJ, Feldman-Winter L, Marinelli KA, Bartick MC, et al. Bedsharing and Breastfeeding: The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol #6, Revision 2019. *Breastfeed Med.* 2020;15(1):5-16. doi: 10.1089/bfm.2019.29144.psb
- Blair PS, Fleming PJ, Smith IJ, Platt MW, Young J, Nadin P, et al. Babies sleeping with parents: case-control study of factors influencing the risk of the sudden infant death syndrome. CESDI SUDI research group. *BMJ.* 1999;319(7223):1457-61. doi: 10.1136/bmj.319.7223.1457
- Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet.* 2004;363(9404):185-91. doi: 10.1016/s0140-6736(03)15323-8
- Mitchell EA. Co-sleeping and sudden infant death syndrome. *Lancet* [Internet]. 1996[cited 2023 May 28];348(9040):P1466. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)65889-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)65889-8/fulltext) doi: 10.1016/S0140-6736(05)65889-8
- Harrington CT, Hafid NA, Waters KA. Butyrylcholinesterase is a potential biomarker for Sudden Infant Death Syndrome. *EBioMedicine* [Internet]. 2022[cited 2023 May 28];80:104041. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00222-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00222-5/fulltext) doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104041
- Hauck FR, Herman SM, Donovan M, Iyasu S, Merrick Moore C, Donoghue E, et al. Sleep environment and the risk of sudden infant death syndrome in an urban population: the Chicago Infant Mortality Study. *Pediatrics.* 2003;111(52):1207-14.
- Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2005[cited 2023 May 28];116(5):e716-23. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/116/5/e716/68083/Do-Pacifiers-Reduce-the-Risk-of-Sudden-Infant?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2004-2631
- Herlenius E, Kuhn P. Sudden unexpected postnatal collapse of newborn infants: a review of cases, definitions, risks, and preventive measures. *Transl Stroke Res.* 2013;4(2):236-47. doi: 10.1007/s12975-013-0255-4
- Jaafar SH, Ho JJ, Jahanfar S, Angolkar M. Effect of restricted pacifier use in breastfeeding term infants for increasing duration of breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016[cited 2023 May 28];2016(8):CD007202. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007202.pub4/full> doi: 10.1002/14651858.CD007202.pub4
- Matthews E. Refocusing SIDS research: Is butyrylcholinesterase a predictive biomarker? *EBioMedicine* [Internet]. 2022[cited 2023 May 28];81:104104. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00285-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00285-7/fulltext) doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104104
- Moon RY, Carlin RF, Hand I; Task force on sudden infant death syndrome and the Committee on fetus and newborn. Evidence Base for 2022 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment to Reduce the Risk of Sleep-Related Infant Deaths. *Pediatrics* [Internet]. 2022[cited 2023 May 28];150(1):e2022057991. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/150/1/e2022057991/1346628/peds_2022057991.pdf doi: 10.1542/peds.2022-057991
- [World Health Organization. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2023 May 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311664>
- Paditz E, Wiater A, Ipsiroglu O, Quante M, Müller-Hagedorn S, Hoch B, et al. Aktuelle Entwicklungen in der Schlaforschung und Schlafmedizin – eine Einschätzung der AG „Pädiatrie“. *Somnologie (Berl).* 2022;26(3):174-8. doi: 10.1007/s11818-022-00383-3
- Poets CF, Paditz E, Erler T, Hübler A, Quante M, Schlüter B, et al. Prävention des Plötzlichen Säuglingstods. In: Schneider B. (Hrsg.): *Schlaf im Wandel der Zeit. Von Apnoe bis Chronobiologie. Aktuelle Kinderschlafmedizin.* Dresden:

kleanthes Verlag; 2023.p.1-12.

19. Poets CF, Paditz E, Erler T, Hübler A, Jückstock J, Quante M, et al. Prevention of sudden infant death syndrome (SIDS, ICD 10: R95). Monatsschrift Kinderheilkunde. 2023;171(5):452-6. doi: 10.1007/s00112-023-01724-8

20. National Institute for Health and Care Excellence. Postnatal care. NICE Guidance. Quality standard [QS37] [Internet]. NICE, 2013[updated 2022 Sep 27; cited 2023 May 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs37>

21. National Institute for Health and Care Excellence. Postnatal care. Benefits and harms of bed sharing. NICE guideline NG194 [Internet]. NICE, 2021[cited 2023 May 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng194/evidence/m-benefits-and-harms-of-bed-sharing-pdf-326764485977>

22. National Institute for Health and Care Excellence. Postnatal care. Co-sleeping risk factors. NICE guideline NG194. [Internet]. NICE, 2021 [cited 2023 May 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng194/evidence/n-cosleeping-risk-factors-pdf-326764485978>

23. Moon RY. How to Keep Your Sleeping Baby Safe: AAP Policy Explained. The AAP Parenting Website [Internet]. American Academy of Pediatrics, 2021 [updated 2022 Jul 14; cited 2023 May 28] Available from: <https://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/sleep/Pages/A-Parents-Guide-to-Safe-Sleep.aspx>

24. Arya R, Williams G, Kilonback A, Toward M, Griffin M, Blair PS, et al. Is the infant car seat challenge useful? A pilot study in a simulated moving vehicle. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102(2):F136-41. doi: 10.1136/archdischild-2016-310730

25. Moon RY; Task force on sudden infant death syndrome. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Evidence Base for 2016 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. Pediatrics [Internet]. 2016[cited 2023 May 28];138(5):e20162940. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/138/5/e20162940/1061099/peds_20162940.pdf doi: 10.1542/peds.2016-2940

26. Center for Disease Control and Prevention. Sudden Unexpected Infant Death and Sudden Infant Death Syndrome [Internet]. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2020 [updated 2023 Mar 8; cited 2023 May 28]. Available from <https://www.cdc.gov/sids/data.htm>

27. Vennemann MM, Findeisen M, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Köpcke W, et al. Modifiable risk factors for SIDS in Germany: results of GeSID. Acta Paediatr. 2005;94(6):655-60. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01960.x

**УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ ПЕДІАТРИЧНИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ (УАПС), ЄВРОПЕЙСЬКА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ СНУ ТА НЕЙЛОФІЗІОЛОГІЇ (ЄАМСН)
РЕКОМЕНДАЦІЇ ІЗ БЕЗПЕЧНОГО СНУ ЯК ПРІОРИТЕТНЕ ПИТАННЯ У ПРОФІЛАКТИЦІ СИНДРОМУ РАПТОВОЇ СМЕРТІ НЕМОВЛЯТ**

Л. Раковська¹, Д. Костюкова², Н. Домрес³, Л. Барська

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

(м. Харків, Україна)¹

Клініка Вестбранденбург

(м. Потсдам, Німеччина)²

Київський медичний університет

(м. Київ, Україна)³

Медичний центр «Перший ГВ френдлі»

(м. Київ, Україна)⁴

Резюме.

Синдром раптової дитячої смерті (СРДС) залишається актуальним питанням в усьому світі. Найбільша частка цих трагічних випадків припадає на перше півріччя життя. Багато з цих трагедій можна попередити, якщо дотримуватись рекомендацій з безпечного сну. Приклад імплементації масштабних освітніх програм з цих питань в багатьох розвинених країнах задокументував їх високу ефективність, що дозволило врятувати тисячі дітей.

В Україні відсутні національні настанови з питань попередження СРДС, тому ми об'єднали сучасні керівництва інших країн світу (США, Великобританія, Німеччина) і дані останніх досліджень і розробили рекомендації з безпечного сну дітей до 1 року, які включають позицію дитини під час сну (на спині), вимоги до поверхні для сну і до ліжечка дитини. Надані пропозиції щодо безпечного спільного сну, температурного режиму. Наводяться дані про сприятливий ефект грудного вигодовування і вакцинації для попередження СРДС і підвищення ризику при перегріванні, наявності м'яких предметів біля сплячої дитини, курінні і вживанні алкоголю батьками.

Ці рекомендації мають поширюватись, як серед батьків, так і серед медичних працівників, які здійснюють догляд за немовлятами.

Ключові слова: безпечний сон; немовлята; синдром раптової дитячої смерті; сон на спині; спільний сон.

Contact Information:

Lyudmila Rakovska – Candidate of Medical Science, MD, Associate Professor of the Department of Pediatrics #2 of V. N. Karazin Kharkiv National University, pediatrician, child sleep consultant, director of Help-Kids Plus Medical Center LLC, deputy chairman of the board of the GC "Ukrainian Academy of Pediatric Specialties" (Kharkiv, Ukraine)
e-mail: doc.rakovska@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2451-0104>

Daria Kostyukova – Candidate of Medical Science, MD, pediatric neurologist, functional diagnostics doctor (somnologist, neurophysiologist), neonatologist, president of the European Association of Sleep Medicine and Neurophysiology (ESMANA), a researcher at Health and Medical University, children's sleep laboratory of the Ernst von Bergmann Clinic, Westbrandenburg Clinic (Potsdam, Germany)
e-mail: dariakost3@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8648-1225>

Natalia Domres – Candidate of Medical Science, MD, adult and pediatric neurologist, a specialist in the correction of behavioral sleep disorders in healthy children, co-founder and vice-president of the European Sleep Medicine and Neurophysiology Association (ESMANA), the author of the project about the healthy sleep of babies, assistant professor of the department of neurology, psychiatry and physical rehabilitation of the Kyiv Medical University (Kyiv, Ukraine)
e-mail: natalia.baby.sleep.pro@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9771-4146>

Lina Barska – Candidate of Medical Science, MD, pediatrician, director of the First breastfeeding Friendly medical center (Kyiv, Ukraine)
e-mail: barska.lina@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9254-4448>

Контактна інформація:

Раковська Людмила – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії №2 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, педіатр, консультант з дитячого сну, директор ТОВ «Медичний центр Хелп-кідс плюс», заступник голови правління ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей» (м. Харків, Україна)
e-mail: doc.rakovska@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2451-0104>

Костюкова Дарія – кандидат медичних наук, лікар-невролог дитячий, лікар функціональної діагностики (сомнолог, нейрофізіолог), неонатолог, президентка Європейської асоціації медицини сну та нейрофізіології (ЄАМСН), науковий співробітник Health and Medical University, дитячої лабораторії сну Клініки Ернст фон Бергманн, Клініки Вестбранденбург (м. Потсдам, Німеччина)
e-mail: dariakost3@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8648-1225>

Домрес Наталія – кандидат медичних наук, лікар-невролог дорослий і дитячий, спеціаліст із корекції поведінкових розладів сну здорових дітей, співзасновниця та віце-президентка Європейської асоціації медицини сну та нейрофізіології (ЄАМСН), авторка проєкту про здоровий сон малюків, асистент кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації Київського медичного університету (м. Київ, Україна)
e-mail: natalia.baby.sleep.pro@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9771-4146>

Барська Ліна – кандидат медичних наук, педіатр, керівник Медичного центру «Перший ГВ френдлі» (м. Київ, Україна)
e-mail: barska.lina@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9254-4448>



Received for editorial office on 11/02/2023
Signed for printing on 17/05/2023 -*

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

UDC: 616.98:578.834]-053.31-07-08
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.18

COVID-19 IN NEWBORNS: OWN
EXPERIENCE ON THE EXAMPLE
OF CLINICAL CASES

*N.V. Drutsul-Melnyk L.A. Ivanova,
M.N. Garas, I.G. Savka, S.D. Savka*

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

Summary.

Introduction. Currently, there is controversial information regarding the epidemiologic characteristics and severity of COVID-19 in pregnant women and newborns. Most researchers report the same severity of disease in pregnant and non-pregnant women, and a milder course of disease in the neonatal period, with the possibility of critical illness in some infants. Ideas about the possibility of transmission of SARS-CoV-2 to a newborn have changed. Since intrauterine transmission of the novel coronavirus is currently considered rare, COVID-19 in newborns is usually associated with postnatal transmission of the virus.

The aim of the work was to analyze the epidemiologic and clinical features of the COVID-19 in newborns based on the analysis of clinical cases.

Material and methods. On 2020, at the beginning of the COVID-19 pandemic, 11 newborns were admitted to the infectious diseases departments of Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital, 9 children were referred from home by a family physician, and 2 children were transferred from maternity care facilities. Diagnosis was confirmed by PCR-RT detection of SARS-CoV-2 RNA in nasal/oropharyngeal swabs.

The research was conducted in accordance with the principles of bioethics, the conclusion of the Commission on Biomedical Ethics of the Bukovinian State Medical University on the observance of moral and legal rules for conducting medical-scientific research, Protocol No. 6 dated March 16, 2023.

The research was carried out within the framework of scientific and research activity of the Department of Pediatrics and Infectious Diseases of Children of the Bukovinian State Medical University "Modern epidemiological, clinical-paraclinical and diagnostic features of the most common inflammatory infectious and non-infectious diseases in children", state registration number: 0122U002208.

Results. The analysis of the epidemiologic data allowed to identify an intrafamilial source of infection in all identified cases (in one case the source of infection could not be identified), in most cases it was the mother, in one case the source of infection was the father and the grandmother. In most families there are older siblings who could serve as a potential additional source of infection, but respiratory symptoms in siblings were identified in one third of the families.

In the late neonatal period, cases of horizontal virus transmission were characterized by mild symptoms of upper respiratory tract infection as acute nasopharyngitis, one case - as a mixture with secretory diarrhea. COVID-19 in another child was accompanied by acute gastroenteritis and moderate dehydration. The clinical picture of coronavirus infection in the remaining third of cases was characterized by lower respiratory tract infection as acute tracheobronchitis, acute obstructive bronchitis and bronchiolitis.

Two infants were transferred from the maternity hospital after delivery because of COVID-19 maternal symptoms and SARS-CoV-2 RNA detection in the infants' nasal/oropharyngeal swabs on the first day of life. These children were asymptomatic with no clinical or laboratory evidence of an infectious-inflammatory process during observation.

Conclusions. The presence of an exclusively family source of infection can be considered an epidemiological feature of COVID-19 in the neonatal period. In the case of horizontal transmission of the SARS-CoV-2 virus in newborns, the disease COVID-19 in most cases proceeds as mild upper respiratory tract infection, less often – as lower respiratory tract infection and/or secretory diarrhea. In the case of maternal COVID-19 disease before childbirth the vertical and/or antenatal infection mode and the subsequent asymptomatic neonatal COVID-19 cannot be denied.

Keywords: Newborns; COVID-19; Peculiarities of Epidemiology; Clinics.

Introduction

Compared to the adults COVID-19 in children is characterized by a predominance of mild and asymptomatic cases. Peculiarities of the disease in the pediatric population include a shorter incubation period and a relatively better prognosis with faster recovery. At the same time, children can be potential, asymptomatic virus carriers with a long period of its release. During COVID-19 pandemic, pregnant women and neonates are considered vulnerable populations. Cardiopulmonary adaptation

mechanisms of pregnant women (eg, increased heart rate and stroke volume, as well as decreased residual lung capacity) may increase the risk of hypoxemia. In this aspect, pregnant women can be considered as a high-risk group in the management strategy of the condition and the possibility of prevention of diseases associated with lung lesions, such as COVID-19. [1, 2].

To date, there is no convincing evidence that pregnant women have greater risk of contracting COVID-19 [3, 4], however, it has been established

that pregnancy increases the risk of severe disease caused by other types of coronaviruses, as well as other viral respiratory infections such as influenza [5]. At the same time, temporary immunosuppression of pregnant women can increase the risk of infection, including by the SARS-CoV-2 [6, 7]. Despite the available data on the asymptomatic COVID-19 in a third examined pregnant women [8], as well as despite the absence of a probable difference in clinical symptoms and disease severity in pregnant and non-pregnant women [9], infection during the third pregnancy trimester is accompanied by the risk of hospitalization in the intensive care unit (about 1%), with the probability of invasive mechanical ventilation about 0,3%. Concomitant diseases and conditions of the pregnant woman, in particular, age over 40 years, obesity, anemia, arterial hypertension and diabetes, are additional risk factors for the severity of the disease in this group [10-12]. Thus, some studies indicate the possibility of a severe disease in pregnant women in 10% of cases [13, 14]. In addition, the cytokine storm triggered during pregnancy by COVID-19 can cause severe damage to the fetus, with subsequent autism spectrum disorders and brain development abnormalities in newborns [15].

One of the main problems related to COVID-19 is the potential negative impact of the severity of the pregnant woman's condition on the fetus, the probability of vertical transmission of SARS-CoV-2, as well as the consequences of neonatal COVID-19 for the child's body in the future [1, 16].

Until recently, although the possibility of intrauterine transmission of SARS-CoV-2 was not denied, it was not confirmed, in particular, due to the limited number of observations, while the objective criteria for transmission confirming in the fetus and newborn remained debatable [17]. The fact of placental infection with SARS-CoV-2 during pregnancy has been established, at the same time, whether placental infection leads to neonatal infection remains unclear [18]. Taking into account the accumulation of research results that note the presence of SARS-CoV-2 RNA in the biological fluids of the fetus and newborn, as well as the positive results of serological tests (specific IgM in the newborn), intrauterine transmission of COVID-19 has a high probability, at the same time, the probability of vertical transmission of infection. Maternal exposure to COVID-19 in the third trimester is generally low (approximately 3,2%) without significant consequences for newborns [19]. There remains a paucity of observations and insufficient data on vertical transmission of the SARS-CoV-2 virus in the first two trimesters of pregnancy.

