Буковинський державний медичний університет МОЗ України
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

Том XIII, №3(49), 2023
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал
Видається з 2011 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №18106-6906 від 2.09.2011 р.

Засновники: Буковинський державний медичний університет
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

Відповідно 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 (відповідно до Порядку формування Переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України від 15 січня 2018 року № 32, зареєстрованого в Мін'юсті України 06 лютого 2018 року за № 148/21600):
- Наказом Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 року № 409, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 06.02.2018 року за № 148/21600, 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».
- Наказом Міністерства освіти і науки України від 23.08.2023 року № 1035 видання перенесене з Категорії «Б» до Категорії «А».

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: Neonatologiâ, hìrurgiâ ta perinatal′na medicina (Onl ine)
Abbreviated key title: Neonatol. hìr . 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 Україниу, спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

Юзько Олександр Михайлович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

Горбатюк Ольга Михайлівна – д.мед.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупик а, 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)

Гречаніна 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. Руднєва, професор кафедри клінічної лабораторної дагностики 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 – **Горовенко Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор (м. Київ, Україна)
Неонатальна хірургія – **Лосєв О.О.**, д.мед.н., професор (м. Одеса, Україна)
Педіатрія – **Сорокман Т.В.**, д.мед.н., професор (м. Чернівці, Україна)
Акушерство та гінекологія – **Андрієць О.А.,** 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, професор 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. Бір мінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, У країна)
Власова О.В. (м.Чернівці, Україна)
Воробйова О.В. (м. Київ, У країна)
Дессі А. (м. К альярі, Італія)
Ковальова О.М. (м. По лтава, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Ліхачова А.С. (м. Харків, У країна)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єрев ан, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. По лтава, Україна)
Редько І.І. (м. За поріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Г рац, Австрія)
Ріга О.О. (м. Харків, У країна)
Кісельова М.М. (м. Львів, У країна)
Нікуліна Л.І. (м. Київ, У країна)
Шунько Є.Є. (м. Київ, У країна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, У країна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:
Бабуч С.І. (м. Кишинев, М олдова)
Боднар О.Б. (м.Чернівці, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Конопліцький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Левицька 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 Узбекістан)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:
Абрамян Р.А. (м. Єрев ан, Вірменія)
Багірова Х.Ф. (м. Бак у, Азербайджан)
Бойчук А.В. (м. Т ернопіль, Україна)
Геряк С.М. (м. Т ернопіль, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, У країна)
Громова А.М. (м. По лтава, Україна)
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, У країна)
Каліновська І.В. (м. Чернівці, У країна)
Кравченко О.В. (м.Чернівці, Україна)
Ліхачов В.К. (м. Полтава, Україна)
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, У країна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г.(м. Єреван, Вірменія)
Пирогова В.І. (м. Львів, У країна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, У країна)
Резніченко Г.І. (м. За поріжжя, Україна)
Щербина М.О. (м. Харків, У країна)

ПЕДІАТРІЯ:
Аряєв М.Л. (м. О деса, Україна)
Безрук В.В. (м.Чернівці, Україна)
Борисова Т.П. (м. Дніпро, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, У країна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бішк ек, Киргизія)
Гончарь М.О. (м. Харків, У країна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, У країна)
Іванько О.Г. (м. За поріжжя, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, У країна)
Ковтюк Н.І. (м. Чернівці, У країна)
Котова Н.В. (м.О деса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривопустов С.П. (м. Київ, У країна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Нечитайло Д.Ю. (м. Чернівці, У країна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Т ернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, У країна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, У країна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, У країна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:
Веропотвелян М.П. (м. Кривий Ріг, Україна)
Галаган В.Д. (м. Київ, У країна)
Гнатейко О.З.(м. Львів, Україна)
Ластівка І.В. (м. Чернівці, У країна)

ПАТОЛОГІЯ:
Бамбуляк А.В. (м. Чернівці, У країна)
Годованець О.І. (м. Чернівці, У країна)
Задорожна Т.Д. (м.Київ, Україна)
Заморський І.І. (м. Чернівці, У країна)
Зябліцев С.В. (м.Київ, Україна)
Кузняк Н.Б. (м. Чернівці, У країна)
Проняєв Д.В. (м. Чернівці, У країна)
Роговий Ю.Є. (м. Чернівці, У країна)
Ситнікова В.О. (м.О деса, Україна)
Слободян О.М. (м. Чернівці, У країна)
Степаненко О.Ю. (м.Харків, Україна)
Цигикало О.В. (м. Чернівці, У країна)
Марковський В.Д. (м. Харків, У країна)

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
Протокол №1 від 28 серпня 2023 року

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ
Редакційно-видавничий відділ
Буковинського державного медичного університету МОЗ України
Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2
Код ЄДРПОУ 02010971
Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна
Контактний телефон: +38 (0372) 52-39-63
e-mail: print@bsmu.edu.ua

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «Редакція журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»
Адреса: 04053, м. Київ, пров. Бехтерівський, 4Б, оф. 47
Код ЄДРПОУ 42656224
Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович
Контактні телефони: +380673270800
e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: Буковинський державний медичний університет МОЗ України,
Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. Заступнику головного редактора
журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" професору Годованець Юлії Дмитрівні.
Контактний телефон: +38(050)6189959
E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Офіційний web-сайт журналу: http://neonatology.bsmu.edu.ua/
(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України,
в рамках некомерційного проекту PublicKnowledge Project

Електронна версія журналу представлена:
Національна бібліотека ім. В.І.Вернадського (м Київ, Україна), Наукова періодика України, №347,
web-сайт: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/
Буковинський державний медичний університет МОЗ України (м Чернівці, Україна),
web-сайт: http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal
Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,
державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.
Публікаційна етика журналу відповідає положенням «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали,
підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів
(International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) http://www.icmje.org/)
Редакція журналу підтримує міжнародні принципи наукових публікацій згідно рекомендацій Комітету з етики публікацій (COPE),
Довіднику журналів відкритого доступу (DOAJ), Асоціації наукових видавців відкритого доступу (OASPA)
та Всесвітньої асоціації медичних редакторів (WAME)

CC BY

АЛЬБЕРТ ВІКТОРОВИЧ КУРІЦИН

Співробітники КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Чернівецької міської ради, науковці профільних кафедр Буковинського державного медичного університету щиросердечно вітають зі знаменним Ювілеєм багаторічного керівника Міського клінічного пологового будинку №2 м.Чернівці, к.мед.н., доцента Альберта Вікторовича Куріцина

Висококваліфікований лікар, керівник, наставник, людина, в якій поєднані розум, професіоналізм та доброта!

Низький уклін Вам за роки невпинної праці на благо України!

Дякуємо Вам за врятовані життя жінок, породіль, за щастя збереженого батьківства та здоров'я новонароджених дітей!

Вам завжди будуть вдячні покоління лікарів, які отримали від Вас путівку в життя, безцінний досвід та знання!

Ваш життєвий і професійний шлях є взірцем для майбутніх поколінь лікарів та науковців!

Альберт Вікторович Куріцин народився 22 жовтня 1953 року в м. Чернівці, Україна.

Закінчив Чернівецький медичний інститут за спеціальністю «Лікувальна справа» у 1976 році.

Працював лікарем акушер-гінекологом у Добровеличківській районній лікарні Кіровоградської області (1976–1980 рр.), у смт. Путила (1980–1981 рр.) та викладачем акушерства та гінекології у Вашківецькому медичному училищі Чернівецької області.

Протягом 1981–1984 рр. працював лікарем акушер-гінекологом Чернівецького міського пологового будинку, упродовж 1984–2005 рр. – завідувачем гінекологічного відділення Чернівецького міського пологового будинку №2, а з 1996 року по 2004 рік – головним акушер-гінекологом Управління охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації.

У 1989 році Альберт Вікторович захистив кандидатську дисертацію, отримав звання доцента, є автором більш ніж 50 наукових праць. Акушер-гінеколог вищої кваліфікаційної категорії.

З 2006 року по 2023 рік обіймав посаду головного лікаря/генерального директора Чернівецького міського клінічного пологового будинку № 2 (КНП МКПБ №2 ЧМР). З 2023 року МКПБ №2 увійшов до складу КНП «Центральна міська клінічні лікарня» Чернівецької міської ради, де А.В. Куріцин обіймає посаду заступника генерального директора з організаційних питань КНП «Центральна міська клінічна лікарня» ЧМР.

За роки діяльності у практичній охороні здоров'я під керівництвом А.В. Куріцина уперше в області було впроваджено методику гістероскопії, гістерорезектоскопії, почали звикористовуватися лапароскопічні операції у гінекології. У 2007 році у родопомічному закладі було відкрито відділення антенатальної охорони плоду, ідея створення якого належить А.В. Куріцину.

МКПБ №2 впродовж багатьох років активно співпрацює з Буковинським державним медичним університетом. На базі закладу розташовані кафедра акушерства, гінекології та перинатології та кафедра педіатрії,

неонатології та перинатальної медицини, що надає можливості для здійснення спільних наукових досліджень, впровадження в практику новітніх технологій діагностики та лікування в акушерстві, гінекології та неонатології. Напрямок материнства і дитинства, який впродовж багатьох років є основою наукових досліджень профільних кафедр БДМУ, є одним з пріоритетних напрямків університету, метою якого є підвищення якості та ефективності медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим шляхом удосконалення та впровадження новітніх технологій прогнозування, діагностики та лікування акушерсько-гінекологічної та неонатологічної патології.

За роки існування МКПБ №2 за безпосередньої участі та сприяння генерального директора А.В.Куріцина було суттєво оновлено технічну базу закладу - як акушерсько-гінекологічних відділень, так і відділень неонатальної допомоги.

За сумлінну працю А.В. Куріцин став лауреатом премій імені Б.Л. Радзіховського (2000 р.) та імені В. Залозецького (2003 р.), впродовж багатьох років був нагороджений грамотами МОЗ України. У 2004 році А.В. Куріцину присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України».

Дякуємо за багаторічну співпрацю і бажаємо здоров'я, наснаги, успіхів і реалізації планів у мірній, процвітаючій країні!

ЗМІСТ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДИТЯЧОМУ НАСЕЛЕННЮ В УКРАЇНІ

О. Ріга, Дж.Марстон, М.Хаустов, В.Мясоєдов, А.Пеньков, Р.Марабян
АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПРОГРАМИ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ У ВИКЛИКАХ ВІЙСЬКОВОГО КОНФЛІКТУ 5

ДОДИПЛОМНА ТА ПІСЛЯДИПЛОМНА МЕДИЧНА ОСВІТА В УКРАЇНІ

Ю. Д. Годованець, А. Г. Бабінцева
НАУКОВІ НАПРЯМКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ ТА НЕОНАТОЛОГІЇ НА БАЗІ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ 11

О. Р. Боярчук, І. М. Антонюк
ЗНАННЯ ТА ВМІННЯ МЕДИЧНИХ СЕСТЕР ЩОДО ОРФАННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ 17

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

НЕОНАТОЛОГІЯ

О. Ю. Оболонська, Т. К. Мавропуло, Л. І. Вакуленко, Т. П. Борисова, О. І. Оболонський
ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ДОДАТКОВИХ МАРКЕРІВ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З ВІДКРИТОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ПРОТОКОЮ 26

Ю. Д. Годованець, Т. А. Дроник
КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ 36

О. М. Ковальова, Ю. І. Чернявська, В. І. Похилько, О. Є. Акімов, А. В. Слюсарева
ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ENOS ТА ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ ОКСИДУ АЗОТУ НА НЕОНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ 44

ПЕДІАТРІЯ

Н. І. Макєєва, В. В. Андрущенко, В. М. Малахова, В. М. Цимбал, Н. П. Алєксєєва
РІВНІ IL-4 ТА Г-ІНТЕРФЕРОНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ ЯК ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ 52

ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ

А. Ж. Хамраєв, Д. Б. Рахмонов, У. А. Хамроєв
РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ АНОРЕКТАЛЬНІЙ МАЛЬФОРМАЦІЇ У ДІТЕЙ 59

Ю. А. Хамроєва
ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ІНФАНТИЛЬНОЇ ВРОДЖЕННОЇ ГЛАУКОМИ У ДІТЕЙ 66

ДИТЯЧА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Я. В. Семкович
МЕНЕДЖМЕНТ ХРОНІЧНОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ І ГІПЕРАЛГЕЗІЇ У ДІТЕЙ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА КОГНІТИВНУ АКТИВНІСТЬ 71

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Ю. Б. Якимчук, А. В. Бойчук, О. М. Якимчук
КОНЦЕНТРАЦІЇ Д-ДИМЕРУ, ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ 78

CONTENTS

CURRENT ISSUES OF MEDICAL CARE ORGANIZATION FOR CHILDREN IN UKRAINE

O. Riga, J. Marston, M. Khaustov, V. Myasoedov, A. Penkov, R. Marabyan
ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF THE PROGRAM OF PALLIATIVE ASSISTANCE FOR CHILDREN OF THE KHARKIV REGION THROUTH THE CHALLENGES OF THE MILITARY CONFLICT 5

UNDERGRADUATE AND POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION IN UKRAINE

Yu. Hodovanets, A. Babintseva
SCIENTIFIC TRENDS IN PERINATAL MEDICINE AND NEONATOLOGY AT BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY: ADVANCES AND PROSPECTS 11

O. R. Boyarchuk, I. M. Antoniuk
KNOWLEDGE AND SKILLS OF NURSES REGARDING ORPHAN DISEASES 17

DISSERTATION RESULTS AND RESEARCH WORKS

NEONATOLOGY

O. Yu. Obolonska, T. K. Mavropulo, L. I. Vakulenko, T. P. Borysova, O. I. Obolonskyi
DIAGNOSTIC VALUE OF ADDITIONAL MARKERS FOR ACUTE KIDNEY INJURY IN PRETERM NEONATES WITH PATENT DUCTUS ARTERIOSUS 26

Yu. Hodovanets, T.Dronyk
CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DIGESTIVE SYSTEM DISORDERS IN PREMATURE INFANTS WITH PERINATAL PATHOLOGY 36

O. M. Kovalova, Yu. I. Cherniavska, V. I. Pokhylko, O. Ye. Akimov, A. V. Sliusareva
THE EFFECT OF ENOS GENE POLYMORPHISM AND NITRIC OXIDE METABOLISM INDICATORS ON THE NEONATAL CONSEQUENCES IN PREMATURE BABIES BORN FROM MOTHERS WITH METABOLIC SYNDROME 44

PEDIATRIC

N. I. Makieieva, V. V. Andrushchenko, V. M. Malakhova, V. M. Tsymbal, N. P. Alieksieieva
LEVELS OF IL-4 AND γ-INTERFERON IN CHILDREN'S BLOOD SERUM AS PREDICTORS OF ASTHMA FORMATION 52

PEDIATRIC SURGERY

A. Zh. Khamraev, D. B. Rakhmonov, U. A. Khamroev
RESULTS OF SURGICAL CORRECTION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN ANORECTAL MALFORMATION IN CHILDREN 59

Yu. A. Khamroeva
OPTIMIZATION OF THE METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY INFANTILE CONGENITAL GLAUCOMA IN CHILDREN 66

PEDIATRIC ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE

Ya. V. Semkovych
MANAGEMENT OF CHRONIC POSTSURGICAL PAIN AND HYPERALGESIA IN CHILDREN AND ITS INFLUENCE ON COGNITIVE FUNCTIONING 71

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Yu. B. Yakymchuk, A. V. Boychuk, O. M. Yakymchuk
CONCENTRATIONS OF D-DIMER, FOLIC ACID AND HOMOCYSTEIN IN PREGNANT WOMEN WITH POST-COVID SYNDROME 78

О. І. Боднарюк, О. А. Андрієць, А. В. Семеняк, А. А. Боршуляк, А. В. Андрієць
ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ПОРУШЕННЯМ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ 83
В. В. Біла,, Н. П. Бондаренко, В. М. Тишкевич, Я. М. Вітовський
РИЗИК ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ ВНАСЛІДОК ПАРВОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА ШЛЯХИ ЇХ ПОПЕРЕДЖЕННЯ 90