Newborns, like their own mothers, are a group at high risk of COVID-19 due to limited age peculiarities of immune protection [1]. Because intrauterine transmission of SARS-CoV-2 is currently considered rare, the COVID-19 in newborns is usually associated with postnatal infection. Transmission of respiratory viruses, including SARS-CoV-2, from the mother to the newborn, occurs through the airborne route, mainly through close household contact, as well as a result of in-hospital infection and contact with infection sources in public places [20, 21].

The disease in newborns usually is mild, although

some infants have a severe COVID-19 [13]. In the presence of COVID-19 symptoms in the mother during childbirth, most of the infected newborns remained asymptomatic or had mild symptoms with rapid resolution during follow-up [22, 23]. Clinical manifestations of COVID-19 in newborns differ from those in older children and adults, with gastrointestinal symptoms and loss of appetite being the most common. Other symptoms include fever, cough and other respiratory symptoms, lethargy, diarrhea, vomiting. Symptoms in newborns are less pronounced than in adults, the disease in adults is usually accompanied by fever, myalgia, fatigue, cough, shortness of breath and respiratory failure, while gastrointestinal symptoms are rare [21, 23]. Despite the milder symptoms, the neonatal and infant age can be a factor in prolonging the release of the SARS-CoV-2 virus [24].

Taking into account the controversy and lack of information about the peculiarities of the COVID-19 clinical symptoms in newborns [25], in this paper, using the example of our own observation of clinical cases of hospitalized children, we expand the knowledge of doctors about the features of the COVID-19 in the neonatal age.

The aim of the work was to analyze the epidemiological and clinical peculiarities of COVID-19 infection in newborns based on the analysis of clinical cases.

Material and methods

On 2020 at the beginning of the COVID-19 pandemics in the infectious departments of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital, we monitored 11 hospitalized newborns. Patients were selected by the method of simple sampling according to the chronology of hospitalization. In particular, 9 children were referred by a primary care physician from home, and 2 newborns were transferred from maternity care institutions. By sex, the distribution was as follows: 8 girls and 3 boys.

Examination and treatment of patients was carried out in compliance with the bioethics rules, according to current national guidelines and local clinical medical protocols. Verification of the diagnosis was carried out on the basis of the detection of RNA of the SARS-CoV-2 virus in a naso-/oropharyngeal swab by the PCR method, performed in the virological laboratory of the Chernivtsi Regional Center for Disease Control and Prevention of the Public Health Ministry of Ukraine. Neonatal age of children and detection of SARS-CoV-2 RNA in a naso-/oropharyngeal swabs by PCR were considered criteria for inclusion in the cohort. The results were analyzed by basic descriptive statistics.

The research was conducted in accordance with the principles of bioethics, the conclusion of the commission on biomedical ethics of the Bukovinian State Medical University regarding the observance of moral and legal rules for conducting medical scientific research, protocol No. 6 dated March 16, 2023.

Results and discussion

According to the results of clinical cases analysis (1-9) of neonatal COVID-19 with a horizontal

transmission, it is shown that the children were hospitalized in the late neonatal period, the average age was $17,8 \pm 1,8$ days, two thirds (66,7%) were female newborns (Table 1). Most of the babies (88,9%) were born at term through birth canals (77,8%), and the rest of the babies were born by caesarean section according to obstetric indications, one baby was born prematurely.

The bigger part of children (88,9%) were hospitalized on the 1st-2nd day of the disease, which was probably due to the vigilance of parents and primary care doctors in this age period. In most families (77,8%), newborns had older brothers and

sisters, which could recognize as a potential additional source of infection, in particular, respiratory symptoms in sibs were verified in 33,3% of cases. The intra-familial source of SARS-CoV-2 virus was established in 88,9% of cases, sick mothers were in most cases (66,7%), the father and the grandmother were sources of infection in two separate cases. In all cases, the sources of infection were confirmed by SARS-CoV-2 virus RNA detection in the naso-/oropharyngeal swab by PCR. In one case, the source of infection could not be established. Table 2 shows the clinical peculiarities of COVID-19 in newborns with a horizontal transmission.

Table 1

General and epidemiological characteristics of hospitalized newborns with the horizontal SARS-CoV-2 transmission

Patient	Age, days	Sex	Pregnancy parity	Full preterm	Childbirth type	Confirmed source of infection
1.	19	m	III	full-term	vaginal	not confirmed
2.	21	m	III	full-term	vaginal	father
3.	24	f	II	full-term	vaginal	both parents
4.	15	f	II	full-term	vaginal	mother
5.	19	f	I	full-term	vaginal	grandmother
6.	16	f	II	full-term	vaginal	mother
7.	13	f	I	full-term	caesarean section	mother
8.	10	f	II	preterm	caesarean section	mother
9.	24	m	II	full-term	vaginal	mother

Thus, the main clinical peculiarities of COVID-19 in newborns were respiratory and gastrointestinal lesions, accompanied by an increase in body temperature. Most of the cases (55,5%) were characterized by mild upper respiratory tract infection as acute rhinitis and pharyngitis, one of the case demonstrated mix with the phenomena of secretory diarrhea. COVID-19 in another child

was accompanied by an isolated picture of acute gastroenteritis and moderate dehydration. The clinical picture of coronavirus infection in the remaining 33,3% cases was characterized by lower respiratory tract infections as acute tracheobronchitis, acute obstructive bronchitis, and bronchiolitis; in the last two cases, respiratory symptoms were accompanied by mild respiratory failure.

Table 2

Clinical characteristics of hospitalized newborns with horizontal SARS-CoV-2 transmission

Patient	Day of hospitalisation	Feeding type	Fever, °C	Clinical peculiarities	Disease severity	Co-morbidities	Days in-hospital treatment
1.	I	breastfeeding	TILL 38,8	rhinitis, pharyngitis	moderate	jaundice, urinary tract infection	10
2.	III	breastfeeding	TILL 37,8	bronchiolitis	severe	-	7
3.	II	breastfeeding	TILL 37,6	rhinitis, pharyngitis	mild	hypoxic encephalopathy	8
4.	I	mixed	TILL 38,0	enteritis	moderate	-	11
5.	II	formula	ABSENT	rhinitis, pharyngitis	moderate	hypoxic encephalopathy, nitrate hemoglobinopathy	7
6.	II	breastfeeding	TILL 38,5	bronchitis	moderate	hypoxic encephalopathy, jaundice	9
7.	I	breastfeeding	TILL 38,8	rhinitis, pharyngitis, enteritis	mild	-	13
8.	I	formula	до 38,5	rhinitis, pharyngitis	moderate	congenital heart defect	7
9.	II	formula	до 37,8	bronchoobstruction	moderate	acute otitis media	11

Most of the children (55,5%) had a high grade fever, the increase in body temperature in a third of the patients did not exceed low grade fever, and in one child neurological symptoms due to nitrate methemoglobinopathy were predominance.

Among the clinical cases, the most severe COVID-19 occurred in a child suffered from bronchiolitis because of requirement of respiratory protection as oxygen therapy and compensation of respiratory fluid losses as slow infusion of glucose-salt solutions. Two newborns received antibacterial therapy with III-generation cephalosporins because of verified the urinary tract infections and otitis media. At the same time, the condition of some children was aggravated by some neonatal conditions as hypoxic encephalopathy, neonatal jaundice, and one child had a heart defect.

Two girls were born by SARS-CoV-2 verified mothers and transferred from maternity care institutions. These two cases of COVID-19 in children, confirmed by for SARS-CoV-2 RNA detection by PCR test performed on the 1st day of life immediately after birth. Both children were full-term, born through birth canals. In one case of observation hypoxic encephalopathy was verified, in the other girl, only the processes of physiological adaptation of the newborn were noted. Both girls did not have any clinical or laboratory signs of an infectious-inflammatory process during their in-patient observation. In a week of observation, the babies were discharged with a negative result of the PCR test for SARS-CoV-2 RNA.

According to analysis of clinical cases, it is possible to state the differences between the clinical picture of COVID-19 in the early and late neonatal period. Verified COVID-19 cases immediately after birth were asymptomatic, which can probably be explained by the possibility of transplacental transmission and the protective role of specific maternal virus-neutralizing IgG.

Because of nasopharynx and oropharynx swabs collection was carried out immediately after birth with the minimization of the time of postnatal contact between the mother and the child before the collection of the swabs, as well as the difference in the clinical picture, we can assume the impossibility

of horizontal transmission of SARS-CoV-2 in these asymptomatic cases. At the same time, no other biological fluids were used to confirm the fact of vertical transmission of the new coronavirus SARS-CoV-2. The difficulties of confirmation the SARS-CoV-2 transmission type in our cases is also related to the limited number of observations. Thus, in our opinion, SARS-CoV-2 vertical transmission in these asymptomatic confirmed cases seems quite likely.

Conclusions

1. An epidemiological peculiarity of COVID-19 in the neonatal period can be considered the presence of family source of infection, mostly among parents and older siblings.

2. In the case of horizontal transmission of the SARS-CoV-2 virus in newborns, the disease of COVID-19 in most cases occurred as mild upper respiratory tract infection, less often as a lesion of the lower respiratory tract and gastrointestinal tract.

3. In the case of maternal disease few days before delivery and the presence of clinical picture of SARS-CoV-2 infection during childbirth, the vertical and/or antenatal route of virus transmission with the subsequent asymptomatic COVID-19 with virus secretion from the first day of extrauterine life cannot be refuted.

Prospects for further research

They consist in the accumulation of experience in the management of newborns infected with the SARS-CoV-2 virus, with different routes of virus transmission and different severity of COVID-19.

The research was carried out within the framework of the scientific and research activity of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases of the Bukovinian State Medical University «Modern epidemiological, clinical-paraclinical and diagnostic features of the most common inflammatory infectious and non-infectious diseases in children», state registration number: 0122U002208.

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

Sources of funding: self-financing.

Reference:

1. Shahbazi Sighaldehy S, Ebrahimi Kalan M. Care of newborns born to mothers with COVID-19 infection; a review of existing evidence. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(11):2203-15. doi: 10.1080/14767058.2020.1777969
2. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861-5. doi: 10.1055/s-0040-1710050
3. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):418-23. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138
4. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-18. doi: 10.1152/physrev.00024.2020
5. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2211-8. doi: 10.1056/NEJMra1213566
6. Pashaei Z, SeyedAlinaghi S, Qaderi K, Barzegary A, Karimi A, Mirghaderi SP, et al. Prenatal and neonatal complications of COVID-19: A systematic review. *Health Sci Rep [Internet].* 2022[cited 2023 May 30];5(2):e510. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hsr2.510> doi: 10.1002/hsr2.510
7. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):89-100. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.003
8. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM [Internet].* 2020[cited 2023 May 30];2(2):100118. Available from: [https://www.ajogmf.com/article/S2589-9333\(20\)30048-3/fulltext](https://www.ajogmf.com/article/S2589-9333(20)30048-3/fulltext) doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118

9. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Withdrawn: Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect* [Internet]. 2020[cited 2023 May 30];S0163-4453(20)30109-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7133645/> doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028
10. Magon N, Prasad S, Mahato C, Sharma JB. COVID-19 vaccine and pregnancy: A safety weapon against pandemic. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(2):201-9. doi: 10.1016/j.tjog.2022.02.005
11. Smith ER, Oakley E, Grandner GW, Rukundo G, Farooq F, Ferguson K, et al. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period: a sequential, prospective meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(2):161-77. doi: 10.1016/j.ajog.2022.08.038
12. Mattar CN, Kalimuddin S, Sadarangani SP, Tagore S, Thain S, Thoon KC, et al. Pregnancy Outcomes in COVID-19: A Prospective Cohort Study in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2020;49(11):857-69. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2020437
13. Mahfouz ME, Elrewiny M, Abdel-Moneim AS. Clinical manifestations of SARS-CoV-2 infection in neonates and the probability of maternal transmission. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(8):1366-71. doi: 10.1111/jpc.15989
14. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):177-86. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.054
15. Naidu SAG, Clemens RA, Pressman P, Zaigham M, Kadkhoda K, Davies KJA, et al. COVID-19 during Pregnancy and Postpartum. *J Diet Suppl*. 2022;19(1):115-42. doi: 10.1080/19390211.2020.1834049
16. Trahan MJ, Malhamé I, Mitric C, Simard C, Lipes J, Abenhaim HA. Severe and critical COVID-19 in pregnancy: A case series from Montreal. *Obstet Med*. 2021;14(3):170-6. doi: 10.1177/1753495X21990213
17. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):246-50. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120
18. Dadgar S, Mahmoudinia M, Akbari A, Zandieh E, Attaranzadeh A, Hoseinpour SA, et al. Placental infection with SARS-CoV-2, analysis of 16 cases and literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305:1359-67. doi: 10.1007/s00404-021-06372-5
19. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021[cited 2023 May 30];224(1):35-53.e3. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30823-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30823-1/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049
20. Vardhelli V, Pandita A, Pillai A, Badatya SK. Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1009-31. doi: 10.1007/s00431-020-03866-3
21. Stoicescu ER, Manolescu DL, Iacob R, Cerbu S, Dima M, Iacob ER, et al. The Assessment of COVID-19 Pneumonia in Neonates: Observed by Lung Ultrasound Technique and Correlated with Biomarkers and Symptoms. *J Clin Med* [Internet]. 2022[cited 2023 May 30];11(12):3555. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/12/3555> doi: 10.3390/jcm11123555
22. Vigil-Vázquez S, Carrasco-García I, Hernanz-Lobo A, Manzanares Á, Pérez-Pérez A, Toledano-Revenga J, et al. Outcomes: Is Vertical Infection Possible? *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(6):466-72. doi: 10.1097/INF.0000000000003518
23. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2023 May 30];15(6):e0234765. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234765> doi: 10.1371/journal.pone.0234765
24. Spoulou V, Noni M, Koukou D, Kossyvakis A, Michos A. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and young infants. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):3041-5. doi: 10.1007/s00431-021-04042-x
25. De Rose DU, Piersigilli F, Ronchetti MP, Santisi A, Bersani I, Dotta A, et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2020[cited 2023 May 30];46(1):56. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13052-020-0820-x.pdf> doi: 10.1186/s13052-020-0820-x

COVID-19 У НОВОНАРОДЖЕНИХ: ВЛАСНИЙ ДОСВІД НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

Н.В. Друцул-Мельник, Л.А. Іванова, М.Н. Гарас, І.Г. Савка, С.Д. Савка

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

Резюме.

Вступ. Наразі існує контрверсійна інформація щодо епідеміологічних характеристик та тяжкості перебігу COVID-19 як у когорті вагітних, так і новонароджених. Більшість дослідників повідомляють про однакову тяжкість захворювання у вагітних і невагітних жінок та легший перебіг захворювання у неонатальному періоді з можливістю розвитку критичних станів в окремих немовлят. Зазнали трансформацій уявлення щодо можливостей трансмісії SARS-CoV-2 новонародженій дитині. Оскільки внутрішньоутробна передача нового коронавірусу вважається наразі рідкісною, реалізація COVID-19 у новонароджених, зазвичай, пов'язана з постнатальною передачею вірусу.

Метою роботи було проаналізувати епідеміологічні та клінічні особливості інфекції COVID-19 у новонароджених на основі аналізу клінічних випадків.

Матеріал і методи дослідження.

В інфекційних відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» під спостереженням знаходилися 11 новонароджених, ушпиталених упродовж 2020 року на початку пандемії, спричиненої інфекцією COVID-19, зокрема 9 дітей скерованих лікарем первинної ланки з дому, та 2 – переведених з пологодомічних закладів. Верифікація діагнозу проводилася на підставі виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 у назо-/орофарингеальному мазку методом ПЛР.

Дослідження проводилися згідно з принципами біоетики, висновок комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень, протокол № 6 від 16.03.2023 р.

Дослідження виконано в рамках НДР кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету «Сучасні епідеміологічні, клініко-параклінічні та діагностичні особливості найбільш поширених запальних захворювань інфекційної та неінфекційної природи у дітей», № держреєстрації: 0122U002208.

Результати дослідження. Аналіз епідеміологічних даних дозволив установити внутрішньосімейне джерело інфікування у всіх встановлених випадках (в одному випадку джерело інфекції встановити не вдалося), у більшості випадків – це матері, по одному випадку джерелом інфікування були батько та бабуся. У більшості сімей новонаро-

джених дітей є старші брати і сестри, що могло послугувати потенційним додатковим джерелом інфікування, респіраторні симптоми у сибсів верифіковано у третини сімей.

У пізньому неонатальному періоді з горизонтальною трансмісією вірусу більшість випадків характеризується нетяжким ураженням верхніх дихальних шляхів у вигляді гострого ринофарингіту, в одному із спостережень – у поєднанні із явищами секреторної діареї. Перебіг COVID-19 ще в однієї дитини супроводжувався ізольованою клінікою гострого гастроентериту з явищами дегідратації середньої тяжкості. Клінічна картина коронавірусної інфекції у решти третини випадків характеризувалася ураженням нижніх дихальних шляхів у вигляді гострого трахеобронхіту, гострого обструктивного бронхіту та бронхіоліту.