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

Д. О. Добрянський, А. О. Меньшикова, І. П. Пасічнюк
ЗБАГАЧЕННЯ ГРУДНОГО МОЛОКА ДЛЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ 100
О. І. Волошин, Л. О. Волошина, О. І. Доголіч, Г. В. Бачук-Понич, І. В. Окіпняк
ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ВАГІТНОСТІ І В ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ: ПОКАЗАННЯ, ОБМЕЖЕННЯ ТА ЗАГРОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) 109

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

С. Бабуці, Н. Доготарі, В. Петровичі, І. Негру, В. Негру
ПАРЕНХІМОЗБЕРІГАЮЧА ХІРУРГІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІГАНТСЬКОЇ ГІДАТИДНОЇ КІСТИ ЛЕГЕНІ, УСКЛАДНЕНОЇ ЕНДОБРОНХІАЛЬНИМ РОЗРИВОМ У ДІТЕЙ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 117
Д. С. Солейко, О. М. Горбатюк, Н. П. Солейко
ПОДВОЄННЯ ТОНКОЇ КИШКИ В УРГЕНТНІЙ ДИТЯЧІЙ ХІРУРГІЇ 124
І. В. Ластівка, А. Г. Бабінцева, В. В. Анцупова, Л. І. Брішевац, О. І. Юрків, І. О. Малєєва
ТАНАТОФОРНА ДИСПЛАЗІЯ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК У МОНОХОРІАЛЬНИХ ДІАМНІОТИЧНИХ ДВІЙНЯТ 132

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ 141

O. I. Bodnaryuk, O. A. Andriiets, A. V. Semeniak, A. A. Borshulyak, A. V. Andriiets
TREATMENT OF ADOLESCENT GIRLS WITH DISORDER OF MENSTRUAL FUNCTION DUE TO OBESITY 83
V. Bila, N. Bondarenko, V. Tyshkevich, Y. Vitovsky, T. Tsapenko, S. Osadchuk
THE RISK OF PERINATAL LOSSES DUE TO PARVOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY AND WAYS TO PREVENT THEM 90

ANALYTICAL REVIEWS

D. O. Dobryanskyy, A. O. Menshykova, I. P. Pasichniuk
BREAST MILK FORTIFICATION FOR PRETERM INFANTS ... 100
O. I. Voloshyn, L. O. Voloshyna, O. I. Dogolich, H.V Bachuk-Ponych, I. V. Okipnyak
CHARACTERISTICS OF PHYTOTHERAPEUTIC USE DURING PREGNANCY AND IN THE POSTNATAL PERIOD: INDICATIONS, LIMITATIONS, AND RISKS (LITERATURE REVIEW AND ORIGINAL RESEARCH) 109

CASES FROM PRACTICE

S. Babuci, N. Dogotari, V. Petrovici, I. Negru, V. Negru
PARENCHYMA PRESERVING SURGERY IN THE MANAGEMENT OF GIANT PULMONARY HYDATID CYST COMPLICATED BY ENDOBRONCHIAL RUPTURE IN CHILDREN: CASE REPORT 117
D. S. Soleiko, O. M. Horbatiuk, N. P. Soleiko
DUPLICATION OF THE SMALL INTESTINE IN EMERGENCY PEDIATRIC SURGERY 124
I. V. Lastivka, A. G. Babintseva, V. V. Antsupova, O. I. Yurkiv, L. I. Brisevac,I.O. Malieieva
THANATOPHORIC DYSPLASIA: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE IN MONOCHORIC DIAMNIOTIC TWINS 132

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS 141

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДИТЯЧОМУ НАСЕЛЕННЮ В УКРАЇНІ

UDC: 616-039.75-053.2(477.54):355.271
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.1

ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF THE PROGRAM OF PALLIATIVE ASSISTANCE FOR CHILDREN OF THE KHARKIV REGION THROUTH THE CHALLENGES OF THE MILITARY CONFLICT

O. Riga[1], J. Marston[2], M. Khaustov[1], V. Myasoedov[1], A. Penkov[3], R. Marabyan[4]

Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)[1]
Sunflower Children's Hospice, Executive Committee member PallChase, Honourary Consultant of the Kharkiv National Medical University (Republic of South Africa, Scotland)[2]
Private out-patient pediatrics hospital "Pediatr+" (Kharkiv, Ukraine)[3]
Regional Clinic Center of Medical Rehabilitation and Palliative Care for children "Hippocrates" (Kharkiv, Ukraine)[4]

Summary

In the context of armed conflict, palliative care, pain management, and care for the dying and bereaved require increased and urgent attention. The devastating humanitarian crisis in Ukraine makes these issues even more critical. In 2021, a project working group was created in the Kharkiv region to prepare the program for the implementation of palliative care for children in the Kharkiv region. The main reasons for the imperfect development of pediatric palliative care in Kharkiv region were some points such as: lack of a systematic vision of the organization of pediatric palliative care services; acute shortage of qualified medical personnel, lack of educational programs and opportunities to study best practices in this field; lack of relations between primary and secondary (tertiary) links of medical care and coordination; lack of formulations of children's drugs for pain relief and fear of prescribing opioid analgesics; an imperfect system of informing medical workers about the rights of children as patients; lack of interdisciplinary cooperation in the field of providing pediatric palliative care (education, social services, clergy, lawyers, economists); lack of joint programs between health, social and education departments in the field of pediatric palliative care; lack of a state policy in the field of pediatric palliative care; lack of a system for financing pediatric palliative care measures and monitoring their effectiveness. Before the war, the approximate number of children in need of palliative care in the Kharkiv region was 9,000 - 10,000, plus an estimated 21,000 - 25,000 family members. As of January 1, 2022, there were 426,000 children under the supervision of health care institutions in the region. 216,900 children lived in the city of Kharkiv, 209,700 in the rural areas. In the pre-war period there were 9,372 children with disabilities in the Kharkiv region. The structure of the causes of disability was as follows: congenital malformations - 25.5% (2389 children), diseases of the endocrine system - 16.4% (1537 children), diseases of the nervous system - 16.0% (1497 children), mental and behavioral disorders 13.8% (1295 children), ear diseases - 9.2% (862 children). The authors' vision is: to start policy development and creation of an effective system of pediatric palliative care in accordance with the needs and international standards; creation of an effective system of training of medical and social workers in pediatric palliative care protocols and standards; development of coordinated pediatric palliative care at the place of residence/stay of the child; mobile teams; hospital beds and hospital teams; wide public awareness and involvement of public organizations in the provision of pediatric palliative care; attraction of budgetary and extra-budgetary funds for financing pediatric palliative care. Authors also speculate that other important steps need to be implemented to regional program of pediatric palliative care and integrated with international recommendations and organizations.

Key words: *Palliative Care; Children; Humanitarian Crisis; Program; Armed Conflict.*

According to WHO, humanitarian emergencies and crises are large-scale events that affect a population or society and cause a variety of difficult and distressing consequences, including massive loss of life, disruption of livelihoods, breakdown of society, forced displacement, and other serious political, environmental, economic, social, and psychological effects [1].

In the context of armed conflict, palliative care, pain management, and care for the dying and bereaved require increased and urgent attention. The devastating humanitarian crisis in Ukraine highlights the importance of these issues [2].

The global network Palliative Care in Humanitarian Aid Situations and Emergencies (PallCHASE) and a WHO guide "Integrating palliative care and symptom relief into the response to humanitarian emergencies and crisis" determine the following provisions:

1. The most fundamental goal not only of palliative care, but also of medicine itself, including medicine practiced in humanitarian emergencies and crises, is to relieve human suffering. Saving lives is a crucial way to achieve this goal but not the only way.

2. Humanitarian responses to emergencies and crises should include palliative care and symptom control. Responses that do not include palliative care are medically deficient and ethically indefensible.

3. In humanitarian emergencies and crises, the statements that palliative care "regards dying as a normal

process" and never intends to "postpone death", as in the 2002 WHO definition, require additional clarification. In this setting, any clinician, including those trained in palliative care, should make every effort to save the life of any patient who may be savable. The only exception should be patients with a pre-existing chronic life-threatening condition who had decided and left clear instructions to forego life-sustaining treatment.

4. Palliative care never intentionally hastens death, but provides whatever treatment is necessary to achieve an adequate level of comfort for the patient in the context of the patient's values.

5. Palliative care and life-saving treatment should not be regarded as distinct from each other. Palliative care and symptom control should be integrated as much as possible with life-saving treatment for patients with acute life-threatening conditions.