У двох дітей, що були народжені від матерів, в яких COVID-19 діагностовано перед початком пологів, що були переведені з пологодомічних закладів у зв'язку із позитивним результатом ПЛР тесту на визначення РНК вірусу SARS-CoV-2 у дитини, проведеним на I добу життя одразу після народження, відмічався безсимптомний перебіг без жодних клінічних чи лабораторних ознак інфекційно-запального процесу упродовж спостереження.

Висновки. Епідеміологічною особливістю COVID-19 у неонатальному періоді можна вважати наявність виключно родинного джерела інфекції. У випадку горизонтальної трансмісії вірусу SARS-CoV-2 у новонароджених захворювання COVID-19 у більшості випадків перебігає у вигляді нетяжкого ураження верхніх дихальних шляхів, рідше – з ураженням нижніх дихальних шляхів та гастроінтестинального тракту. В разі захворювання матері перед пологами та наявності клініки COVID-19 під час пологів, не можна спростувати вертикальний та/або антенатальний шлях інфікування з наступним безсимптомним перебігом захворювання.

Ключові слова: новонароджені; COVID-19; особливості епідеміології; клініка.

Contact Information:

Natalia Drutsul-Melnyk – Postgraduate Student, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: nataliadruculmelnik@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0007-8297-6443>

Lorina Ivanova – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: lorina.ivanova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-698X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57208184881>
Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/C-5140-2017>

Mykola Garas – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: garas.mykola@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7304-2090>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=578442853000>
Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/C-5126-2017>

Ivan Savka – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: savka_ivan@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2969-1306>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=14831503200>
Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/D-1722-2017>

Svitlana Savka – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: savka.svitlana@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-3238>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57206899401>
Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/B-7648-2017>

Контактна інформація:

Друцұл-Мельник Наталія Василівна – аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: nataliadruculmelnik@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0007-8297-6443>

Іванова Лорина Алімівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: lorina.ivanova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-698X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57208184881>
Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/C-5140-2017>

Гарас Микола Нестерович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: garas.mykola@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7304-2090>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=578442853000>
Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/C-5126-2017>

Савка Іван Григорович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: savka_ivan@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2969-1306>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=14831503200>
Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/D-1722-2017>

Савка Світлана Дмитрівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М. Савенка Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: savka.svitlana@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-3238>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57206899401>
Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/B-7648-2017>



Received for editorial office on 02/03/2023
Signed for printing on 25/05/2023

УДК: 616.74-007.15-039.36-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.19

CLINICAL VARIANT OF OSSIFYING MYOSITIS IN PEDIATRIC PRACTICE

**H.S. Senatorova, T.V. Frolova,
A.V. Senatorova, E.V. Kikhtenko,
N.S. Osman**

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary

Introduction. Ossifying myositis is a pathological process in muscles characterized by the formation of ossification in soft tissues. At present, the etiological factors of the disease remain not fully elucidated. The triggering factors of the disease are considered to be traumatic injuries, invasive medical manipulations against the background of genetic predisposition.

Aim. Invite attention of general practitioners and pediatricians to a rare disease, namely progressive ossifying fibrodysplasia in children and the peculiarities of its diagnosis.

Results. The article presents a clinical case of progressive ossifying fibrodysplasia (Munchmeyer's disease) in a 4-year-old girl. At birth, the child was diagnosed with a foot deformity characteristic of this pathology (shortening of the first metatarsal finger, flexion-rotation contracture of both feet). The clinic of the disease manifested itself at the age of 3 years, when, after falling on the back, a dense formation was noticed in the area of the left shoulder blade. Half a year after the fall, swelling and pain appeared in the sacro-coccygeal region of the spine. The girl was consulted by an orthopedist, dermatologist, and oncologist. During the examination of the child, characteristic clinical features of progressive ossifying fibrodysplasia were revealed, namely, deformation and fixed position of the chest, tense neck muscles, sharp limitation of movements in all parts of the spine, limitation of bending in the left elbow joint, clinodactyly, valgus deformity of the big toes. During the ultrasound examination, the following changes were diagnosed: swelling of muscle tissue in the neck area, subscapular area on the left and sacrococcygeal joint; multiple hypoechoic formations of irregular shape, heterogeneous echo structure with hyperechoic inclusions with an acoustic shadow; a focal change in the muscle structure in the form of a loss of the characteristic pinnate structure of the perimysium. The diagnosis was confirmed histologically. No characteristic changes were found in clinical and biochemical studies. The girl is under supervision. No worsening of the child's condition has been recorded over the past four years.

Keywords: Children; Progressive Ossifying Fibrodysplasia; Calcification.

Introduction. Ossifying myositis (OM) is a pathological process in muscles characterized by radiological and histological signs of bone formation (osteoinduction) in soft tissues.

The cause of OM can be trauma [1, 2] (post-traumatic ossifying myositis (M61.0)), calcification and ossification of muscles after burns (M61.3), paralytic calcification and ossification of muscles (M61.2), Munchmeyer's disease or progressive ossifying fibrodysplasia (M61.1) [3, 4]. The leading pathophysiological links are muscle hypoxia, inflammation and genetic predisposition [5-8]. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) is a rare, disabling genetic condition characterized by congenital malformations of the big toes and progressive heterotopic ossification (HO). FOP is a plastic process in which calcification of muscle tissue occurs, followed by muscle ossification. The basis of the disease is a genetic mutation of the activin receptor type 1 gene (ACVR1), the BMP1 gene, which encodes the synthesis of bone morphogenic protein. The mutation can be sporadic or have a family character [9-11]. In the second case, the disease has an autosomal dominant type of inheritance with variable gene expression and complete penetrance. The population frequency is 1:2000000. The onset of the disease occurred at an early age [12-14]. The disease was first described by the German doctor E. Munchmeyer in 1869. In 1988, The International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association (www.ifopa.org) was created. There are three stages of development of FOP [1]:

Stage I (infiltration) – growth of young degenerative tissue and secondary degenerative changes in muscles. Histologically, inflammatory changes in the intermuscular connective tissue with its swelling are revealed.

II stage - fibrous induration of connective tissue, its scarring with secondary atrophy of muscle tissue.

III stage (ossification) – the formation of bone tissue in places of soft tissue damage.

The first clinical signs appear from birth in the form of shortening of the first toe. The disease begins with the appearance of swelling, most often in the area of the shoulder girdle. The density of the focus increases, hardens, the process captures the entire musculoskeletal system, a second skeleton is formed. The appearance of the patient is compared to a "tin soldier". There are practically no data on the damage to internal organs. Exacerbation of the disease is often associated with traumatization, in that case also with conducting a biopsy. Laboratory markers of the disease are unknown. The principles of therapy have not been developed.

This disease has an unfavorable course in terms of recovery. One of the severe complications of FOP in children is muscle ossification (calcinosis). It should be noted that every second child of preschool age with FOP has calcification. Older children - in 44-37.4 %, and in adults - in 7.9-17 % of cases [15-17]. The genesis of calcinosis in FOP has not been fully elucidated. It is believed that it corresponds to the degree of activity and prevalence of the inflammatory necrotic process

with subsequent sclerosis and calcinosis [18-21]. Calcifications are localized in the thickness of the affected muscles in the form of individual foci that merge or plates. The occurrence of calcifications is accompanied by fever, burning, pain, the appearance of elastic, bulging or dense formations [12]. The prognosis of the disease is unfavorable. Mortality is most often associated with hypoventilation of the lungs as a result of damage to the intercostal muscles and the development of pneumonia [22-24].

There is currently no effective treatment. In most cases, clinical symptoms disappear on their own. The basis of helping children is a protective regime, the exclusion of intramuscular injections, vaccination, which can only be carried out based on vital signs. Vaccinations should not be given during exacerbations and should be avoided for 6-8 weeks after the exacerbation symptoms have resolved. Medical treatment during exacerbation includes oral non-steroidal anti-inflammatory drugs in age-related doses, prednisolone at a dose of 2 mg/kg/day (up to 100 mg per day), COX-2 inhibitors, muscle relaxants, local administration of anti-inflammatory drugs [9].

Goal. To draw the attention of general practitioners and pediatricians to a rare disease, namely Fibrodysplasia Ossificans Progressiva in children and the peculiarities of its diagnosis.

Description of a clinical case.

Girl E., 4 years old, was hospitalized with complaints of formations in the area of the neck, shoulder girdle, back, restriction of movement when raising the arms up.

From the medical history, it is known that the parents and two other children in this family are healthy. Child from 12th pregnancy, 3rd birth at 38 weeks. The child was born with a weight of 3680 g, a length of 53 cm with congenital shortening of the first metatarsal finger, flexion-rotation contracture of both feet. At the age of 1 month, the girl underwent surgery for pylorostenosis. Throughout her life, she suffered from acute respiratory infections and chicken pox. From infancy, parents paid attention to the hyperergic reaction at the sites of mosquito bites (long-term, persistent infiltration and hyperemia of skin areas). At the age of three, after falling on his back, his parents noticed a dense formation in the area of the left shoulder blade. An X-ray examination and a consultation with an orthopedist did not reveal any pathology. Six months after the fall, the parents noted swelling and pain in the sacrococcygeal region of the spine. According to the results of electromyography, there is no damage to the structures of the brachial nerve plexus, there are no peripheral nerves of the upper limbs, and there is no muscle denervation. The conclusion of the oncologist and dermatologist: aggressive dismoid fibromatosis. Tomoxifen is recommended. The parents did not perform the prescribed treatment. Local treatment of the formation with hydrocortisone ointment was carried out, which did not have a positive effect.

During the examination in the hospital, the general condition of the girl was moderate due to damage to the musculoskeletal system: restriction of movement of all parts of the spine, hypertonic of the neck muscles and decreased muscle tone of both limbs and trunk. Physical and mental development of the child corresponds to the age. Attention is drawn to the stiffness of the gait, the head is slightly tilted forward, the deformation and fixed position of the chest, the neck muscles are tense,

the sharp limitation of movements in all parts of the spine, the limitation of bending in the left elbow joint, clinodactyly, valgus deformation of the big toes (Fig. 1.1.), on the left biceps is dense to the touch. In the area of the neck, head, and subscapular areas, dense, painless, immobile formations are palpable, rising 1.0-1.5 cm above the skin surface (Fig. 1.2). Lymph nodes are not palpable. No violations of the internal organs were detected.

A comprehensive examination was carried out:

1. General blood analysis: erythrocytes — $4.2 \cdot 10^{12}/l$, hemoglobin — 104 g/l, leukocytes — $6.2 \cdot 10^9/l$, platelets — $310 \cdot 10^9/l$, eosinophils — 5%, lymphocytes — 48%, band neutrophils — 2%, segmented neutrophils — 40%, monocytes — 5%, ESR — 12 mm/h. Conclusion: mild stage anemia.

2. Biochemical examination of blood: total bilirubin — 7.8 $\mu\text{mol}/l$, thymol test — 2.0 U, ALAT — 17 U/l, AsAT — 19 U/l, total protein — 72.1 g/l, urea — 4.05

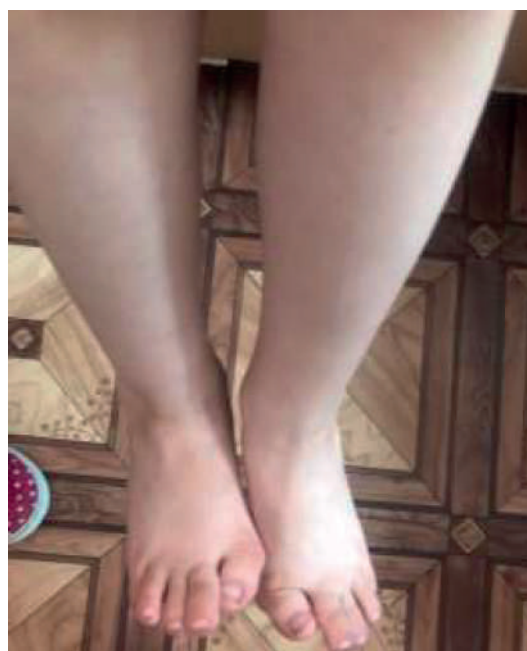


Fig. 1.1. Progressive ossifying fibrodysplasia. Shortening and valgus deformity of the first toes.

$\mu\text{mol}/l$, creatinine — 42 $\mu\text{mol}/l$, glucose — 3.7 $\mu\text{mol}/l$, CRP — negative, CK — 177.0 U/l, calcium — 2.2 mmol/l , phosphorus — 1.56 mmol/l , total alkaline phosphatase — 1623 Units/l.

3. Immunological research: IgG — 8.2 g/l, IgA — 0.77 g/l, IgM — 0.7 g/l, antibodies to striated muscles were not detected. CIC — 0.023 g/l (n), AHA-negative.

4. General analysis of urine, coprological examination — without special features.

5. ECG: decrease in voltage.

6. Echo— minimal regurgitation on the mitral valve, left to right shunt in the central part of the interatrial septal of 3 mm.

7. US of the abdominal organs: parenchymal cyst of the left kidney measuring 0.8x0.8 cm.

8. According to ultrasound examination, swelling of muscle tissue in the neck area, subscapular area on the left and sacrococcygeal joint was determined. In the soft tissues of the upper and lower limbs and on the back surface of the back, multiple hypoechoic formations of



Fig. 1.2. Progressive ossifying fibrodysplasia. Tumor-like formations in subscapular areas.

an irregular shape, heterogeneous echostructure with hyperechoic inclusions with an acoustic shadow are visualized. These formations are visualized mainly in muscle tissue with spread to subcutaneous fat tissue. A focal change in the muscle structure is visualized in the form of a loss of the characteristic pinnate structure of the perimysium, a diffuse decrease in echogenicity, and multiple intra-muscular ossification.

9. Histological examination. The results of the biopsy of the infiltrate in the left subscapular area are shown in Figures 2.1-2.4.

Taking into account the results of the obtained examinations, namely clinical (deformation and fixed position of the chest, strained neck muscles, sharp limitation of movements in all parts of the spine, limitation of bending in the left elbow joint, clinodactyly, valgus deformation of the big toes) and histological (signs of atrophy muscle fibers with the appearance of layers of connective tissue that surround muscle fibers; focus of angiomatosis, moderate lymphocytic infiltration) data established a diagnosis: Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) (M61.1). Left kidney cyst, functioning oval window.

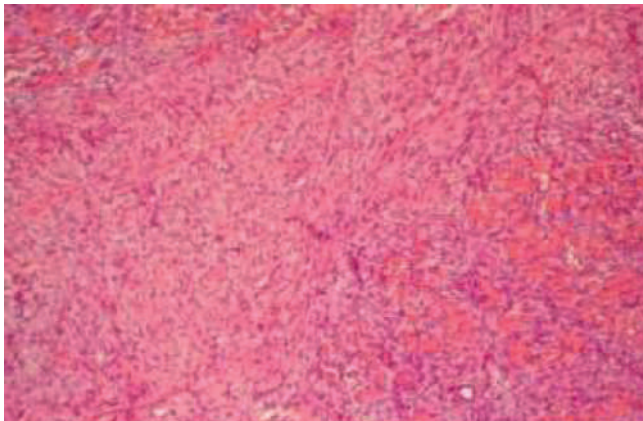


Fig. 2.1. The muscle bundle is surrounded by a large layer of connective tissue. Neoplasm of the connective tissue between individual muscle fibers. Signs of uneven atrophy without signs of necrobiosis, necrosis, and subsequent petrification in the muscle fibers. H&E stain. 200x magnification.

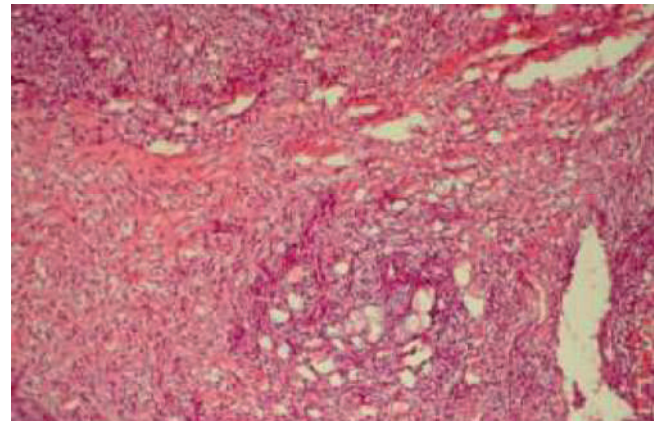


Fig. 2.2. A focus of angiomatosis, surrounded by connective tissue of varying degrees of maturity and focal moderate lymphocytic infiltration. H&E stain. 200x magnification.

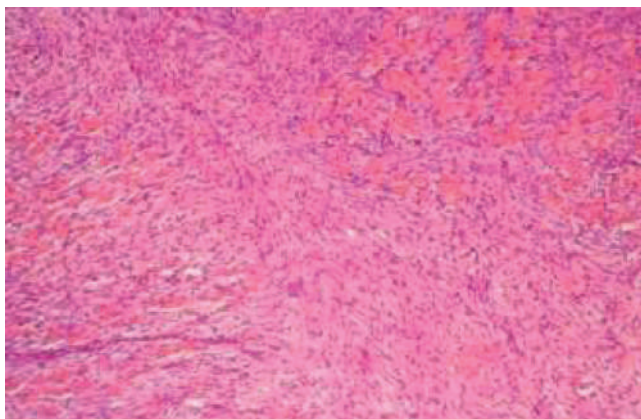


Fig. 2.3. Muscle bundles and individual muscle fibers surrounded by connective tissue of varying degrees of maturity. Signs of an increase in morphofunctional activity and proliferation of fibroblast cells (top left). Uneven atrophy of muscle fibers. H&E stain. 200x magnification.