6. Palliative care should commence immediately, as needed, for patients with non-life-threatening conditions whose injury- or disease-specific – treatment may be delayed.

7. Palliative care must be provided for all patients deemed expectant and should commence immediately [1, 3].

In 2021 in Kharkiv region a project working group was established for the preparation of the program of palliative care for children in Kharkiv region (hereinafter – the program). Taking into account the status quo, the working group came to the conclusion that this type of assistance is insufficiently developed in the region. For the creation of the Program and its effective implementation in the Kharkiv region, international recommendations should be used as sources. Planning and implementing palliative care services – a guide for program managers the full paper of WHO 2016 and Building Integrated Palliative Care Programs and Services [4, 5].

Estimates of the number of children in need of palliative care in the Kharkiv region in the pre-war period were approximately 9,000-10,000, including an additional 21,000-25,000 family members. As of January 1, 2002, there were 426,000 children under the supervision of health care institutions in the region. 216,900 children lived in the city of Kharkiv, 209,700 in rural areas.

Before the military conflict, health care for children aged 0-17 in Kharkiv included outpatient care provided by 10 municipal children's polyclinics and 2 polyclinic departments that are part of municipal children's hospitals, as well as one family medicine department of the municipal polyclinic. For children of Kharkiv region: In the regions, outpatient medical care was provided in primary health care facilities by general practitioners-family doctors, but all children have access to consultative care by pediatricians in all areas of the region. Inpatient care was based on the 690 beds provided by two regional children's clinical hospitals. Currently, these two hospitals will be merged into one in 2023. In 2021 and 2022, between 9,300 and 17,700 patients were treated. It should be noted that in connection with military operations in the Kharkiv region, the forced departure of the population outside the region, the number of registered diseases decreased by an average of 1.5. Pediatric palliative care was provided in two institutions.

There were opened "Department of palliative care – children's hospice" (for municipal children) and "Regional Clinical Center of Medical Rehabilitation and Palliative Care for Children "Hippocrates"" (for regional children). The "Department of Palliative Care – Children's Hospice" was opened in 2018 and had 20 beds for round-the-clock qualified palliative treatment and care, psychological, social and spiritual support of a sick child aged 1-18 years and members of his family, mobile team. The Regional Clinical Center of Medical Rehabilitation and Palliative Care for Children "Hippocrates" was transformed from the Baby Home in 2021 and had inpatient department for children under state care – 15 beds, inpatient department for joint stay with or without parents (individual wards) – 10 beds, mobile palliative team – 5 services, children's hospice – 10 beds.

By January 2022 in Kharkiv city and Kharkiv region 9 372 children with disabilities were registered. The structure of the causes of disability was as follows: congenital malformations – 25.5% (2389 children); diseases of the endocrine system – 16.4% (1537 children); diseases of the nervous system – 16.0% (1497 children); mental and behavioral disorders – 13.8% (1295 children); ear diseases – 9.2% (862 children). The study of age structure shows that 18,7% of children with disabilities are in the age interval from 0 to 6 years, 58,9% in the age interval from 7 to 14 years, 22,4% in the age interval from 15 to 17 years.

Treatment of disabled children in medical, preventive and sanatorium institutions of the Kharkiv region is carried out at the expense of the estimated allocations of the general and special fund for each institution, as well as centralized supplies at the expense of the state budget.

In order to provide medicines to children suffering from oncological and hematological diseases, medicines are ordered annually, taking into account the balance of the previous fiscal year and the redistribution of some medicines in accordance with the orders and letters of the Ministry of Health of Ukraine.

In 2021, Kharkiv region received medicines and medical products in the total amount of 172,363,248.0 UAH centrally at the expense of the state budget. In 2022, UAH 103,293,599.0 of medicines and medical products will be received from the state budget. In order to implement the main priorities of the state social policy in the field of health care at the regional level, taking into account the specific tasks of socio-economic development of the region, the regional program "Health of Slobozhan oblast" is approved annually by the decision of the session of the Kharkiv Regional Council. The measures and financial support of the mentioned program are primarily aimed at improving the level of medical care for the most vulnerable segments of the population, in particular children, by providing children's hospitals with medical equipment and apparatuses, preventing disability and improving the health of disabled children, providing surgical interventions for children with congenital malformations, high-cost medicines for some rare diseases, prevention and treatment of respiratory diseases in severely premature children, rehabilitation of children with congenital irreversible hearing disorders, etc. No funds have been allocated for 2021-2022.

Medical and social rehabilitation groups have been created and operate on the basis of 4 regional children's

homes. Children under 7 years of age living in families with neurological pathology, congenital malformations, diseases of the musculoskeletal system, children with chromosomal anomalies, mental and behavioral disorders are referred for rehabilitation to medical and social rehabilitation groups in regional children's homes, as well as children with metabolic disorders, diseases of endocrine pathology and children born to HIV-infected mothers.

In addition to medical treatment methods, a complex of physiotherapeutic procedures (electrotherapy, heat therapy), massage, physiotherapy, balneotherapy (hydrokinesitherapy, hydromassage, therapeutic salt baths and mud therapy), swimming lessons, aromatherapy, hippotherapy, lessons on special simulators are used for rehabilitation. In addition, there are classes with a psychologist, special education teachers, speech therapists.

In connection with the introduction of martial law in Ukraine, military operations on the territory of the Kharkiv region, the existing real threat to life and health of the children in the children's homes, children and staff were evacuated in March 2022 to the city of Poltava (Ukraine), the city of Vorokhta Ivano – Frankivsk region (Ukraine), the city of Hegenberg (Federal Republic of Germany), the city of Kaunas (Republic of Lithuania). Children with oncohematologic problems were evacuated to St. Jude Children's Hospital (USA).

During the massive shelling and bombing of Kharkiv and the Kharkiv region, and especially during the occupation of the territories, medical and palliative care faced challenges:

– How to organize access to food, water, and medicine

– How to hide in basements for people with disabilities during incessant shelling?

– How to stand in line at the border when the child is dependent on equipment?

– What to do with a child dependent on mechanical ventilation and other equipment during a prolonged power outage

– How to help people with severe cognitive disabilities

– How do children and people with cognitive impairments react?

These people are unaware of what is happening, but during shelling and fires, they feel misfortune (or distress) and an overwhelming sense of fear. A series of such experiences plunges them into chronic anxiety and stress. Such people cannot be prepared for the challenges of war. They are totally defenseless.

- The main reasons for the incomplete development of pediatric palliative care in the Kharkiv region were
- Lack of a systematic vision for the organization of pediatric palliative care services;
- Acute shortage of qualified medical staff,
- Lack of educational programs and opportunities to study best practices in this field;
- Lack of relationships between primary and secondary (tertiary) medical care links and coordination;
- Lack of pediatric formulations of analgesics and fear of prescribing opioid analgesics;
- An imperfect system for informing health professionals about children's rights as patients;
- A critically low number of pharmacies licensed to distribute controlled drugs;
- Lack of interdisciplinary cooperation in the provision of pediatric palliative care (education, social services, clergy, lawyers, economists);
- Lack of joint programs of health, social and educational departments in the field of pediatric palliative care;
- Lack of government policy in the field of pediatric palliative care;
- Lack of a system for financing pediatric palliative care and monitoring its effectiveness.
- The main provisions of the program proposed for implementation are
- Initiation of policy development and creation of an effective system of pediatric palliative care in accordance with needs and international standards;
- Creation of an effective system of training medical and social workers in protocols and standards of pediatric palliative care;
- Develop coordinated pediatric palliative care at the child's place of residence/stay; mobile teams; hospital beds and hospital teams;
- Increasing public awareness and involvement of public organizations in the provision of pediatric palliative care;
- Attracting budgetary and extra-budgetary resources to fund pediatric palliative care;
- Methods and ways of implementation.
- Ensure access to pediatric palliative care for all pediatric patients, regardless of their place of residence/stay;
- Provide 100% analgesia with effective analgesics in sufficient quantities and in appropriate dosage forms;
- Provide pediatric patients with modern, effective technologies for symptom management and end-of-life services;
- Provide support programs for family members of pediatric patients;
- Create an effective training system for medical, pharmaceutical, social and educational personnel on the topic of pediatric palliative care;
- Create conditions for the development of primary palliative care, general palliative care and specialized palliative care for children;
- Ensure 100% coverage of training for health professionals working with children from 0 to 18 years of age to ensure children's right to access palliative care;
- Ensure continuity of pediatric palliative care;
- Increase public and non-governmental activity in the implementation of the program, development of charity and volunteerism;
- Establish local protocols and other medical documentation for the provision of pediatric palliative care and monitor their use;
- Establish justification for the level of reimbursement for palliative care medications and medical devices;
- Establish monitoring of the physical and economic availability of medicines and medical devices for palliative care patients;
- Create pathways for palliative children both between institutions, services (regardless of the form of subordination), and within each medical institution;