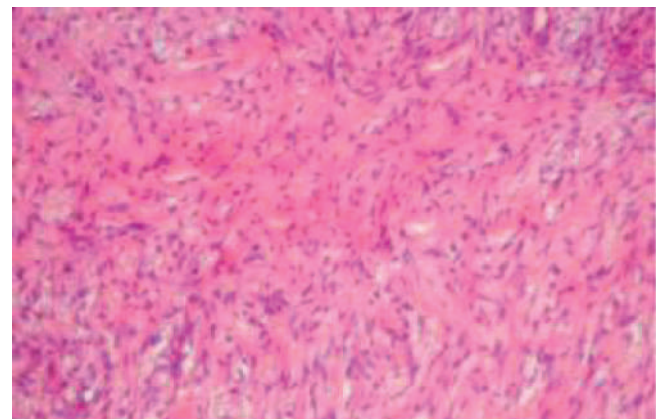


Fig. 2.4. Connective tissue, partially mature with rough, randomly spaced bundles of collagen fibers and signs of fibroblast proliferation. H&E stain. 400x magnification.

Recommendations provided:

1. Observation of the pediatrician and orthopedist in dynamics.
2. Therapeutic and protective mode (avoid potentially traumatic games).
3. In case of soft tissue injury or after an infection: prednisolone 2 mg/kg/day – 4 days, ibuprofen in an age-related dosage.

4. Medical refusal from vaccination (except for emergency indications).

During the last four years, the child's condition has not deteriorated, the child is under the supervision of doctors.

Conflict of interest: none.

Financing: self-financing.

Reference:

1. Gugala Z, Olmsted-Davis EA, Xiong Y, Davis EL, Davis AR. Trauma-Induced Heterotopic Ossification Regulates the Blood-Nerve Barrier. *Front Neurol* [Internet]. 2018[cited 2023 May 12];9:408. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00408/full> doi: 10.3389/fneur.2018.00408
2. Davis EL, Davis AR, Gugala Z, Olmsted-Davis EA. Is heterotopic ossification getting nervous?: The role of the peripheral nervous system in heterotopic ossification. *Bone*. 2018;109:22-7. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.016
3. Akesson LS, Savarirayan R. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 2020 Jun 11 [updated 2023 May 11]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
4. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(2):437-48.
5. Ошлянська О.А. Арцимович А.Г. Самоненко Н.В. Рідкісні хвороби: два випадки прогресуючої осифікуючої фібродисплазії у практиці дитячого ревматолога. *Український ревматологічний журнал*. 2019;78(4):53-60. doi:10.32471/rheumatology.2707-6970.78.13031
6. De Brasi D, Orlando F, Gaeta V, De Liso M, Acquaviva F, Martemucci L, et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Challenging Diagnosis. *Genes (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 May 12];12(8):1187. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/8/1187> doi: 10.3390/genes12081187
7. Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, Connor M, Kitterman J, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* [Internet]. 2008[cited 2023 May 12];121(5):e1295-300. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3502043/pdf/nihms417228.pdf> doi: 10.1542/peds.2007-1980
8. Shah ZA, Rausch S, Arif U, El Yafawi B. Fibrodysplasia ossificans progressiva (stone man syndrome): a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2019[cited 2023 May 12];13(1):364. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-019-2297-z> doi: 10.1186/s13256-019-2297-z
9. <https://www.ifopa.org/>
10. Sun D, Liu P, Wang Z, Mu J, Cao J. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A rare disease with spinal deformity and severe hip dysfunction. *Front Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2023 May 12];10:981372. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.981372/full> doi: 10.3389/fped.2022.981372
11. Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan. *Pediatr Int*. 2020;62(1):3-13. doi: 10.1111/ped.14065
12. Mishra D, Dhooria A. A Rare Grotesque Skeletal Deformity: Munchmeyer's Disease. *Mediterr J Rheumatol* [Internet]. 2021[cited 2023 May 12];32(1):91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8314880/pdf/MJR-32-1-91.pdf> doi: 10.31138/mjr.32.1.91
13. Sheth SB, Santhosh Kumar SN, Sabhlok S, Singh M. Munchmeyer's disease-a rare case report and review of literature. *Dentomaxillofac Radiol* [Internet]. 2014[cited 2023 May 12];43(5):20140022. Available from: <https://www.birpublications.org/doi/reader/10.1259/dmfr.20140022> doi: 10.1259/dmfr.20140022
14. Bhansali SP, Tiwari AD, Mittal S, Pareek S, Nasir I. Fibrodysplasia ossificans progressiva or Munchmeyer's disease: A rare case report. *Natl J Maxillofac Surg*. 2021;12(1):120-3. doi: 10.4103/njms.NJMS_52_19
15. Zhvania M. Juvenile dermatomyositis and calcinosis. *Georgian Med News*. 2015;(244-245):56-61.
16. Mandengue CE, Nouedoui C, Atangana PJ. Unrecognized juvenile dermatomyositis complicated by calcinosis universalis: a case report from Cameroon. *Med Sante Trop*. 2013;23(4):458-61. doi: 10.1684/mst.2013.0248
17. Wang A, Morgan GA, Paller AS, Pachman LM. Skin disease is more recalcitrant than muscle disease: A long-term prospective study of 184 children with juvenile dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1610-8. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.032
18. Li D, Tansley SL. Juvenile Dermatomyositis-Clinical Phenotypes. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2019[cited 2023 May 12];21(12):74. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11926-019-0871-4.pdf?pdf=button> doi: 10.1007/s11926-019-0871-4
19. Santili C, Akkari M, Waisberg G, Kessler C, Alcantara Td, Delai PL. Calcinosis universalis: a rare diagnosis. *J Pediatr Orthop B*. 2005;14(4):294-8. doi: 10.1097/01202412-200507000-00012
20. Shah R, Ellis S. Subcutaneous fat calcinosis in adult-onset dermatomyositis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2011[cited 2023 May 12];2011:bcr0520114268. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/casereports/2011/bcr.05.2011.4268.full.pdf> doi: 10.1136/bcr.05.2011.4268
21. de Ruiter RD, Smilde BJ, Pals G, Bravenboer N, Knaus P, Schoenmaker T, et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: What Have We Achieved and Where Are We Now? Follow-up to the 2015 Lorentz Workshop. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021[cited 2023 May 12];12:732728. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.732728/full> doi: 10.3389/fendo.2021.732728
22. Lin H, Shi F, Gao J, Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator. *Biosci Rep* [Internet]. 2019[cited 2023 May 12];39(8):BSR20190377. Available from: <https://portlandpress.com/bioscirep/article/39/8/BSR20190377/219360/The-role-of-Activin-A-in-fibrodysplasia-ossificans> doi: 10.1042/BSR20190377
23. Kaplan FS, Glaser DL, Hebela N, Shore EM. Heterotopic ossification. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004;12(2):116-25. doi: 10.5435/00124635-200403000-00007
24. Sferopoulos NK, Kotakidou R, Petropoulos AS. Myositis ossificans in children: a review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(4):491-502. doi: 10.1007/s00590-017-1932-x

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ОСИФІКУЮЧОГО МІОЗИТУ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ПЕДІАТРА

Г.С. Сенаторова, Т.В. Фролова, А.В. Сенаторова, О.В. Кіхтенко, Н.С. Осман

Харківський національний медичний університет
(м. Харків, Україна)

Резюме

Вступ. Осифікуючий міозит – патологічний процес у м'язах, що характеризується формуванням осифікатів у м'яких тканинах. На тепер етіологічні фактори захворювання залишаються не до кінця з'ясованими. Пусковими факторами захворювання вважаються травматичні ушкодження, інвазивні медичні маніпуляції на тлі генетичної схильності.

Мета дослідження. Привернути увагу лікарів загальної практики і лікарів-педіатрів до рідкісного захворювання, а саме прогресуючої осифікуючої фібродисплазії у дітей та особливостей її діагностики.

Результати. У статті представлено клінічний випадок прогресуючої осифікуючої фібродисплазії (хвороба Munchmeuer) у дівчинки 4 років. При народженні у дитини була діагностована характерна для даної патології деформація стоп (укорочення I пальця плюснової кістки, згинально-ротаторна контрактура обох стоп). Клініка захворювання проявилась у віці 3-х років, коли після падіння на спину було помічено щільнеутворення в ділянці лівої лопатки. Через пів року після падіння з'явилась набряклість та болочість у крижово-куприковому відділі хребта. Дівчинка була консультована ортопедом, дерматологом, онкологом. При огляді дитини були виявлені характерні клінічні особливості прогресуючої осифікуючої фібродисплазії, а саме деформація і фіксоване положення грудної клітки, натягнуті м'язи шиї, різке обмеження рухів у всіх відділах хребта, обмеження згинання в лівому ліктьовому суглобі, клінодактилія, вальгусна деформація великих пальців ніг. При ультразвуковому дослідженні були діагностовано наступні зміни: набряк м'язової тканини в ділянці шиї, підлопатковій ділянці ліворуч і крижово-куприковому зчленуванні; множинні гіпоехогенні утворення неправильної форми, неоднорідної ехоструктури з гіперехогенними включеннями з акустичною тінню; осередкова зміна м'язової структури у вигляді втрати характерної перистої структури перимізія. Діагноз підтверджено гістологічно. Характерних змін в клінічних та біохімічних дослідженнях виявлено не було. Дівчинка перебуває під наглядом. За останні чотири роки погіршення стану дитини не зафіксовано.

Ключові слова: діти; прогресуюча осифікуюча фібродисплазія; кальциноз.

Contact Information:

Hanna Senatorova – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)
e-mail: hs.senatorova@knmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6725-4695>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506164318>

Tetyana Frolova – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics No. 1, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)
e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6861-8902>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204251212>

Olena Kikhtenko – Doctor of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)
e-mail: ov.kykhtenko@knmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8713-6645>

Nataliya Osman – Candidate of Medical Science, Assistant Professor of the Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)
e-mail: ns.osman@knmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8621-4389>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57923505100>

Контактна інформація:

Сенаторова Ганна Сергіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №1 та неонатології, Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)
e-mail: hs.senatorova@knmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6725-4695>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506164318>

Фролова Тетяна Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії №1, Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)
e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6861-8902>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204251212>

Кіхтенко Олена Валеріївна – доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)
e-mail: ov.kykhtenko@knmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8713-6645>

Осман Наталія Сергіївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії №1 та неонатології, Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)
e-mail: ns.osman@knmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8621-4389>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57923505100>



Received for editorial office on 14/02/2023
Signed for printing on 17/05/2023

УДК: 616.132-007.271-089.819.5-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.20

СКЛАДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ КОАРКТАЦІЇ АОРТИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ У РАННІЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД: РОЗБІР КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

*М.О. Гончарь, А.Д. Бойченко,
І.Ю. Кондратова, Б.В. Пономар*

Харківський національний медичний університет
(м. Харків, Україна)

Резюме

Вступ. Питання діагностики коарктації аорти у ранній неонатальний період залишається актуальним та має певні труднощі, які обумовлені особливостями гемодинамічної адаптації до позаутробного життя.

Мета дослідження - аналіз власних клінічних спостережень з акцентуванням на складнощі діагностики коарктації аорти у новонароджених у ранній неонатальний період та проведення диференційної діагностики з кінкінгом (псевдокоарктацією) аорти.

Дослідження проводились відповідно до етичних норм та принципів, що регулюють медичні дослідження людини.

Робота виконана в рамках НДР кафедри «Якість життя та перебіг соматичної патології у дітей в умовах соціального стресу», термін виконання 2023-2025 р., державний реєстраційний номер: 0123U101768.

Результати дослідження. У статті представлено два клінічних спостереження: перше – новонароджений з коарктацією аорти за відсутності критичності у перші дні життя за наявності виражених морфологічних змін нисхідної аорти; друге спостереження – новонароджений з клінічними ознаками гемодинамічних порушень з діагностованою гемодинамічною псевдокоарктацією (кінкінг) на етапі гемодинамічної адаптації до позаутробного життя. Адекватність медичного супроводу дозволяє уникнути розвитку тяжкої, потенційно динамічної гемодинамічної ситуації.

Висновки. Діагностика критичної коарктації аорти у новонароджених має певні труднощі, що пов'язано з особливостями гемодинаміки у ранній неонатальний період та функціонуванням фетальних комунікацій. Динамічне моніторування показників артеріального тиску і сатурації на верхніх та нижніх кінцівках, параметрів центральної гемодинаміки допомагає уникнути помилок в діагностиці критичності вади та своєчасно провести хірургічне втручання. Диференційний діагноз коарктації аорти з кінкінгом (псевдокоарктацією) аорти повинен ґрунтуватися на результатах динамічного спостереження градієнту тиску у нисхідному відділі аорти з контролем артеріального тиску та сатурації на чотирьох кінцівках протягом неонатального періоду.

Ключові слова: новонароджені; ранній неонатальний період; коарктація аорти; псевдокоарктація (кінкінг) аорти.

Вступ

За результатами клінічної практичної діяльності встановлено, що у більшості дітей з критичними вродженими вадами серця симптоми з'являються невдовзі після народження, але у деяких з них – лише після виписки зі стаціонару [1, 10, 13].

Критична коарктація аорти є однією з найбільш поширених протоко-залежних форм вроджених вад серця, яка зустрічається з частотою 5-8% у когорті дітей з вродженою кардіоваскулярною патологією. Діагностика коарктації аорти у ранній неонатальний період має певні труднощі, які обумовлені особливостями гемодинамічної адаптації до позаутробного життя [4].

Мета дослідження: розбір клінічних спостережень, акцентуація на складнощах у діагностиці коарктації аорти у новонароджених у ранній неонатальний період та проведення диференційної діагностики з кінкінгом (псевдокоарктацією) аорти.

Матеріал та методи дослідження: в основу роботи покладено аналіз власних клінічних спостережень, проведених обстежень новонароджених пацієнтів з патологією дуги та нисхідного відділу аорти. Комплекс клініко-діагностичних заходів включав: клінічні методи дослідження, доплерехокардіографію, комп'ютерну томографію з контрастом.

У роботі використані сучасні підходи до діа-

гностики, менеджменту новонароджених з коарктацією або кінкінгом (псевдокоарктацією) аорти.

Батьки обстежуваних новонароджених були поінформовані про клініко-інструментальне дослідження та дали згоду на його проведення. Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету встановлено, що зазначені дослідження проводились відповідно до етичних норм та принципів, що регулюють медичні дослідження людини.

Робота виконана в рамках НДР кафедри «Якість життя та перебіг соматичної патології у дітей в умовах соціального стресу», термін виконання 2023-2025 р., державний реєстраційний номер: 0123U101768.

Клінічне спостереження 1.

Новонароджений Ч. від III-ї вагітності, що протікала на тлі передлежання плаценти, нетоксичного дифузного зобу, варикозного розширення вен нижніх кінцівок, хронічної венозної недостатності 2 ст. у матері; II-ї пологи шляхом кесарського розтину (рубець на матці, передлежання плаценти), строк гестації 37 тижнів. Пренатально у III триместрі вагітності (33 тиждень гестації) під час проходження ультразвукового скринінгу встановлено вроджену ваду розвитку серця плода: патологія нисхідного відділу аорти, коарктація?

При народженні стан дитини задовільний. Крик гучний. Шкірні покриви та слизові оболон-

ки блідо-рожевого кольору, чисті. Маса при народженні 2900 г, довжина 52 см, ОГ 35 см, ОГК 33 см, оцінка за шкалою Апгар 6/7 балів. Через 2 години після народження сатурація: права рука – 94%, права нога – 91%. ЧСС 118-148 уд/хв. Пульсація на стегневих артеріях збережена. Артеріальний тиск на верхніх кінцівках 66/43 мм рт ст (середній 40 мм рт ст) - 66/23 мм рт ст (середній 39 мм рт ст), на нижніх - 59/24 мм рт ст (середній 29 мм рт ст) - 62/25 мм рт ст (середній 31 мм рт ст). При аускультативній оцінці тону серця ритмічні, систолічний шум у ІІ м/р зліва, ІІІ/VI за градацією інтенсивності шумів у серці за А.Левіним [3, 8].

На другу добу життя стан дитини задовільний. Апетит збережений, об'єм їжі засвоює, не зригує. Аускультативно над легенями пuerильне дихання. Зберігається систолічний шум у ІІ м/р зліва, ІІІ/VI. Артеріальний тиск на руках та ногах не змінений. Живіт м'який, безболісний. Пульсація на стегневих артеріях збережена. Сатурація права рука – 96%, права нога – 92%. Проведено доплерокардіографія: Дд ЛШ 12,8 мм, Тмшп 4,4 мм, Тзслш 5,1 мм, ДЛП – 6,9 мм, ДдПШ 9,6 мм, ДПП – 9,4 мм, ФВ – 67 %, ДД 35%, дАо – 6,7 мм, Др кл. Ао 5,0 мм

рт ст, дЛА 8,9 мм, Др кл. ЛА 4,9 мм рт ст. Кровотік у черевній аорті пульсуючий, V макс. 39 см/с. Помірна дилатація правих камер; трикуспідальна регургітація І ст. Функціонує відкрита артеріальна протока (ВАП) – 4,6 мм, відкрите овальне вікно – 4,2 мм, скид ліво-правий. Середній тиск у стовбурі ЛА – 31 мм рт ст. Локується звуження перешийка аорти до 4,0 мм, Др у нисхідному відділі аорти до 24 мм рт ст. (норма до 20 мм рт ст.) **Заключення:** ВВС (коарктація аорти, відкрита артеріальна протока, відкрите овальне вікно). З урахуванням виявленої при ехоскопії морфологічної картини коарктації аорти за відсутності ознак критичності вродженої вади на етапі гемодинамічної адаптації було доцільним проведення комп'ютерної томографії з контрастом з метою визначення терапевтичної тактики та уточнення оптимального терміну оперативного втручання.

На третю добу життя була проведена комп'ютерна томографія з контрастом (рис. 1): визначається звуження просвіту аорти на рівні перешийка до 3 мм, ВАП – 6 мм, діаметр легеневої артерії 10 мм. **Заключення:** КТ-картина вродженої вади серця (коарктація аорти, відкрита артеріальна протока).

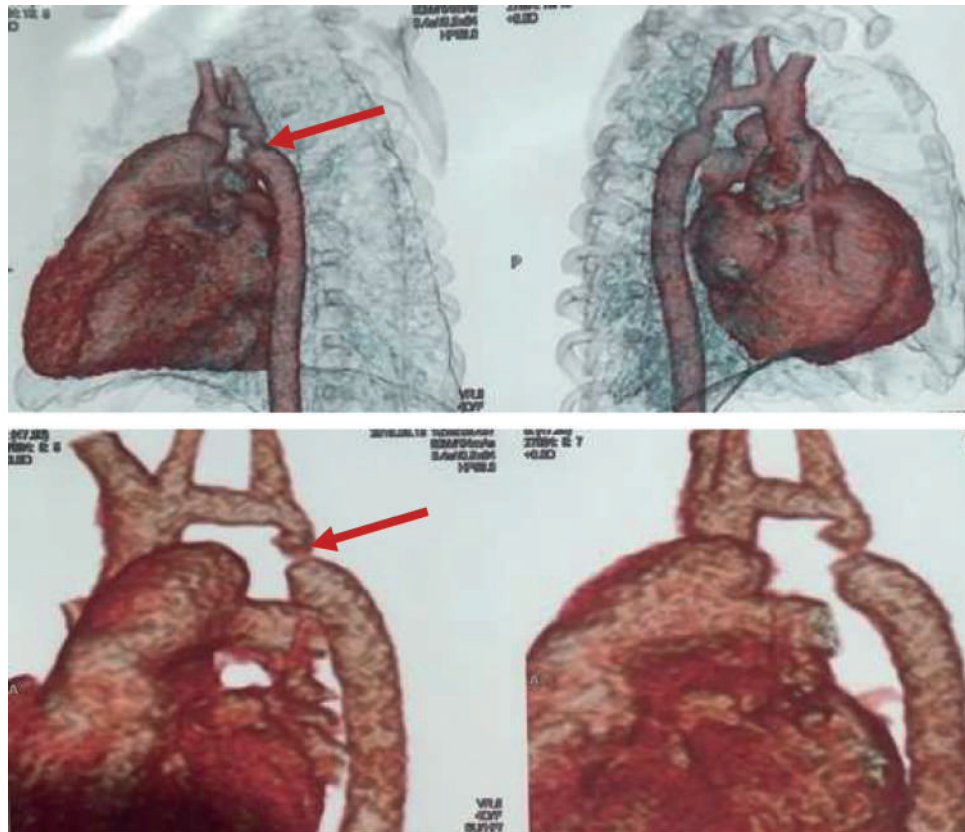


Рис. 1. Новонароджений Ч., 3-я доба життя. КТ-картина коарктації аорти. Стрілка – місце коарктації аорти

З урахуванням результатів дослідження дитині проведено моніторинг артеріального тиску, сатурації та призначено вазопростан із розрахунку 5 нг/кг/хв. У плановому порядку новонароджений переведений до кардіохірургічного стаціонару, де успішно прооперована на 12 добу життя.

Клінічне спостереження 2.

Новонароджений С., від ІІ-ї вагітності, що протікала на тлі пересеної ГРВІ на 22 тижні гестації, ІІ-ї фізіологічні пологи, строк гестації 36 тижнів.

Пренатально патології серцево-судинної системи встановлено не було.

При народженні стан дитини середньої тяжкості. Маса при народженні 2740,0 г, довжина 51 см, ОГ 35 см, ОГК 34 см, оцінка за шкалою Апгар 6/7 балів. Закричав після тактильної стимуляції. Крик неголосний. Шкірні покриви та слизові оболонки – акроціаноз, чисті. Сатурація права рука – 91%, ліва нога – 87%. Тони серця ритмічні, систолічний шум у ІІ міжреберному проміжку на а.pulmonalis, ІІІ/VI.

ЧСС 160-180 уд/хв. Дихання пуерильне, хрипів немає, ЧД – 58/хв. Визначалося послаблення пульсації на стегневих артеріях, артеріальний тиск на верхніх кінцівках 66/43 мм рт ст (середній 40 мм рт ст) та 65/37 мм рт ст. (середній 39 мм рт ст), на нижніх кінцівках 62/38 мм рт ст. (середній 35 мм рт ст.) та 62/39 мм рт ст (середній 34 мм рт ст).

На другу добу життя стан дитини важкий, що обумовлено розвитком серцево-судинних розладів (мармуровість шкірних покривів, епізоди десатурації до 87%, негативний оксидантний тест, тахікардія – ЧСС 178-190 уд/хв, тахіпноє – ЧД 48-56 хв., зниження скоротливої здатності міокарда, діастолічна дисфункція шлуночків за типом аномального розслаблення). На огляд реагує мляво. Крик слабкий. Аускультативно над легенями пуерильне дихання. Зберігається неінтенсивний систолічний шум у ІІ м/р зліва, ІІ/VI. Артеріальний тиск на ногах зберігається зниженим. Живіт м'який, безболісний. Пульсація на стегневих артеріях збережена. Сатурація права рука – 91%, права нога – 87%. Проведено доплерехокардіографічне обстеження: Дд ЛШ 13,2 мм, Тмшп 3,4 мм, Тзслш 4,8 мм, ДЛП – 6,2 мм, ДдПШ 11,2 мм, ДПШ – 10,4 мм, ФВ – 52 %, ΔД 27%, дАо (по сегментах, рис. 2а) – 8,7-4,0-3,9 мм, Δр у нисхідному відділі аорти до 25 мм рт ст. (норма до 20 мм рт ст.), Δр кл. Ао 3,5 мм рт ст, дЛА 8,0 мм, Δр кл. ЛА 3,2 мм рт ст. Кровотік у черевній аорті пульсуючий, V макс. 36,8 см/с. Помірна дилатація правих камер; трикуспідальна регургітація І ст. Функціонує відкрита артеріальна протока (ВАП) – 1,6 мм, непостійний кровотік, відкрите овальне вікно – 2,9 мм, скид переважно ліво-правий. Середній тиск у стовбурі ЛА – 38 мм рт ст. **Заключення:** ВВС (коарктація аорти, відкрита артеріальна протока, відкрите овальне вікно), помірна легенева гіпертензія. Дитина консультована кардіохірургом, діагноз підтверджено. Були надані рекомендації щодо стабілізації стану пацієнта та госпіталізація до кардіохірургічного стаціонару.



Рис. 2а. Новонароджений С., 2 доба життя. Δр нисх відділ аорти 25 мм рт ст., ВАП 2,6 мм

З урахуванням стану пацієнта, наявності гемодинамічних порушень були проведені заходи, які включали: введення вазопростану (5 нг/кг/хв), контроль об'єма циркулюючої крові, діуреза. Через 40 хв від початку інфузії вазопростана – відновлення кровотока через ВАП, стабілізація ЧСС = 132-140 уд/мин, сатурація = 94%, покращення скоротли-

вої здатності міокарда ФВ ЛШ = 64%.

При проведенні щоденного ультразвукового моніторингу вже на 4-ту добу життя було констатовано трансформація морфології дуги аорти по сегментах з відсутністю патологічного градієнту тиску у нисхідному відділі (9,6 мм рт ст.), функціонування ВАП, діаметром до 1,2 мм (рис. 2б). Стан пацієнта середньої тяжкості, гемодинаміка стабільна, артеріальний тиск на кінцівках та сатурація відповідали нормі. На 7-му добу життя дитина була виписана до дому з рекомендаціями спостереження у кардіолога за місцем проживання та проведення УЗ-контроля в 1 місяць. За 1 місяць дитина додали ваги 870 г, мати активно скарг не надавала, при проведенні доплерехокардіографії виявлено функціонування відкритого овального вікна та констатовано відсутність серцево-судинних розладів.

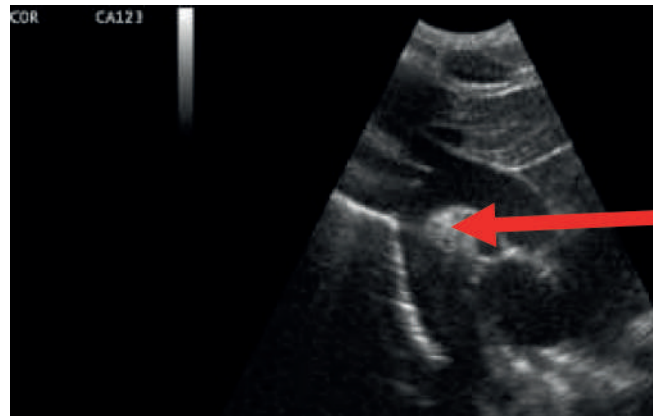


Рис. 2б. Новонароджений С., 4 доба життя. Δр нисхідний відділ аорти 9,6 мм рт ст., ВАП 1,2 мм (непостійний кровоток)

Результати дослідження та обговорення

Процес диференційної діагностики КоАо з кінкінгом (псевдокоарктацією) аорти в ранній неонатальний період є досить утрудненим за рахунок складних механізмів адаптації серцево-судинної системи новонародженого до зовнішнього середовища, які відбуваються одразу після народження дитини.

Коарктація аорти — це вроджений дефект, при якому визначається локальне звуження будь-якого відділу аорти [2]. Головний діагностичний критерій коарктації аорти – це градієнт тиску на стенозованій ділянці. Якщо звуження є досить великими за обсягом (зі створенням градієнту тиску більше 20 мм рт ст.), і якщо його не діагностувати своєчасно, новонароджений може мати серйозні життєзагрозливі проблеми, особливо після закриття ВАП, та може потребувати операції чи інших процедур незабаром після народження. З цієї причини коарктацію аорти часто вважають критичною вродженою вадою серця [6]. Критичність за наявності коарктації аорти у новонародженого може з'явитися не відразу після народження, а через кілька годин, діб, тижнів, що пов'язано з гемодинамічною адаптацією та функціонуванням фетальних комунікацій. Маніфестація вади припадає зазвичай на 5-10 день життя, після періоду хибного благополуччя, коли закривається артеріальна протока [20]. За даними Wren С., Mellander М. діагностується після виписки у 60% випадків [9, 16]. Це одна з самих складних із усіх форм критичної вродженої вади серця для діагностики [5].

Після народження лівий шлуночок серця отримує велике гемодинамічне навантаження, і починаються процеси позаутробної адаптації новонародженого до нових умов перебування, що обумовлено будовою неонатального міокарду, який має зменшену кількість міофібрил, коронарні судини мають малий діаметр, співвідношенням діаметрів артерій та вен 1:1, що забезпечує відносно низький артеріальний тиск та сприяє легкому розвитку судинного колапсу [19]. Функціонування плодових комунікацій забезпечує високий тиск в системі легеневої артерії [11]. З патофізіологічної точки зору в контексті гемодинамічної значущості коарктації аорти, артеріальна протока підвищує легеневий опір, що в свою чергу призводить до виникнення легеневої гіпертензії. Паралельно відбувається адаптація респіраторної системи. Кровообіг плода має свої особливості, які пов'язані з тим, що легені плода не здійснюють дихальну функцію, адже не функціонує мале коло кровообігу. Істотні зміни кровообігу відбуваються в перші години і дні після народження дитини. Припинення плацентарного кровообігу призводить до раптового зниження рівня циркулюючих простагландинів, що в свою чергу призводить до функціонального закриття ВАП та підвищенню системного артеріального тиску. Наповнення легень повітрям та початок газообміну забезпечує посилення легеневого кровотоку та зниження легеневого опору. Припинення умбілікального венозного току призводить до зниження тиску у правому передсерді [19].

Ще у 1972 та 1975 роках був чітко описаний механізм та етапність формування критичності коарктації аорти залежно від закриття ВАП (Рис. 3) [12, 14].

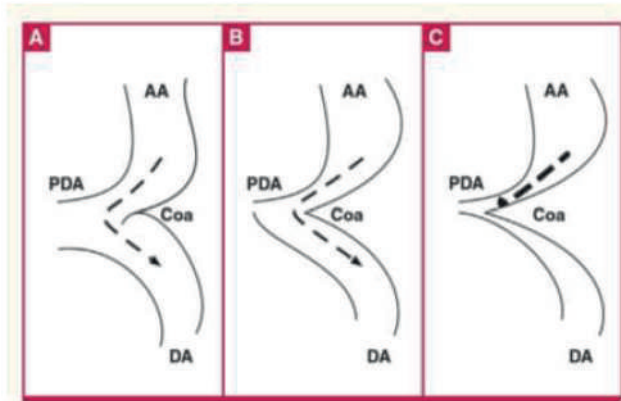


Рис. 3. Етапи розвитку коарктації аорти залежно від часу та діаметру ВАП.

PDA – відкрита артеріальна протока, AA – висхідна аорта, DA – нисхідна аорта, Coa – коарктація аорти

Анатомічно коарктація аорти являє собою випинання тканини, що тягнеться від задньобокової стінки аорти у напрямку до артеріальної протоки. При народженні протока широко відкрита, так що, незважаючи на виступ тканини, кров може вільно текти з висхідної аорти в низхідну. Протока спочатку закривається з боку легеневої артерії, але широка ампула протоки забезпечує простір для безперешкодного кровотоку. Потім ця область звужується ще більше в міру того, як ампула протоки скорочується, а петля протоки скорочується, підтягуючи бічну стінку до

ампулі. У деяких немовлят з коарктацією вважається, що частина тканини стінки артеріальної протоки зливається з тканиною аорти. Коли тканина натягується і дозволяє артеріальній протоці нормально закритися після народження, ця додаткова тканина також може стягнути і звужити аорту [5]. Тобто, все залежить від функціонування ВАП – її діаметру, що відтерміновує час появи ознак критичності вади.

Етапність трансформації судин призводить до певних клінічних труднощів діагностики вади, як то: відсутність характерних органічних шумів, наявність неспецифічних звукових ефектів через функціонування фетальних комунікацій, показники сатурації кисню в крові не досягають нормальних значень в перші години життя через перехідний стан гемодинаміки, відсутність характерного для дорослих високого артеріального тиску на верхніх кінцівках, ніж на нижніх. Обов'язково необхідно враховувати показники сатурації на чотирьох кінцівках – на нижніх кінцівках нижче, ніж на верхніх, що є одним з маркерів коарктації.

Таким чином, діагностика коарктації аорти у новонароджених є складним діагностичним процесом, який складається з аналізу динаміки клінічної картини та моніторингу гемодинамічних показників.

Необхідно пам'ятати, що коарктацію аорти необхідно диференціювати з таким станом, як псевдокоарктація або кінкінг аорти. Псевдокоарктація або кінкінг аорти - деформація аорти, аналогічна класичній коарктації, але з незначною перешкодою кровотоку, так як є просте подовження та звивистість аорти (іноді на етапі розвитку судини) [15]. Кінкінг, або артеріальна звивистість – властивість артерії до утворення патологічних поворотів, стає все більш визнаною загальною ознакою генетичних захворювань, пов'язаних із захворюванням аорти [17]. Артеріальна звивистість розвивається через аномалії відносного подовження судин. Подовження судин може виникнути як результат надлишкового судинного шляху під час первинного артеріогенезу. Місця та форми звивистості залежать від ключових анатомічних факторів: анатомічна фіксація, точки розгалуження судин, діаметр судини. Хоча артеріальна звивистість найбільше описана при синдромі Лойса-Дітца та синдромі артеріальної звивистості, вона спостерігалася при багатьох інших генетичних розладах, пов'язаних із розширенням і розшаруванням аорти, включаючи синдром Марфана [4, 18], синдром аневризми-остеоартриту, сімейну аневризму грудної клітки та розшарування аорти.

Більшість випадків кінкінгу, зареєстрованих у період новонародженості, супроводжуються характерними рисами обличчя, які включають подовжене обличчя, скошені вниз зорові щілини, дзьобоподібний ніс, високе дугоподібне піднебіння та мікрогнатію. Інші супутні прояви сполучної тканини включають патології шкіри, кили та скелетні аномалії, такі як арахнодактилія, гіпермобільність суглобів [7].