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

- Create programs and services for the treatment of acute, procedural and chronic pain in children;
- Create a respiratory center and provide 100% of children with the necessary equipment for respiratory support;
- Create a playroom in children's hospitals in the Kharkiv region;
- Develop a list of equipment for the appropriate level of palliative care (hospital, mobile team, outpatient, etc.);
- Conduct an epidemiological study to determine the need for pediatric palliative care, and calculate the services and resources needed;
- Provide educational opportunities for children with terminal illnesses;
- Create burial programs for children with terminal illnesses;
- Create support systems for a family that has lost a child;
- Establish cooperation and involvement of social services, educational institutions, public and religious organizations to provide social, spiritual and psychological support to children and their family members;
- Organize and implement a program of respite services;
- Conduct targeted information campaigns on palliative care and access to analgesia;
- Organizing conferences and round tables with the support of public authorities and organizations and with the participation of the general public;
- Develop a step-by-step plan for the implementation of pediatric palliative care in the health care and social services system of the region based on the principles of coordination, continuity, accessibility and sustainability;
- Establish an interdisciplinary monitoring group with representatives from health care, education, social services, lawyers, economists and clergy to monitor the development and implementation of pediatric palliative care in the Kharkiv region;
- Creation of a monitoring group responsible for the financing and expenditure of funds for the implementation of the program.

How should the program change in light of the military conflict and humanitarian crisis? What has been lacking in pediatric palliative care since the early days of military violence?

- Telemedicine and other communication points;
- Knowledge;
- Coordination;
- community information;
- "not prepared for a crisis";
- Lack of adequate social support;
- Large number of refugees among staff;
- Lack of psychological support;
- Lack of bereavement support and end of life services.

Pediatric Palliative care during armed conflicts should be based on these additions to the basic principles of palliative care (Figure 1).

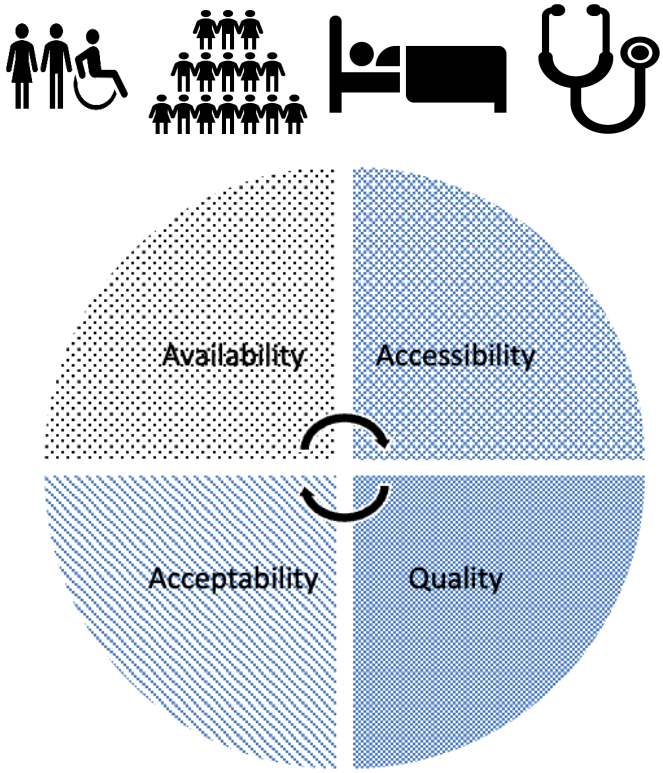


Fig. 1. The basic principles of Pediatric Palliative care during armed conflicts and humanitarian crises additionally to traditional holistic approach

What aspects of palliative care do the authors believe should be considered in the state in general?

1. Development of universities and research centers: pre- and in-service training, evaluation and research.
2. Internationalization of education through partnerships with ICPCN, PallCHASE, WHPCA, EPEC-P, etc.
3. Group of National Education Council with plan of development of pediatric palliative care.

4. Creation of educational programs in pediatric palliative care.

5. Advocate for specialization in pediatric palliative care.

6. To participate in international multicenter research in pediatric palliative care.

7. Translation of pediatric palliative care textbooks.

8. Creation of a national educational website in pediatric palliative care.

9. Support of new design (international) of national/ regional programs of pediatric palliative care needs.

10. Creation of formal educational support for pediatric palliative care and for scholarship programs, training.

11. Revise elements of training programs; adapt and translate program materials, tools, manuals and training modules.

12. Improve and expand training programs until national coverage is achieved.

13. Review programs and action plan every 3-5 years.

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

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

References:

1. World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into the response to humanitarian emergencies and crisis: a WHO guide [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 24]. 116 p. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241514460

2. Rosa WE, Grant L, Knaul FM, Marston J, Arreola-Ornelas H, Riga O, et al. The value of alleviating suffering and dignifying death in war and humanitarian crises. Lancet. 2022;399(10334):1447-50. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00534-7

3. PallCHASE. Help Support Palliative Care Patients in Ukraine [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 24]. Available from: https://pallchase.org/

4. World Health Organization. Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers [Internet]. 2016[cited 2023 Aug 24]. 91 p. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/250584

5. Gómez-Batiste X, Connor S, editors. Building Integrated Palliative Care Programs and Services. 4th ed. University of Vic Eumo Editorial, Chair of Palliative Care, World Hospice, Palliative Care Alliance; 2017. 385 p. Available from: https://www.thewhpca.org/resources/category/building-integrated-palliative-care-programs-and-services

АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПРОГРАМИ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ У ВИКЛИКАХ ВІЙСЬКОВОГО КОНФЛІКТУ

О. Ріга[1], Дж.Марстон[2], М.Хаустов[1], В.Мясоєдов[1], А.Пеньков[3], Р.Марабян[4]

Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)[1]
Дитячий хоспіс «Соняшник», член виконавчого комітету PallChase, почесний консультант Харківського національного медичного університету (Південно-Африканська Республіка, Шотландія)[2]
Приватна амбулаторна педіатрична лікарня «Педіатр+» (м. Харків, Україна)[3]
Обласний клінічний центр медичної реабілітації та паліативної допомоги дітям «Гіппократ» (м. Харків, Україна)[4]