Відсутність характерних фенотипічних даних (друге клінічне спостереження) надало можливість говорити про наявність у новонародженої дитини гемодинамічної псевдокоарктації аорти, що є етапом гемодинамічної адаптації до позаутробного життя з гемодинамічним навантаженням лівих відділів серця, поступовим сповільненням зниженням середнього тиску у стовбурі легеневої артерії та трансформацією судини.

Таким чином, адекватність медичного супроводу мультидисциплінарною командою фахівців дозволила уникнути розвитку тяжкої, потенційно динамічної гемодинамічної ситуації.

Висновки:

1. Діагностика критичної коарктації аорти у новонароджених має певні труднощі, що пов'язано з особливостями гемодинаміки у ранній неонатальний період та функціонуванням фетальних комунікацій.
2. Динамічне моніторування показників артеріального тиску і сатурації на верхніх та нижніх кінцівках, параметрів центральної гемодинаміки допомагає уникнути помилок в діагностиці критичності вади та своєчасно провести хірургічне втручання.
3. Диференційний діагноз коарктації аорти з кінкінгом (псевдокоарктацією) аорти повинен ґрунтуватися на результатах динамічного спостереження гра-

дієнту тиску у нисхідному відділі аорти з контролем артеріального тиску та сатурації на чотирьох кінцівках протягом неонатального періоду.

Перспективи подальших досліджень: доцільним є продовжувати пошук простих а переконливих клініко-інструментальних критеріїв диференційної діагностики псевдокоарктації та коарктації аорти у новонароджених дітей різного терміну гестації, в тому числі передчасно народжених дітей та дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, з урахуванням особливостей адаптації до позаутробного життя.

Конфлікт інтересів. Автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

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

Література

1. Abouk R, Grosse SD, Ailes EC, Oster ME. Association of US State Implementation of Newborn Screening Policies for Critical Congenital Heart Disease With Early Infant Cardiac Deaths. *JAMA*. 2017;318(21):2111-8. doi: 10.1001/jama.2017.17627
2. Doshi AR, Syamasundar Rao P. Coarctation of Aorta-Management Options and Decision Making Pediatr Therapeut [Internet]. 2012[cited 2023 May 26]; S5. Available from: https://www.researchgate.net/publication/285242404_Coarctation_of_aorta-management_options_and_decision_making doi: 10.4172/2161-0665.S5-006
3. Freeman AR, Levine SA. The clinical significance of the systolic murmur. A study of 1,000 consecutive "non-cardiac" cases. *Ann Intern Med* [Internet]. 1933[cited 2023 May 26];6:1371. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/epdf/10.7326/0003-4819-6-11-1371> doi: 10.7326/0003-4819-6-11-1371
4. Golbabaei A, Aghaei Moghaddam E, Majnoun MT, Mirabi A. Fetal Coarctation of the Aorta Successfully Repaired in the Neonatal Period, a Case Report and Review of Literature. *Int J Med Invest*. 2018;7(4):57-63.
5. Hoffman JL. The challenge in diagnosing coarctation of the aorta. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(4):252-5. doi: 10.5830/CVJA-2017-053
6. Keane J, Lock J, Flyer D, editors. Nadas' Pediatric Cardiology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Chapter 36, Coarctation of the aorta; p. 627-44.
7. Kim KM, Hur SM, Yoon JH, Lee EJ, Lee JY. Arterial Tortuosity Syndrome in a Neonate. *Neonatal Med*. 2018;25(1):49-52.
8. Marino BS, Goldblatt A. Heart Sounds and Murmurs. In: Lilly L, editor. Pathophysiology of Heart Disease. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p. 18-29.
9. Mellander M, Sunnegårdh J. Failure to diagnose critical heart malformations in newborns before discharge--an increasing problem? *Acta Paediatr*. 2006;95(4):407-13. doi: 10.1080/08035250500541910
10. Peterson C, Ailes E, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Olney RS, Cassell CH, et al. Late detection of critical congenital heart disease among US infants: estimation of the potential impact of proposed universal screening using pulse oximetry. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):361-70. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4779
11. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev*. 2010;90(4):1291-335. doi: 10.1152/physrev.00032.2009
12. Rudolph AM, Heymann MA, Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am J Cardiol*. 1972;30(5):514-25. doi: 10.1016/0002-9149(72)90042-2
13. Sakai-Bizmark R, Kumamaru H, Marr EH, Bedel LEM, Mena LA, Baghaee A, et al. Pulse Oximetry Screening: Association of State Mandates with Emergency Hospitalizations. *Pediatr Cardiol*. 2023;44(1):67-74. doi: 10.1007/s00246-022-03027-3
14. Talner NS, Berman MA. Postnatal development of obstruction in coarctation of the aorta: role of the ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1975;56(4):562-9.
15. Thodi Ramamurthy M, Balakrishnan VK, David SAN, Korrapati HS. Congenital kinking of aorta. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2017[cited 2023 May 26];2017:bcr2017220896. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/casereports/2017/bcr-2017-220896.full.pdf> doi: 10.1136/bcr-2017-220896
16. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(1):F33-5. doi: 10.1136/adc.2007.119032
17. Zentner D, West M, Adès LC; CSANZ Cardiovascular Genetic Diseases Council. Update on the Diagnosis and Management of Inherited Aortopathies, Including Marfan Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2017;26(6):536-44. doi: 10.1016/j.hlc.2016.10.023
18. Zoma JM, Aggarwal S, Kobayashi D. Arterial Tortuosity Syndrome in a Term Neonate. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2019[cited 2023 May 26];108(4):e281. Available from: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(19\)30629-0/fulltext](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(19)30629-0/fulltext) doi: 10.1016/j.athoracsurg.2019.04.007
19. Маркданте КД, Клігман РМ, редактори. Основи педіатрії за Нельсоном. Переклад 8-го англ. вид. Т. 2. Київ: «Медицина»; 2020. 440 с.
20. Максименко АВ. Рентгенендоваскулярні операції при вроджених вадах серця у немовлят [дисертація]. Київ: Нац. інст. серц.-суд. хірург; 2019. 407 с.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF COARCTATION OF THE AORTA IN THE NEWBORN IN THE EARLY NEONATAL PERIOD: ANALYSIS OF CLINICAL CASES

M.O. Gonchar, A.D. Boichenko, I.Yu. Kondratova, B.V. Ponomar

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary

Introduction. The problem of diagnosing coarctation of the aorta in the early neonatal period is still relevant and presents certain difficulties due to the peculiarities of hemodynamic adaptation to extrauterine life.

The aim of the study is to evaluate own clinical observations with emphasis on the difficulty in diagnosing coarctation of the aorta in neonates in the early neonatal period and to perform differential diagnosis with coarctation (pseudocoarctation) of the aorta.

The study was carried out according to the ethical norms and principles for conducting medical researches involving human subjects.

The research was conducted within the framework of the National Development Program of the Department "Quality of life and course of somatic diseases in children under conditions of social stress", implementation period 2023-2025, state registration number: 0123U101768.

Results. The article presents two clinical observations: the first case is a newborn with coarctation of the aorta in a non-emergent state during the first days of life in the presence of evictive morphological changes of the descending aorta; the second case is a newborn with clinical signs of hemodynamic disorders with diagnosed hemodynamic pseudocoarctation (kinking) at the stage of hemodynamic adaptation to extrauterine life. Adequate medical support helps to avoid the development of a serious, potentially dynamic hemodynamic situation.

Conclusions. Diagnosis of critical coarctation of the aorta in newborns has certain difficulties associated with the peculiarities of hemodynamics in the early neonatal period and the functioning of fetal communication. In order to avoid mistakes in the diagnosis of the emergency of the defect and to perform timely surgical intervention, dynamic monitoring of blood pressure and saturation indicators of the upper and lower extremities, central hemodynamic parameters is necessary. Differential diagnosis of coarctation of the aorta with kinking (pseudocoarctation) of the aorta should be based on the results of dynamic monitoring of pressure gradient in the descending part of the aorta with control of blood pressure and saturation in the four limbs during the neonatal period.

Key words: Newborns; Early Neonatal Period; Coarctation of the Aorta; Pseudocoarctation (kinking) of the aorta.

Контактна інформація:

Гончарь Маргарита Олександрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)
e-mail: margarytagonchar@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9167-2034>

Бойченко Альона Дмитрівна – доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)
e-mail: adboichenko@gamil.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9323-1427>

Кондратова Ірина Юрївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)
e-mail: drikondratova@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9767-8827>

Пономар Богдан Володимирович – студент 6 курсу Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)
e-mail: bvponomar.2m18@knmu.edu.ua

Contact Information:

Margaryta Gonchar – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkov, Ukraine)
e-mail: margarytagonchar@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9167-2034>

Alona Boichenko – Doctor of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)
e-mail: adboichenko@gamil.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9323-1427>

Iryna Kondratova – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkov, Ukraine)
e-mail: drikondratova@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9767-8827>

Bohdan Ponomar – Graduate Student, Kharkiv National Medical University (Kharkov, Ukraine)
e-mail: bvponomar.2m18@knmu.edu.ua

Надійшло до редакції 20.02.2023 р.
Підписано до друку 15.05.2023 р.



УДК: 616.328.2-002.3-039-07-08-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.21

CASUISTIC CASE OF RETROPHARYNGEAL
ABSCESS WITH AN ATYPICAL CLINICAL
PICTURE IN A CHILD

*O. Plaksyvyi¹, O. Mazur¹, M. Tsurkan²,
T. Chyfurko², K. Yakovets¹*

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)¹
RMNE Chernivtsi Regional Clinical Hospital
(Chernivtsi, Ukraine)²

Summary.

Retropharyngeal abscess is an acute purulent inflammation of the lymph nodes and loose tissue of the pharyngeal space. The pharyngeal space spans from the base of the skull to the lower edge of the pharynx. It is bounded anteriorly by the posterior pharyngeal wall and posteriorly by the prevertebral fascia. Laterally, it is bounded by the parapharyngeal spaces and the neurovascular bundles of the neck, and it extends into the posterior mediastinum inferiorly, which facilitates the spread of abscess into the mediastinum, causing mediastinitis. The lymph nodes of the pharyngeal space are regional to the nasopharynx, oropharynx, posterior nasal cavity, auditory tube, and tympanic cavity. Therefore, the causative factors of retropharyngeal abscess are inflammatory diseases of the upper respiratory tract and middle ear. Retropharyngeal abscess is an extremely serious pathology of early childhood and is observed in children of the first 4 years of life. In children over the age of 4, it practically does not occur due to regression and obliteration of the lymph nodes and regression of the pharyngeal space.

We have described a clinical case of the retropharyngeal abscess in a child aged 4 years and 10 months, the symptoms and course of which are radically different from the classic symptoms of this pathological condition in children of early childhood. In the differential diagnosis of the retropharyngeal abscess it is necessary to distinguish it from a number of diseases, namely ARVI, acute nasopharyngitis, tonsillitis, including lingual and pharyngeal tonsils, stomatitis, paratonsillitis, paratonsillar abscess, Ludwig's angina, parapharyngeal phlegmon, phlegmon of the neck, mononucleosis, acute stenosing laryngotracheitis, acute subglottic laryngitis (pseudocroup), pneumonia, cervical lordosis, aneurysm of ascending aorta or cervical artery, tumors of the nasopharynx, foreign bodies of pharynx, larynx, and cervical esophagus.

Complications make this disease extremely dangerous. The most common complications are observed in the second week of the disease in cases of undiagnosed process, namely laryngeal oedema with development of acute stenosis, pneumonia, sepsis, meningoencephalitis, spread of inflammation to the interfascial space of the neck and posterior mediastinum with development of purulent mediastinitis and various septic complications.

The most unexpected and dangerous complication is death by asphyxia, which occurs when the abscess opens spontaneously due to aspiration of pus.

Thus, retropharyngeal abscess occurs mainly in early childhood due to the peculiarities of the anatomical structure of the pharyngeal space, loose tissue and lymph nodes. These anatomical features of the pharynx and pharyngeal space in childhood and the causative factors should be taken into account by the doctor in case of any deterioration of the child's general condition accompanied by hyperthermia, impaired breathing and swallowing difficulties. However, the less frequent but possible occurrence of a retropharyngeal abscess with atypical clinical symptoms after the age of 4 years should not be forgotten.

The Commission on Biomedical Ethics of the BSMU of the Ministry of Health of Ukraine (Chernivtsi) determined that the study was conducted in compliance with the "Rules of Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects" approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), Regulation (EU) No. 609 of 24 November 1986, and Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23 September 2009, No. 944 of 14 December 2009, No. 616 of 03 August 2012. The material presented in this article may be recommended for publication (Protocol No. 7 of 18 May 23).

Key words: Pharynx; Retropharyngeal Space; Abscess; Hyperthermia; Childhood; Opening; Drainage; Therapy.

Retropharyngeal abscess is an acute purulent inflammation of the lymph nodes and loose tissue of the pharyngeal space [1]. The pharyngeal space spans from the base of the skull to the lower edge of the pharynx [2]. It is bounded anteriorly by the posterior pharyngeal wall and posteriorly by the prevertebral fascia. Laterally, it is bounded by the parapharyngeal spaces and the neurovascular bundles of the neck. It extends into the posterior mediastinum inferiorly, which facilitates the spread of abscess into the mediastinum, causing mediastinitis [3, 4]. The lymph nodes of the pharyngeal space are regional to the nasopharynx, oropharynx, posterior nasal cavity,

auditory tube, and tympanic cavity [5-9].

Retropharyngeal abscess is an extremely serious pathology of early childhood and is observed in children of the first 4 years of life [10]. In children over the age of 4, it practically does not occur due to regression and obliteration of the lymph nodes and regression of the pharyngeal space [11, 12].

We have described a clinical case of the retropharyngeal abscess in a child aged 4 years and 10 months, the symptoms and course of which are radically different from the classic symptoms of this pathological condition in children of early childhood. In the differential diagnosis of the retropharyngeal

abscess it is necessary to distinguish it from a number of diseases, namely ARVI, acute nasopharyngitis, tonsillitis, including lingual and pharyngeal tonsils, stomatitis, paratonsillitis, paratonsillar abscess, Ludwig's angina, parapharyngeal phlegmon, phlegmon of the neck, mononucleosis, acute stenosing laryngotracheitis, acute subglottic laryngitis (pseudocroup), pneumonia, cervical lordosis, aneurysm of ascending aorta or cervical artery, tumors of the nasopharynx, foreign bodies of pharynx, larynx, and cervical esophagus [13-18].

Complications make the condition extremely dangerous. The most common occur in the second week if the process is undiagnosed and include laryngeal oedema with development of acute stenosis, pneumonia, sepsis, meningoencephalitis, spread of inflammation to the interfascial space of the neck and posterior mediastinum with development of purulent mediastinitis and various septic complications [19, 20]. The most unexpected and dangerous complication is death by asphyxia, which occurs when the abscess opens spontaneously due to aspiration of pus.

The prognosis is favourable with timely diagnosis and treatment (abscess opening, antibacterial and decongestant therapy, drainage) [21-25].

Delayed diagnosis and untimely opening of the abscess can lead to the above-mentioned complications. These can be life-threatening for the child.

Over the past 25 years (since 1987), 11 children with the diagnosis of pharyngeal abscess were treated in otorhinolaryngology departments in Chernivtsi region. Of these, 6 children were aged 5 months to 1 year, 3 children were aged 12 to 18 months, one was aged 2 years 2 months and one was aged 3 years.

All children had timely diagnosis, adequate treatment with abscess drainage and were discharged with recovery. The length of hospital stay for 10 children ranged from 8 to 11 bed days. One child, aged 1 year 3 months, was hospitalised for 17 days due to the development of septic complications. These data show that this pathology is observed in early childhood and over 25 years no case of retropharyngeal abscess has been observed in children over 4 years.

Therefore, we present a casuistic case of retropharyngeal abscess from clinical practice in a boy aged 4 years 10 months. The child was initially admitted to a city hospital's paediatric surgery unit for acute left-sided cervical lymphadenitis. Because of severe hyperthermia and intoxication syndromes, he received powerful antibacterial therapy, hyposensitisation and detoxification therapy. The child was consulted by a paediatrician, a paediatric otolaryngologist, a paediatric infectious disease specialist, a paediatric intensive care specialist and a paediatric haematologist in order to exclude relevant pathology and establish an accurate diagnosis. As a result of adequate therapy, the clinical course of cervical lymphadenitis improved moderately. On day 5, he was re-examined by a paediatric otolaryngologist and an otolaryngologist from the Chernivtsi Regional Clinical Hospital (CRCH). It was recommended that a CT scan of the neck be performed and that the child be transferred to the ENT Centre of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital with a diagnosis of

retropharyngeal abscess.

The patient was admitted to the ENT Centre of the CRCH in a state of moderate severity. The skin and visible mucous membranes were pale pink. Peripheral lymph nodes were not palpable except in the left neck, temperature was 37.60C, pulse was 104 beats/min, blood pressure was 90/55 mmHg.