Резюме

У контексті збройного конфлікту паліативна допомога, лікування болю та догляд за вмираючими та загиблими потребують підвищеної та термінової уваги. Нищівна гуманітарна криза в Україні посилює життєву важливість цих питань. У 2021 році в Харківській області створено проектну робочу групу з підготовки Програми впровадження паліативної допомоги дітям Харківської області. Основними причинами недосконалого розвитку педіатричної паліативної допомоги в Харківській області були такі моменти, як відсутність системного бачення організації педіатричної паліативної допомоги; гострий дефіцит кваліфікованого медичного персоналу, відсутність освітніх програм і можливості вивчення передового досвіду в цій галузі; відсутність взаємозв'язку між первинною та вторинною (третинною) ланками надання медичної допомоги та координації; відсутність дитячих форм препаратів для знеболення та боязнь призначення опіоїдних анальгетиків; недосконала система інформування медичних працівників про права дітей як пацієнтів; критично мала кількість аптек, які отримали ліцензію на обіг підконтрольних лікарських засобів; відсутність міждисциплінарної співпраці у сфері надання педіатричної паліативної допомоги (освіта, соціальні служби, духовенство, юристи, економісти); відсутність спільних програм між відділами охорони здоров'я, соціальної сфери та освіти у сфері педіатричної паліативної допомоги; відсутність державної політики у сфері педіатричної паліативної допомоги; відсутність системи фінансування заходів педіатричної паліативної допомоги та моніторингу її ефективності. Перед війною приблизна кількість дітей, які потребували паліативної допомоги, у Харківській області становила приблизно 9 000-10 000, плюс приблизно 21 000-25 000 членів сімей. Станом на 1 січня 2022 року під наглядом закладів охорони здоров'я області перебувало 426 тис. дітей. У місті Харкові проживало 216,9 тис. дітей, у сільській місцевості – 209,7 тис. дітей. У довоєнний період у Харківській області було 9372 дитини-інваліда. Структура причин інвалідності була такою: вроджені вади розвитку –25,5% (2389 дітей); захворювання ендокринної системи – 16,4%, (1537 дітей); захворювання нервової системи – 16,0%, (1497 дітей); розлади психіки та поведінки 13,8% (1295 дітей); хвороби вуха – 9,2% (862 дитини). Бачення авторів: розпочати розробку політики та створення ефективної системи педіатричної паліативної допомоги відповідно до потреб та міжнародних стандартів; створення ефективної системи навчання медико-соціальних працівників протоколам і стандартам педіатричної паліативної допомоги; розвиток скоординованої педіатричної паліативної допомоги за місцем проживання/перебування дитини; мобільні бригади; лікарняні ліжка та лікарняні бригади; широке інформування населення та залучення громадських організацій до надання педіатричної паліативної допомоги; залучення бюджетних та позабюджетних коштів для фінансування педіатричної паліативної допомоги. Автори також припускають, що інші важливі кроки мають бути здійснені до регіональної Програми педіатричної паліативної допомоги та інтегровані з міжнародними рекомендаціями та організаціями.

Ключові слова: паліативна допомога; діти; гуманітарна криза; програма; збройний конфлікт.

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

Contact Information:
Olena Riga – Doctor of Medical Science, MD, Full Professor, Professor of the Pediatrics № 1 and Neonatology Department, Center of Palliative Medicine, 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

Joan Marston – Sunflower Children's Hospice, Executive Committee member PallChase, Honourary Consultant of the Kharkiv National Medical University (Republic of South Africa, Scotland).
e-mail: joanmarymarston@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8389-4024

Maxym Khaustov – Doctor of Medical Science, MD, Full Professor, Professor of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work, Kharkiv National Medical University, Head of Health Depatment Kharkiv Region (Kharkiv, Ukraine).
e-mail: mm.khaustov@knmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8613-2172
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/H-7759-2018

Valeriy Myasoyedov – Doctor of Medical Science, MD, Full Professor, Vice-rector at the Kharkiv national medical university, Center of Palliative Medicine (Kharkiv, Ukraine).
e-mail: vv.miasoiedov@knmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7135-4672

Andriy Penkov – Candidate of Medical Science, Chief Pediatrician in Private out-patient pediatrics hospital "Pediatr+" (Kharkiv, Ukraine).
e-mail: dr.penkov@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5917-3024

Roman Marabyan – Candidate of Medical Science, Head of the Regional Regional Clinic Center of Medical Rehabilitation and Palliative Care for Children "Hippocrates" (Kharkiv, Ukraine).
e-mail: marabyan.roma@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0006-6288-021X

Контактна інформація:
Ріга Олена – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету, Центр паліативної допомоги (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

Марстон Джоан – засновник дитячого хоспісу «Соняшник», член виконавчого комітету PallChase, почесний консультант Харківського національного медичного університету (Південно-Африканська Республіка, Шотландія).
e-mail: joanmarymarston@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8389-4024

Хаустов Максим – доктор медичних наук, професор, професор кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету, начальник Управління охорони здоров'я Харківської області (м. Харків, Україна).
e-mail: mm.khaustov@knmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8613-2172
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/H-7759-2018

Мясоєдов Валерій – доктор медичних наук, професор, проректор Харківського національного медичного університету, Центр паліативної медицини (м. Харків, Україна).
e-mail: vv.miasoiedov@knmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7135-4672

Пеньков Андрій – кандидат медичних наук, головний педіатр приватної амбулаторії педіатричної лікарні «Педіатр+» (м. Харків, Україна).
e-mail: dr.penkov@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5917-3024

Марабян Роман – кандидат медичних наук, завідувач обласного клінічного центру медичної реабілітації та паліативної допомоги дітям «Гіппократ» (м. Харків, Україна).
e-mail: marabyan.roma@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0006-6288-021X

Received for editorial office on 12/05/2023
Signed for printing on 15/08/2023

ДОДИПЛОМНА ТА ПІСЛЯДИПЛОМНА МЕДИЧНА ОСВІТА В УКРАЇНІ

UDC: 618.2/.6:616-053.31:001.89:378.6:61(477.85)
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.2

SCIENTIFIC TRENDS IN PERINATAL MEDICINE AND NEONATOLOGY AT BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY: ADVANCES AND PROSPECTS

Yu. Hodovanets, A. Babintseva

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Bukovinian State Medical University (BSMU) of the Ministry of Health of Ukraine (Chernivtsi, Ukraine), according to the ranking criteria of the SciVerse Scopus database in 2023, is among the 10 best higher state educational institutions in Ukraine. In 2023, BSMU was ranked 2nd according to the Webometrics system. BSMU supports the implementation of the main provisions of Open Science in Ukraine, which is a priority for European research policy. BSMU started filling information data on the areas of open science in the National Electronic Research and Information System of Ukraine "URIS", which is commissioned by the Ministry of Education and Science of Ukraine and the Ministry of Digital Transformation of Ukraine in accordance with the main provisions of the unified national program "On the Implementation of the National Action Plan for Open Science in Ukraine".

Unfortunately, unfavorable demographic trends have recently persisted in Ukraine with a projected decline in the birth rate, an increase in mortality and forced migration as a result of military operations. aggression and genocide of the Ukrainian people. One of the key research areas is maternity and childhood, which has been the basis of scientific research at the Department of Paediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine for many years. The aim of this research area is to improve the efficiency of medical care for newborns, including full-term and premature infants born with various forms of perinatal pathology and intrauterine developmental disorders, by improving algorithms for predicting, diagnosing and treating organ system disorders under conditions of birth stress.

Key words: *Perinatal Medicine; Neonatology; Newborns; Perinatal Pathology.*

Bukovinian State Medical University (BSMU) of the Ministry of Health of Ukraine (Chernivtsi, Ukraine), according to the ranking criteria of the SciVerse Scopus database in 2023, is among the 10 best higher state medical educational institutions in Ukraine. In 2023, BSMU was ranked 2nd according to the Webometrics system. In the ranking of institutions with the highest inventive output based on the results of utility model patents, the university took a creditable 3rd place.

The scientific area is led by the BSMU Scientific Department under the supervision of the Vice-Rector for Scientific Work. The BSMU Coordination Council for the representation of scientific achievements in the international scientific and information space is active. Currently, 35 research topics are being carried out at BSMU. Since January 2023, 2 research projects have been carried out at the expense of the State Budget of Ukraine. At present, 6 dissertations for the degree of Doctor of Science and 76 for the degree of Doctor of Philosophy are being completed. The bases for research work are the specialized departments and medical and preventive care institutions that are the clinical bases of the university.

In order to comprehensively promote research work, inventive and creative activities of scientists, ensure a systematic approach to the training of high-quality scientific and pedagogical staff, preserve and develop intellectual potential, the University has formed scientific schools whose findings address many medical problems, including diagnosis, treatment and prevention of diseases of the cardiovascular system, malignant tumours, tuberculosis, endocrine and immune systems, digestive and respiratory organs in children and adults. The University focuses on the exchange of scientific information and testing of scientific research.

For the successful implementation of scientific research, BSMU has an Educational and Research Laboratory, a Clinical Research Centre, 4 cross-departmental laboratories (biochemical, microbiological, morphological, immunological), as well as 17 departmental laboratories. The Clinical Trials Centre provides scientific and organizational support, accounting and management of the financial component, consulting support for inspections of sites by regulatory authorities, preliminary analysis of requests for trials and search for new research, and monitoring of the legal framework.

Every year, the university holds scientific forums registered in the State Register of Scientific Events of Ukraine, in which BSMU acts as an event organizer. Scientific meetings are covered using the Web Class video conferencing service of the URAN scientific and educational telecommunication network.

The University publishes 7 professional scientific and practical periodicals: "Bukovinian Medical Bulletin", "Clinical and Experimental Pathology", "Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine", "International Endocrinological Journal", "Forensic Medicine", "Clinical Anatomy and Operative Surgery", "Topical Issues of Social Sciences and History of Medicine" (Ukrainian-Romanian). The journals are included in national and international databases of scientific information, catalogues and search systems. Scientific and practical journals "Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine" and "International Endocrinological Journal" are included in the Scopus international database. Journal sites are presented on the OJS (Open Journal System) platform.

The number of scientific papers issued by BSMU staff remains stable and high. The quality and relevance of the research publications is confirmed by the large number of

articles published in leading scientific journals in Ukraine and abroad. The BSMU repository has more than 18720 electronic records, where not only university staff but also researchers from other higher education institutions in Ukraine and abroad can get acquainted with scientific works. On 1 October 2022, BSMU became one of the first 17 members of the ORCID Ukraine Consortium. All university employees are registered and have an individual ORCID researcher profile, and profiles are updated and corrected on an ongoing basis. A significant number of BSMU scientists have their own individual profiles in the international databases Scopus and Web of Science. Since 2023, general profiles of the university in Scopus and Web of Science have also been available.

The staff of BSMU supports the implementation of the main provisions of Open Science in Ukraine, which is a priority for European research policy. Open Science is a relevant, fundamentally new approach to the organization and implementation of the scientific process in different countries of the world. We believe that this philosophy of scientific research, based on high standards of transparency, cooperation and communication based on joint work, will provide additional opportunities for the dissemination and exchange of scientific information through the use of modern digital gadgets and technologies. In addition, open science involves providing open access to research results, explaining and promoting scientific knowledge to the public, etc. In general, the implementation of open science principles is expected to ensure greater transparency and integrity of scientific research, and in the long run, improve the quality of science and education in general. In 2023, the university started filling information data on the areas of open science in the National Electronic Research and Information System of Ukraine "URIS" (Ukrainian Research Information System), which is commissioned by the Ministry of Education and Science of Ukraine and the Ministry of Digital Transformation of Ukraine in accordance with the main provisions of the unified national program "On the Implementation of the National Action Plan for Open Science in Ukraine". The Regulations on the National Electronic Scientific and Information System "URIS" (Ukrainian Research Information System), and the List of Priority Information Resources of the System were approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine on 27 September 2022.

One of the key research areas is maternity and childhood, which has been the basis of scientific research at the Department of Paediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of BSMU for many years. The aim of this research area is to improve the quality and efficiency of medical care for newborns, including full-term and premature infants born with various forms of perinatal pathology and intrauterine developmental disorders, by improving algorithms for predicting, diagnosing and treating organ system disorders under conditions of birth stress. These categories of newborns need intensive care for an effective start in life and long-term costly treatment involving a multidisciplinary team of specialists. In the future, they are at high risk of developing functional and chronic pathology, psycho-physical developmental disorders and disability, which significantly reduces the quality of their future life and causes disruptions in the overall social adaptation of families.

The most vulnerable category is considered to be children born before the physiological gestation period (before reaching the full 37 weeks and/or weighing less than 2500 grams). In EU countries in 2018, one in 15 children among all newborns (6.6%) had a birth weight of less than 2500 grams. Between 2010 and 2018, some countries, such as Austria and the Czech Republic, recorded a significant decrease in the proportion of low birth weight babies, while this proportion remained unchanged in most other countries [1]. Respiratory pathology (respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, congenital pneumonia, persistent pulmonary hypertension, congenital malformations, etc.) takes the leading place in the structure of morbidity and mortality of preterm infants.

The scientific direction of the basic provisions of perinatal care, nursing and treatment of children from birth is extremely important for Ukraine, as recently unfavorable demographic indicators have persisted with a projected decline in fertility, an increase in mortality and forced migration as a result of military aggression and genocide of the Ukrainian people. Even in the pre-war period, in 2019, the country's perinatal mortality rate was 9.3 per 100,000, which was significantly higher than the average for Europe (7.38 per 100,000) and the EU (6.57 per 100,000). In 2018, the infant mortality rate (children under 1 year of age) was 7.18‰, which was also significantly higher than the 4.0‰ target set by the UN Millennium Development Goals Program. The preterm birth rate in Ukraine in recent years has been around 5.8%, but only 80% of children weighing less than 1500 g and 40% of children weighing less than 1000 g survive to the end of 1 year, which is significantly lower than the corresponding figures for the vast majority of European countries.

The early diagnosis and treatment of critical conditions are of great importance for their short-term outcome and lifetime prognosis. To assess the severity of the disease in newborns, various scoring systems have been developed, such as the Score for Neonatal Acute Physiology II (SNAP II) and its perinatal extension (SNAP-Perinatal Extension, SNAPPE, SNAPPE-II), as well as the Clinical Risk Index for Babies II (CRIB II) [2]. The presented scales are aimed at early detection of sick newborns with an increased risk of morbidity and mortality and can contribute to improved patient care. Previous studies have shown that the modified NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Scoring System) is a safe and accurate tool for determining the level of mortality and dysfunction of many organ systems, which affects the mortality of preterm infants [3].

Multiple organ dysfunction (MOD) is characterized by a progressive impairment of the physiological functions of two or more organ systems and is the main cause of morbidity and mortality in intensive care unit patients [3]. Gupta S. and Donn S. W. (2020) point out that ICU physicians must understand the pathophysiology of a patient's haemodynamic problems in order to objectively select therapy according to the cause, rather than being guided by traditional treatment approaches using volume, inotropes, and vasopressors. This requires an understanding of the physiological concepts of haemodynamics and the

pharmacodynamic properties of the pharmaceuticals used for treatment [4].

In establishing the prognosis of the severity of perinatal pathology and its consequences in a child in the later years of life, an important role is played by the analysis of the implementation of risk factors during pregnancy and childbirth in the mother. The peculiarities of the formation of short-term and long-term adaptation of the child's body after birth are of great importance.

Hypoxia is a universal factor in damaging the body of the fetus and newborn, in the presence of maternal problems during the gestation period and childbirth. Under conditions of hypoxia, children have a high probability of developing disabilities in the subsequent life years. In particular, according to the literature, in 5-10% of cases, there is a persistent motor deficit, in 20-50% – sensory or cognitive impairment that persists until adolescence [5].

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE)/neonatal encephalopathy (NE) is a consequence of hypoxic exposure to the body of newborns, which accounts for a significant proportion of the pathology of this age group of children, in particular, in developed countries the incidence of NE is approximately 1.5 cases per 1000 live births. In low- and middle-income countries, the rates are much higher and reach 10-20 per 1000 live births [6]. Despite the advances in perinatal medicine in recent years, NE remains a significant cause of mortality, neurological disorders during the acute period, and the formation of psycho-neurological disorders and childhood disability in the future [7].

The brain of a newborn has a genetically determined set of reactions to hypoxia. It is not only an increase in cerebral blood flow, its redistribution between brain structures, but also typical changes in intracellular metabolism, in particular mitochondrial dysfunction, resulting in energy metabolism disorders, insufficiency of the body's antioxidant defense system, glutaminergic excitotoxicity and the development of apoptosis [6]. Therefore, the clinical and molecular aspects of the formation of NE [1, 8] are extensively discussed in the modern scientific literature to form the concept of pharmacological correction in the acute period of diseases and complex treatment in the period of recovery.

Our findings confirm the results of the latest years published in scientific sources. Mitochondria are a key part of the body's cellular energy system. Progressive mitochondrial dysfunction can lead to cellular energy deficiency, disruption of many important metabolic processes, cellular damage and cell death in hypoxic conditions. The analysis of energy metabolism in newborns with hypoxic damage showed a significantly reduced level of glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH) in umbilical cord blood against the background of increased lactate levels; succinate dehydrogenase (SDH) and NADH dehydrogenase (NADH), a significant decrease in the aerobic respiration rate (AR) and electron transport chain ratio (ETR) compared to the control group. Significantly reduced, compared to full-term infants, were the indicators in preterm infants. The obtained data confirm the concept of the presence of mitochondrial respiration disorders in newborns, which requires much attention to the need for multicenter studies to determine the possibilities of therapeutic correction of mitochondrial dysfunction in the treatment of hypoxic damage in newborns in the acute period of disease and prevention of severe neurological and somatic dysfunction with the development of functional and chronic pathology.