Figure 1. CT scan of the neck

The patient complained of difficulty swallowing, pain in the right side of the neck, pain when turning the head, head position with a backward tilt to the right side. Conventional endoscopy of the ENTs, endovideorhinoscopy of the nose and nasopharynx, and fibrolaryngoscopy were performed. During oropharyngoscopy the patient opened his mouth freely, there was no trismus. There was no asymmetry of the soft palate. The palatine tonsils were grade I-II with a smooth surface without pathological content. There was only asymmetry along the posterior pharyngeal wall on the left, moderate infiltration, pastiness and hyperemia of the posterior pharyngeal wall on the left. In the nasopharynx: adenoid vegetations of grade I-II with signs of chronic adenoiditis. In the laryngopharynx: the lingual tonsil was not enlarged, the valleculae were free, the pyriform sinuses were open. The vocal folds were of normal colour, mobile, the glottis was of normal width, the voice was clear. There was no abnormality in the otoscopic picture. WT (AS=AD) = 6 m. On the left lateral surface of the neck, along the anterior border of the masseter muscle behind the angle of the mandible, an infiltrate was found, 3*2*2 cm, moderately painful on palpation, the overlying skin unchanged. A CT scan of the neck (Figure 1) showed a large right-sided retropharyngeal infiltrate with a clear contour, fluid content and abscess formation. There was thickening and infiltration of the retropharyngeal soft tissues and substenosis of the pharyngeal lumen. Complete blood count showed leukocytosis, left shift, elevated ESR (erythrocytes 3.2*10¹²/L, haemoglobin 98 g/L, colour index 0.9, leukocytes - 17*10⁹/L: eosinophils - 1, stab cells - 13, segmented cells - 70, lymphocytes - 12, monocytes - 4.

During the examination, a diagnostic puncture of the posterior pharyngeal wall at the site of the right infiltrate was performed, yielding 1 ml of pus and confirming the diagnosis of a right retropharyngeal abscess. The following was recommended: opening of the retropharyngeal abscess under general anaesthesia with subsequent drainage and antibiotic therapy.

Under general combined anaesthesia with tracheal intubation using a mouth dilator, a surgical incision was made 1 cm from the midline in the oropharynx and partially in the larynx at the site of the greatest protrusion. 3-4 ml of pus was removed using an electric suction device with a flexible catheter. The abscess cavity was debrided and washed with Decasan antiseptic solution.

There were no complications in the postoperative period. Daily debridement of the wound edges at the site of the abscess incision was performed under adequate intravenous anaesthesia for the next 3 days. The forceps was inserted into the abscess cavity through the site of the previous incision, the branches of the instrument were moved apart to ensure the effective drainage of purulent contents. The patient received the following treatment: Zinaceph 0.75 ml IV drip 2 times a day for 7 days, Rheosorbilact 150 ml IV once a day for 2 days, saline 0.9% 200 ml + 5% ascorbic acid solution 2 ml IV once a day for 3 days, Dexalgin 1.0 ml in saline 4 ml. 1 time a day on the day the abscess was opened. The patient received the following treatment: Zinaceph 0.75 ml IV drip 2 times a day for 7 days, Rheosorbilact 150 ml IV once a day for 2 days, saline 0.9% 200 ml + 5% ascorbic acid solution 2 ml IV once a day for 3 days, Dexalgin 1.0 ml in saline 4 ml. 1 time a day on the day the abscess was opened. The child's condition improved, treatment dynamics positive. On day 9, the child's general condition was satisfactory, body temperature was 36.6°C, sleep and appetite were normal. There were no clinical signs of abscess. Control clinical blood test before discharge: erythrocytes 3.7*10¹²/l, haemoglobin 110 g/l, colour index 1.0, leukocytes 7.2*10⁹/l: eosinophils-2, stab cells-6, segmented

cells-62, lymphocytes-26, monocytes-4, ESR 28 mmol/l. The patient was discharged with recovery. It was recommended to follow up with an otorhinolaryngologist at the place of residence, to have a control examination in 1 month, and in the future, if indicated, to address the issue of surgical intervention for grade I-II adenoids in a planned manner. Thus, as a result of timely intervention, serious complications were avoided and the child, who developed a retropharyngeal abscess with an atypical presentation, recovered completely.

The Commission on Biomedical Ethics of the BSMU of the Ministry of Health of Ukraine (Chernivtsi) determined that the study was conducted in compliance with the "Rules of Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects" approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), Regulation (EU) No. 609 of 24 November 1986, and Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23 September 2009, No. 944 of 14 December 2009, No. 616 of 03 August 2012. The material presented in this article may be recommended for publication (Protocol No. 7 of 18 May 23).

Conclusion:

Retropharyngeal abscess occurs mainly in early childhood due to the peculiarities of the anatomical structure of the pharyngeal space, loose tissue and lymph nodes. These anatomical features of the pharynx and pharyngeal space in childhood and the causative factors should be taken into account by the doctor in case of any deterioration of the child's general condition accompanied by hyperthermia, impaired breathing and swallowing difficulties. However, the less frequent but possible occurrence of a retropharyngeal abscess with atypical clinical symptoms after the age of 4 years should not be forgotten. In such cases, a CT scan of the neck is mandatory for diagnosis.

Sources of funding: self-financing

The author declares no conflict of interest.

References

1. Тишко ФО, Павлова ОВ. Заглотковий абсцес. Здоров'я України. Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія. 2011;3:60-2.
2. Півторак ВІ, Проніна ОМ, редактори. Оперативна хірургія і топографічна анатомія голови та шиї. Вінниця: Нова Книга; 2016. 312 с.
3. Півторак ВІ, Кобзар ОБ, Шевчук ЮГ. Короткий курс клінічної анатомії та оперативної хірургії. Вінниця: Нова Книга; 2019. 224 с.
4. Півторак ВІ, Кобзар ОБ, редактори. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Т.1. Вінниця: Нова Книга; 2021. с. 194-205.
5. Wang LF, Tai CF, Kuo WR, Chien CY. Predisposing factors of complicated deep neck infections: 12-year experience at a single institution. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;39(4):335-41.
6. Grisaru-Soen G, Komisar O, Aizenshtein O, Soudack M, Schwartz D, Paret G. Retropharyngeal and parapharyngeal abscess in children – epidemiology, clinical features and treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(9):1016-20. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.05.030
7. Tebruegge M, Curtis N. Infections of the upper and middle airways. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 5th ed. Elsevier Inc.; 2018. Chapter 28; p. 208-15. doi: 10.1016/B978-0-323-40181-4.00028-1
8. Elsherif AM, Park AH, Alder SC, Smith ME, Muntz HR, Grimmer F. Indicators of a more complicated clinical course for pediatric patients with retropharyngeal abscess. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(2):198-201. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.11.010
9. Gaglani MJ, Edwards MS. Clinical indicators of childhood retropharyngeal abscess. *Am J Emerg Med.* 1995;13(3):333-6. doi: 10.1016/0735-6757(95)90214-7
10. Parton V, Roudaut RY, Brosset P, Vivent M, Aubry K, Leboulanger N. Right fourth branchial cyst presenting as retropharyngeal collection in a neonate. *J Perinatol.* 2012;32(2):153-5. doi: 10.1038/jp.2011.107

11. Philpott Cm, Selvadurai D, Banerjee AR. Pediatric retropharyngeal abscess. *J Laryngol Otol.* 2004;118(12):919-26. doi: 10.1258/0022215042790538
12. Morrison JE Jr, Pashley NR. Retropharyngeal abscesses in children: a 10-year review. *Pediatr Emerg Care.* 1988;4(1):9-11. doi: 10.1097/00006565-198803000-00003
13. Ungkanont K, Yellon RF, Weissman JL, Casselbrant ML, González-Valdepeña H, Bluestone CD. Head and neck space infections in infants and children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112(3):375-82. doi: 10.1016/s0194-59989570270-9
14. Reynolds SC, Chow AW. Severe soft tissue infections of the head and neck: a primer for critical care physicians. *Lung.* 2009;187(5):271-9. doi: 10.1007/s00408-009-9153-7
15. Wajn J, von Buchwald C, Ardal H. Late diagnosis of retropharyngeal abscess in an infant. *Ugeskr Laeger.* 1993;155(28):2211-2.
16. Ueda Y, Saita Y, Matsuzawa T, Wada T, Kanai N, Kobayashi I. Six patients with Kawasaki disease showing retropharyngeal low-density areas on computed tomography. *Pediatr Int [Internet].* 2010[cited 2023 Apr 03];52(4):e187-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1442-200X.2010.03115.x> doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03115.x
17. Daniel R, Stokes P, Dhillon K, Walsh P. The accuracy of lateral X-ray and computed tomography in diagnosis of pediatric retropharyngeal abscess: a systematic review. *Aust J Otolaryngol [Internet].* 2020[cited 2023 Apr 03];3:12. Available from: <https://www.theajo.com/article/view/4273/pdf> doi: 10.21037/ajo.2020.03.02
18. Uzomefuna V, Glynn F, Mackle T, Russell J. Atypical locations of retropharyngeal abscess: beware of the normal lateral soft tissue neck X-ray. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(12):1445-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.09.008
19. Parhiscar A, Har-EI G. Deep neck abscess: a retrospective review of 210 cases. *Ann Oto Rhinol Laryngol.* 2001;110(11):1051-4. doi: 10.1177/000348940111001111
20. Wang KY, Lin HJ, Chen YH. Retropharyngeal abscess with descending necrotizing mediastinitis. *J Emerg Med.* 2012;43(1):114-5. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.04.028
21. Pelaz AC, Allende AV, Pendas JLL, Nieto CS. Conservative treatment of retropharyngeal and parapharyngeal abscess in children. *J Craniofac Surg.* 2009;20(4):1178-81. doi: 10.1097/scs.0b013e3181acdc45
22. Bochner RE, Gangar M, Belamarich PF. A clinical approach to tonsillitis, tonsillar hypertrophy, and peritonsillar and retropharyngeal abscesses. *Pediatr Rev.* 2017;38(2):81-92. doi: 10.1542/pir.2016-0072
23. Kirse DJ, Robeesson DW. Surgical management of retropharyngeal space infections in children. *Laryngoscope.* 2001;111(8):1413-22. doi: 10.1097/00005537-200108000-00018
24. Jennings CR. Surgical anatomy of the neck. In: Gleeson M, Hilbert JS, editors. *Scott-Brown's otorhinolaryngology, head and neck surgery.* 7th ed. London: Hodder Arnold; 2008. Vol II; p. 1744-45.
25. Rao MS, Raju YL, Vishwanathan P. Anaesthetic management of difficult airway due to retropharyngeal abscess. *Indian J Anaesth.* 2010;54(3):246-8. doi: 10.4103/0019-5049.65376

КАЗУЇСТИЧНИЙ ВИПАДОК РЕТРОФАРИНГЕАЛЬНОГО АБСЦЕСУ З АТИПОВОЮ КЛІНІЧНОЮ КАРТИНОЮ У ДИТИНИ

О.Г. Плаксивий¹, О.О. Мазур¹, М.М. Цуркан², Т.Г. Чифурко², К.І. Яковець¹

**Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)¹
ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (м. Чернівці, Україна)²**

Резюме.

Ретрофарингеальний абсцес – це гостре гнійне запалення лімфатичних вузлів і пухкої клітковини заглоткового простору. Заглотковий простір розташований від основи черепа до нижнього краю глотки. Він обмежений спереду задньою стінкою глотки, а ззаду – пердвертебральною фасцією. З боків межує з парафарингеальними просторами і з судинно-нервовими пучками ший, а донизу переходить в заднє межистіння, що сприяє розповсюдженню гнійника у середостіння, викликаючи медіастиніт. Лімфатичні вузли заглоткового простору є регіонарними для носо-, і ротоглотки, задніх відділів порожнини носа, слухової труби, барабанної порожнини. Тому причинними факторами ретрофарингеального абсцесу є запальні захворювання верхніх дихальних шляхів і середнього вуха. Ретрофарингеальний абсцес є надзвичайно серйозною патологією раннього дитячого віку і спостерігається у дітей перших 4 років життя. У дітей, віком понад 4 роки практично не буває, тому що відбувається регрес і облітерація лімфатичних вузлів та зворотній розвиток заглоткового простору.

Нами описано клінічний випадок ретрофарингеального абсцесу у дитини 4 років 10 місяців, симптоматика і перебіг якого кардинально відрізняється від класичної симптоматики даного патологічного стану у дітей раннього дитячого віку. Проводячи диференційну діагностику ретрофарингеального абсцесу необхідно диференціювати його з низкою захворювань, а саме: гострою респіраторною вірусною інфекцією, гострим ринофарингітом, ангіною, в тому числі язикового і глоткового мигдаликів, стоматитом, паратонзилітом, паратонзиллярним абсцесом, флегмоною дна порожнини рота, парафарингеальною флегмоною, флегмоною ший, мононуклеозом, гострим стенозуючим ларинготрахеїтом, гострим підскладковим ларингітом (несправжній круп), пневмонією, лордозом шийного відділу хребта, аневризмою висхідної і глоткової артерій, пухлиною носоглотки, стороннім тілом глотки, гортані та шийного відділу стравоходу.

Дане захворювання небезпечно через цілу низку ускладнень. Найчастіше ускладнення спостерігається на другому тижні захворювання у випадках недіагностованого процесу - набряк гортані із розвитком гострого стенозу, пневмонія, сепсис, менінгоенцефаліт, розповсюдженість запалення у міжфасціальний простір ший і заднє середостіння із розвитком гнійного медіастиніту і ряд септичних ускладнень. Найбільш неочікуваними і небезпечними ускладненнями є летальні наслідки від асфіксії, яка настає при самовільному розкритті абсцесу внаслідок аспірації гною.

Отже, ретрофарингеальний абсцес, в основному, виникає в ранньому дитячому віці у зв'язку з особливостями анатомічної будови заглоткового простору, пухкою клітковиною і лімфатичними вузлами. Ці анатомічні особливості будови глотки і заглоткового простору в дитячому віці та причинні фактори має враховувати лікар за будь якого погіршення загального стану дитини, що супроводжується гіпертермією та погіршенням дихання і ковтання. Але, також слід не

забувати про, менш ймовірно, але можливе, виникнення ретрофарингеального абсцесу з атипичною клінічною симптоматикою і у віці після 4 років.

Комісія з біомедичної етики БДМУ МОЗ України (м. Чернівці) встановила, що дослідження виконане з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996р.), Директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Наведений в роботі матеріал може бути рекомендований до друку (протокол №7 від 18.05.23 р.).

Ключові слова: глотка; ретрофарингеальний простір; абсцес; гіпертермія; дитячий вік; розтин; дренажування; терапія.

Contact Information:

Oleksandr Plaksyvyi – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: plaksyvyi.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7836-9188>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506765982>

Olha Mazur – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: mazur.olga@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0927-1651>

Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/HZJ-3387-2023>

Mykhailo Tsurkan – otolaryngologist of the "ENT-Center" structural unit of the OKNP "Chernivtsi Region Clinical Hospital" (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: miha050513@gmail.com

Chyfurko Taras Hryhorovych – otolaryngologist, Head of the structural unit "ENT center" of the OKNP "Chernivtsi Region Clinical Hospital" (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: chtg@i.ua

Karolina Yakovets – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: jakovets.karolina@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2291>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203878065>

Контактна інформація:

Плаксивий Олександр Григорович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри дитячої хірургії та отоларингології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: plaksyvyi.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7836-9188>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506765982>

Мазур Ольга Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри дитячої хірургії та отоларингології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: mazur.olga@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0927-1651>

Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/HZJ-3387-2023>

Цуркан Михайло Мірчевич – лікар-отоларинголог структурного підрозділу «ЛОП-центр» ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (м. Чернівці, Україна).

e-mail: miha050513@gmail.com

Чифурко Тарас Григорович – лікар-отоларинголог, завідувач структурного підрозділу «ЛОП-центр» «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (м. Чернівці, Україна).

e-mail: chtg@i.ua

Яковець Кароліна Іванівна - кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри дитячої хірургії та отоларингології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: jakovets.karolina@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2291>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203878065>



Received for editorial office on 07/02/2023
Signed for printing on 13/05/2023

Д.Ляшов

Акконський університет гуманітарних наук
(м. Берлін, Німеччина)

НАВЧАННЯ, МЕДИЧНА ОСВІТА ТА ПРОФЕСІЙНИЙ ОБМІН ДЛЯ РОЗВИТКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ В УМО- ВАХ ВІЙНИ

Проект Інституту досліджень міжнародної
допомоги в Акконському університеті
гуманітарних наук (м. Берлін, Німеччина)

Акконський університет гуманітарних наук у Берліні з 2009 року є першим у Німеччині університетом гуманітарних наук. Визнаний державою університет *Johanniter Unfall-Hilfe e.V. (JUH)* пропонує міждисциплінарні навчальні програми в галузі медсестринства та медицини, освіти та соціальної роботи, а також гуманітарної допомоги та цивільного захисту. У своєму практично-орієнтованому навчанні та прикладних дослідженнях Акконський університет тісно співпрацює з національними та міжнародними соціальними та гуманітарними організаціями, асоціаціями та державними установами.

«Як університет гуманітарних наук, ми робимо свій внесок у спільне життя в суспільстві, в якому відбуваються глибокі процеси змін у сфері охорони здоров'я, науки, демографії, екології та політики. Ми хочемо інтегрувати явища цих змін у наші навчальні програми, досліджувати їх через дослідницькі проекти та формувати їх через наукові та орієнтовані на майбутнє підходи до рішень таким чином, щоб зробити сталий внесок у безпеку постачання, соціальну справедливість та збереження ресурсів. Ми хочемо сприяти подальшому розвитку гуманітарних наук та стимулювати інновації. У своїх діях ми дотримуємося християнського образу людини та дияконічної місії нашого оператора, «*Johanniter-Unfall-Hilfe*», - зазначають керівники університету.

Інститут досліджень міжнародної допомоги, заснований у 2018 році, є академічною установою Акконського університету гуманітарних наук. Він об'єднує тематичні координаційні центри прикладних досліджень для гуманітарної допомоги та співпраці у сфері розвитку, бере участь як центр передового досвіду в глобальній мережі *Global Health* по всьому світу, роблячи ефективний внесок у покращення глобальної охорони здоров'я та сприяє інтернаціоналізації Акконського університету гуманітарних наук у цій галузі.

Керівник Інституту досліджень міжнародної допомоги – віце-президент Акконського університету гуманітарних наук, директор програми «Міжнародна допомога в надзвичайних ситуаціях та катастрофах», професор, доктор медицини, доктор філософії Тімо Ульріхс.

Поточним проектом Інституту є «Сприяння охороні здоров'я в Україні в умовах війни. Навчання, медична освіта та професійний обмін через подкасти та на місці».

З російською загарбницькою війною проти України суттєво зросло навантаження на систему охорони здоров'я. Щодня, на жаль, зростає кількість постраждалих серед цивільного населення та серед військових; велика кількість внутрішньо

переміщених осіб потребує додаткової підтримки. Заклади охорони здоров'я, енергетична інфраструктура стали постійною мішенню та метою цілеспрямованого руйнування. Тому з кожним днем стає більш складним й затратним повне забезпечення надання медичної допомоги населенню. У цій ситуації постає нагальна необхідність постійного вдосконалення професійних навичок спеціалістів не лише в травматології, військовій медицині та психіатрії, а й в інших медичних сферах, до прикладу, медсестринстві, педіатрії, акушерстві, внутрішніх хворобах тощо.

Проект має на меті підтримку безперервного навчання медиків та фінансується Федеральним міністерством охорони здоров'я Німеччини. На основі сучасних та актуальних, розроблених і впроваджених у Німеччині текстів, які підготовлені німецькими медичними фахівцями, ми пропонуємо перекладені українською мовою короткі аудіоподкасти. Випуски подкасту, тривалістю до 20 хвилин, містять або окрему тему, або є частиною конкретного тематичного блоку. Матеріали подкасту охоплюють різноманітні теми та знаходять слухачів серед різних груп медичних фахівців. Ми постійно шукаємо можливості вдосконалювати якість та актуальність нашого подкасту та щоденно працюємо над розширенням партнерської мережі в Україні.

Два випуски подкастів присвячені неонатальним тематикам, а саме, лікувальній гіпотермії, автором якого є доктор медицини Давід Ссекессі (Клініка Вест-Бранденбурга, м. Потсдам, Німеччина), та синдрому раптової дитячої смерті за авторством професора, доктора медицини Томаса Ерлера (Клініка Ернста фон Бергмана, м. Потсдам, Німеччина). Ми будемо щиро раді, якщо кожен співробітник або слухач університету, кожен з випускників, хто присвятив себе медичній допомозі, знайде в нашому подкасті цікавий та необхідний для себе матеріал, який допоможе підтримувати безперервну медичну освіту та підвищувати якість надання медичної допомоги.

Посилання на опубліковані матеріали:

Подкаст в цілому
<https://open.spotify.com/show/4TUvyp4Kb3ZjYfTNU5tNIc?si=c04fad65610b4c8b>

Лікувальна гіпотермія новонароджених
<https://open.spotify.com/episode/16Rv1Yks1C40RmkHksjfrC?si=CLHAbaUBSIKTj9O1vw6fAQ>

Синдром раптової дитячої смерті
<https://open.spotify.com/episode/4LjGvXGfEcu3KkFhuv012u?si=C5EaM62NT5yx1R3qKpV9lw>

Як пандемія коронавірусу впливає на глобальну та регіональну боротьбу з туберкульозом – і як реагувати

<https://open.spotify.com/episode/5Y9OC2TVOEzWWvF90zJX7U?si=-uB8Bz-8RIqkmKFInbzyrw>

Позитивні аспекти помилок у кризових ситуаціях у системі охорони здоров'я

<https://open.spotify.com/episode/2c0kkOPvfYb6QS59ZGtXY1?si=J-3VxZsRTnydK13h13VZ1g>

Гігієнічне навчання та заходи захисту від інфекційних захворювань, таких як SARS-CoV-2, в умовах воєнного часу

<https://open.spotify.com/episode/1LG3KD8hehEz3mPlqtWRsU?si=dfjgrMBbSPOU2qSvavXa9g>

Селективний мутизм як симптом посттравматичного стресового розладу у дітей та підлітків, травмованих війною

<https://open.spotify.com/episode/4LjGvXGfEcu3KkFhuv012u?si=C5EaM62NT5yx1R3qKpV9lw>

Клінічна картина й особливості догляду при черепно-мозковій травмі та субарахноїдальному крововиливі

https://open.spotify.com/episode/58ymjcNU5eXY6DsRVJwnuX?si=2k78IdaFT1eA3xNKiv_3MQ

Психічне здоров'я під ударом

<https://open.spotify.com/episode/2wkukJQs4IKqVuLF6yfZXp?si=BoViFsnBRE2shBo2qXcQRA>

Розлади здоров'я пов'язані зі спекою

<https://open.spotify.com/episode/2h9qHuCwzV7Pn9cESVrPRD?si=UN9SPcXyQ4usxmVUn51hVQ>

Теми запланованих випусків (для інформації)

- Негоспітальна пневмонія
- Хвороба Мальборо
- Фізіотерапія при гострому неспецифічному болю
- Робота з людьми з деменцією
- Невідкладна медична допомога важкопораненим на місці нещасного випадку
- Напружений пневмоторакс

Контактна інформація:

Дмитро Ляшов – науковий співробітник Інституту дослідження міжнародної допомоги Акконського університету гуманітарних наук (м. Берлін, Німеччина)

ЮБІЛЕЇ / ANNIVERSARIES



АКАДЕМІК НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ ПРОФЕСОР ДМИТРО ІЛЛІЧ ЗАБОЛОТНИЙ (ДО 75-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

Заболотний Дмитро Ілліч – директор Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» керівник клініки запальних захворювань ЛОР-органів, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, Віцепрезидент Національної академії медичних наук України, Заслужений діяч науки і техніки України, Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки

8 листопада 2022 року виповнилося 75 років від дня народження видатному вченому, доктору медичних наук, професору, академіку НАМН України, заслуженому діячу науки і техніки України, керівнику клініки запальних захворювань ЛОР-органів, директору Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» Заболотному Дмитрові Іллічу.

Народився ювіляр 8 листопада 1947 р. у с. Мазурівка, Тульчинського р-ну Вінницької області. У 1965 р. він закінчив Тульчинську СШ №2; з 1965 по 1971 р. навчався в Чернівецькому медичному інституті, нині Буковинський державний медичний університет.

Після закінчення Чернівецького медичного інституту з 1971 по 1975 р. працював на Хмельниччині лікарем-інтерном оториноларингологічного відділення Хмельницької міської лікарні, а згодом лікарем-ординатором та завідувачем оториноларингологічного відділення Волочеської центральної районної лікарні. З 1975 по 1977 р. навчався в клінічній ординатурі Київського науково-дослідного інституту отоларингології МОЗ України. З 1977 по 1985р. працював молодшим, старшим науковим співробітником, а в 1985 році був призначений на посаду заступника директора з наукової роботи Київського науково-дослідного інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка МОЗ України. З жовтня 1985 року і по теперішній час очолює Державну установу «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» (до 2000 р. – Київський науково-дослідний інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Міністерства охорони здоров'я України).

У 1978 р. Д.І. Заболотний захистив кандидатську дисертацію «Клініко-експериментальне обґрунтування низькомолекулярного препарату

тимуса – ЛСВ для лікування хворих алергічними ринітами», а в 1988 р. – дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук на тему «Клініко-експериментальне обґрунтування і розробка принципів комплексної терапії неспецифічних запальних і алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів з використанням імуномодулятора типу фенілімідазотіазолу». У 1992 р. Д.І. Заболотному присвоєно вчене звання професора, у 2000 р. – обрано членом-кореспондентом Академії медичних наук України, а 13.09.2010 р. – дійсним членом (академіком) Національної Академії медичних наук України за фахом «Хвороби вуха, горла і носа». З січня 2016 р. Д.І. Заболотний є Віце-президентом Національної академії медичних наук України.

Дмитро Ілліч Заболотний – відомий учений, висококваліфікований лікар-оториноларинголог, який володіє широким арсеналом консервативних і оперативних методів лікування захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха. Проходив стажування в клініках Австрії, Німеччини, США та ін.

Основні напрямки наукової діяльності Д.І. Заболотного пов'язані з проблемами оториноларингології, імунології, алергології, онкології.

Д.І. Заболотний вніс значний вклад у наукову розробку проблеми з вивчення стану місцевого та системного імунітету в осіб із запальними та алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів та вуха. Ним розроблено принципи місцевого застосування натуральних та синтетичних імуномодуляторів для профілактики та лікування хворих на алергічні та неспецифічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів та вуха. Д.І. Заболотний вперше в 1977 р. запропонував низькомолекулярний препарат тимуса (вілозен) для лікування хворих на алергічні захворювання дихальних шляхів, який і до сьогоднішнього дня широко використовується в багатьох країнах світу. Широко відомі його праці з розробки та впровадження різних, у тому числі неінвазивних, методів специфічної імунотерапії в осіб з алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. За його ініціативою в Інституті отоларингології був створений сучасний Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів.

З 1986 року за його ініціативою та керівництвом в Інституті отоларингології проводиться вивчен-

ня впливу малих доз радіації на ЛОР-органи та організм у цілому на основі експериментальних та клінічних досліджень. Ре-зультати електрофізіологічних досліджень у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та мешканців забруднених територій лягли в основу монографії у двох томах.

Професор Д.І. Заболотний є ініціатором та координатором розробки та впровадження в Україні найпередовішої у світі технології кохлеарної імплантації для реабілітації хворих із глухотою, широкого використання ензимоте-рапії в оториноларингології, нових підходів до специфічної імунотерапії людей з алергічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів з розробкою та використанням широкого спектра вітчизняних алергенів, нових методів ендоскопічної хірургії на ЛОР-органах та основи черепа, складних краніофаци-альних хірургічних втручань у хворих з пухлинами основи черепа та ін. Ним запропоновано досить ефективний трансоральний метод видалення пухлин парафарингеального простору, удосконалено різні методи пластики твердої мозкової оболонки при ліквореях та інші.

Д.І. Заболотний, академік Національної академії медичних наук України – добре відомий вчений оториноларинголог і за кордоном. З 90-х років він бере активну участь у різних з'їздах, конференціях за кордоном, такі ж заходи проводяться за участю провідних спеціалістів Європи та Світу в Україні. Так, в 1991 р. в Києві проходив Європейський Конгрес фониатрів, в якому брали участь не тільки спеціалісти оториноларингологи з Європи, але й зі США, Японії, Ізраїлю, Австралії, ПАР, Бразилії та ін. В наступні роки – Міжнародний Конгрес з ЛОР-онкопатології; в 1994 р. – Українсько-Американський Конгрес з оториноларингології; в 1996 р. – міжнародна конференція з хронічного риносинуситу та поліпозу носа, в якій взяли участь більше 100 іноземних спеціалістів; а в Україні проведено більш ніж 30 різних міжнародних конференцій в Києві, Одесі, Дніпропетровську, Чернівцях, Львові та інших містах України.

Дмитро Ілліч – автор понад 1000 наукових праць, у тому числі 38 моно-графій, 25 підручників, навчальних посібників та довідників, понад 70 вина-ходів та патентів. Ним підготовлено більше 50 докторів та кандидатів медич-них наук.

Основні наукові праці: «Новоутворення вуха: клініка, діагностика, лі-кування» (1997 р.); «Оториноларингологія» (1999 р.); «Теоретические аспек-ты генеза и терапии хронического тонзиллита» (1998 р.); «Алергічний риніт. Етіологія, патогенез, специфічна діагностика» (2000 р.); «Хропіння та його лікування» (2004 р.); «Дитяча амбулаторна оториноларингологія» (2005 р.); «Сенсоневральна приглухуватість» (2007 р.); «Молекулярная патология бел-ка» (2008 р.); «Справочник по онкологии» (2008 р.); «Вушні шуми» (2009 р.); «Оториноларингологія: підручник» (2010 р.); «Папіломатоз гортані та трахеї у дітей» (2010 р.); «Функциональная эндоскопическая ринохирургия» (2010 р.); «Медичний словник оториноларингологічних термінів» (2011 р.); «Юношеская ангиофиброма» (2011 р.); «Хирургическое лечение рака полости носа и околоносовых пазух» (2012 р.); «Гострий та хронічний риніт» (2014 р.); «Органосберегающее лечение рака гортани, рото-глотки, их рецидивов и ос-ложнений» (2014 р.);

«Диагностика и хирургическое лечение больных с опу-холями фаринго-парафарингеальной области» (2014 р.); «Гострий та хронічний ларингіт» (2015 р.); «Алергічний риніт у дітей» (2016 р.); «Етіологія, па-тогенез, клініка та лікування хвороб клиноподібної пазухи» (2018); «Vestibular System: Anatomy, Physiology, and Clinical Evolution» (2020); «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020» (2020); «Сучасні методи діагностики та мікрохірургії хвороб вуха у дітей» (2021); «Гострі неспецифічні хвороби гортані» (2021); «Management of pediatric trauma: ENT view» (2021).

Свою діяльність він успішно поєднує із суспільною і громадською ро-ботою. Професор Заболотний Д.І. є Головою ГО Українське наукове медичне товариство оториноларингологів, Президентом федерації громадських меди-чних об'єднань України, членом Президії вченої медичної ради Міністерства охорони здоров'я України, членом медичної секції Комітету по Державних преміях України у галузі науки і техніки при Кабінеті Міністрів України, членом Правління Європейської федерації оториноларингологів, почесним професором Буковинського державного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та Медичного і Фармацевтичного Університету «Ніколає Тестемітану» (Рес-публіка Молдова), почесним членом Грузинського товариства оториноларин-гологів, головним редактором журналів «Оториноларингологія», «Риноло-гія», «Оториноларингологія Восточная Европа», членом редколегії і редак-ційних рад багатьох вітчизняних та закордонних журналів.

Наукова робота та громадська діяльність Дмитра Ілліча Заболотного відзначена високими державними нагородами, зокрема орденом «За заслуги» III ступеня, почесними грамотами Верховної Ради України та Кабінету Міні-стрів України, Президії Національної академії медичних наук України та Мі-ністерства охорони здоров'я України, Державної адміністрації міста Києва.

Заслужений діяч науки і техніки України (1997 р.); Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки (2011 р.).

Професорсько-викладацький склад Буковинського державного медично-го університету пишається тим, що Д.І.Заболотний випускник Чернівецького медичного інституту 1971 р., підтримує дружні відношення з нашим навча-льним закладом. Своє 75-річчя Дмитро Ілліч зустрічає в розквіті творчих сил, як яскрава особистість, мудрий керівник, прекрасний лікар, чудова людина. Академіка Д.І. Заболотного високо шанують колеги та численні учні за висо-кий професіоналізм, повсякчасну готовність прийти на поміч.

Щиро вітаємо Дмитра Ілліча! Бажаємо міцного здоров'я, довголіття, но-вих творчих злетів, здійснення всіх задумів та починань, миру в Україні та перемоги.

*Голова Вченої ради закладу вищої освіти
«Буковинський державний медичний університет»,
д.мед.н., професор Т. М. Бойчук
Завідувач курсу отоларингології закладу вищої освіти
«Буковинський державний медичний університет»,
к.мед.н., доцент О. Г. Плаксивий
Стаття фонду*

**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.slovník.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 англійськомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;

- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, 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 зазначати скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англомовні: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals²¹](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup)
- україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf¹](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf<sup>1</sup)

	СХЕМА	ПРИКЛАД
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ільченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, 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 Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33. Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 p. ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З НЕСКІНЧЕННОЮ ПІСЛЯДІЄЮ [ДИСЕРТАЦІЯ]. ЧЕРНІВЦІ: ЧЕРНІВ. НАЦ. УН-Т; 2014. 68 с. SHVACHKA MT. VLASTYVISTI ROZVIAZKIV SKHOLASTYCHNYKH DYFERENTSIALNO-FUNKTSIONALNYKH RIVNIAN Z NESKINCHENOIU PISLIADIIEIU [DYSERTATSIIA]. CHERNIVTSI: CHERNIV. NATS. UN-T; 2014. 68 s.
Автореферат чи дисертація (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал. або Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД. або Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.	Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проєктів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nouu.org.ua/article/view/37210 Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/
електронний ресурс (веб-сайт)	Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.uran.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376 Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsky botanichnyy 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-Гузева, 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:

Yuliya Hodovanets, 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 25.06.2023 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