Disturbances in energy metabolism in mitochondria trigger the activation of free radical oxidation (FRO). The phenomenon of ischaemia-reperfusion occurring in perinatal asphyxia causes an increase in the production of reactive oxygen species (ROS), activation of lipid peroxidation (LPO), oxidative modification of proteins (OMP), and stimulation of apoptosis or necrosis mechanisms, in particular of nerve cells [9]. An increase in ROS levels is detected in newborns almost immediately after asphyxia (up to 30 minutes) and can last for several days. Poorly developed innate mechanisms of antioxidant defense (AOD) make the central nervous system (CNS) of the newborn highly vulnerable to the adverse effects of oxidative stress [10]. Neuroinflammation and oxidative damage have a harmful interaction. ROS trigger microglial activation and the release of proinflammatory cytokines, followed by FRO activation. The control of early mechanisms of brain damage, considering possible areas of neuroprotective therapy, is also discussed in the current scientific literature [11, 12].

According to our findings, in newborns with clinical signs of impaired adaptation under perinatal pathology, compared with healthy children, there was a significant increase in the activity of free radical oxidation (FRO), in particular, the levels of malondialdehyde (MDA) and oxidative modification of proteins (OMP) with a decrease in ceruloplasmin (CP) and catalase (CAT), which confirms the insufficiency of the production of these enzymes of the body's antioxidant defense system under conditions of birth oxidative stress (OS). Also, the level of HS-groups of blood plasma was significantly reduced, and the levels of glucose-6-phosphate dehydrogenase (Gl6PD), glutathione S-transferase (GST), glutathione peroxidase (GP) of erythrocytes, as well as gamma-glutamyltransferase (GGT) and glutathione reductase (GR) of blood plasma were increased. These parameters were significantly more pronounced in the examination of preterm infants.

According to the literature, at the beginning of brain damage, due to a lack of oxygen supply to cells and tissues, there is a decrease in ATP production, exitotoxicity, massive Ca^{2+} influx into cells and lactacidosis – primary energy deficiency, as well as hypovolaemia and circulatory disorders occur [13, 14]. Subsequently, the level of high-energy phosphate is rapidly restored (latent phase), and 6-48 hours after hypoxia/ischemia, the secondary phase occurs, in which various pathophysiological mechanisms (oxidative and nitrosative stress, inflammation, etc.) result in cell death by apoptosis or necrosis. Gradually, the tertiary phase occurs, characterised by further deepening of brain damage in the months and years after the hypoxic injury [15].

The care of critically ill neonates can be improved and more targeted with new diagnostic criteria for multiorgan dysfunction within a critical time window. For example, modern echocardiographic assessment of cardiac function includes 2D, spectral Doppler, M-mode, tissue Doppler, and more recently, speckle tracking for strain analysis. These techniques can be used to assess systolic and diastolic cardiac function, left and right ventricular output, left

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

ventricular contractility, ejection fraction, and segmental myocardial motility. It also helps to assess proper heart pressure and function, as well as evidence of pulmonary hypertension, which is commonly associated with RDS, hypoxemia, and poor cardiac function in infants [4]. A previous study by Bokiniec R. et al. (2016) demonstrated that the Myocardial Performance Index (MPI) is important for both full-term and preterm infants [16].

Dopplerography is a valuable tool for monitoring changes in blood flow velocities, assessing changes in cerebrovascular resistance, and determining the lower limits of cerebral blood flow autoregulation [17].

Splanchnic and renal perfusion in newborns is associated with other haemodynamic mechanisms, as well as the functioning of the cardiovascular, central nervous and endocrine systems, in particular. The use of pulsed-wave Doppler of the mesenteric and renal arteries in neonatology is associated with a number of technical difficulties: small size of organs, low blood flow intensity, inability to fix the child in one position and assess blood flow over several cardiac cycles, etc. However, the study of hemodynamic features of splanchnic and renal blood flow in NICU patients allows timely diagnosis of intestinal and renal dysfunction, correction of pharmacotherapy and prevention of severe irreversible intestinal and renal damage, such as necrotising enterocolitis (NEC) and acute kidney injury (AKI) [4]. Guang Y. et al. (2019) studied the correlation between superior mesenteric artery blood flow in the first 12 hours of life and the risk of NEC in preterm infants. In particular, the authors demonstrated the promising value of Doppler ultrasound for the prediction of NEC and pointed out the need for further research [18].

Lung sonography (lung ultrasound) is a modern instrumental method for diagnosing lung pathology. Systematic reviews, meta-analyses and clinical trial results show a high level of evidence for the sensitivity and specificity of this diagnostic method in neonatal practice [19]. Ultrasonography of the lungs in newborns has a number of significant advantages, namely: 1) performed at the patient's bedside; 2) no need for conventional anaesthesia; 3) no need for a sharp change in body position; 4) no risk of hypothermia in the child (provided the gel is preheated); 5) no ionizing radiation; 6) the ability to perform real-time scanning to determine not only structural changes but also to assess dynamic parameters [20]. Lung ultrasound has recently been added to the list of point-of-care ultrasound for use in paediatric and neonatal intensive care; evidence-based recommendations have recently been published [21]. Ultrasound examination of the lungs in newborns with respiratory failure is performed according to a protocol that is uniform for all participating medical institutions and is based on the recommendations of De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R et. al. (2018) [22, 23].

Echocardiography is one of the most important methods of newborn examination. A 12 MHz sectoral transducer is used for morphological and functional assessment of the heart in accordance with the 2010 recommendations of the American Society of Echocardiography (ASE) [23] As a non-invasive way to measure the overall systolic and diastolic myocardial function, the myocardial performance index (MPI) of the left and right ventricles (LVMPI, RVMPI) is measured, introduced in the mid-90s by Tei et al. [24] MPI is calculated by the formula (ICT + IRT)/ET (ICT is isovolumetric contraction time, IRT is isovolumetric relaxation time, ET is ejection time) and is easily calculated as (a-b)b according to the Hernandez-Andrade et al. modification [25]. Doppler echo (clicks) of the opening and closing of the aortic valve (AV) and mitral valve (MV) are used as reference points to estimate the time of the ejection period. For neonatal transcranial, renal and abdominal ultrasound, a 5 MHz convection transducer is used. Color Doppler and pulsed-wave Doppler are performed to examine the blood flow curve of the anterior and middle cerebral arteries (MCA), superior mesenteric artery (SMA), right renal arteries (RRA), and left renal arteries (LRA). The following parameters are determined: FVI (flow-vascularization index), PI (pulsatility index), RI (restriction index), PV (peak velocity) (cm/s), EDV (end-diastolic velocity) (cm/s), Vmn (mean velocity) (cm/s), SV/SD (systolic velocity/diastolic velocity).

Chest radiography (CR) is the "gold standard" for detecting RDS in newborns, but it involves exposure to ionizing radiation. Newborns, due to their small size and close proximity to radiosensitive tissues and organs, are at greater risk of latent side effects of radiography compared to other age groups. Due to the fact that newborns undergo numerous radiographic examinations during their stay in the neonatal intensive care unit (NICU), efforts have been made to develop an alternative diagnostic test [26].

According to the analysis of antenatal and perinatal risk factors, clinical signs of diseases, results of biochemical and ultrasonographic methods of research, it is expected to develop criteria for multiorgan dysfunction in newborns, considering a set of laboratory parameters and organ haemodynamics disorders (cerebral, cardiac, abdominal, renal), which will improve the directions of medical care during intensive care for perinatal pathology resulting from hypoxic organ damage.

To create a comprehensive mathematical model for the prognosis of multiple organ dysfunction (MOD), it is reasonable to conduct a linear discriminant analysis of the main perinatal risk factors and indexed clinical and paraclinical markers. A multi-factor analysis of statistically significant clinical, biochemical and ultrasonographic criteria will be used to develop a complex mathematical model for the diagnosis of MOD. It is planned to create a graphical scheme for the prognosis, diagnosis and treatment of critically ill newborns, depending on the type of haemodynamic disorders (normo-, hypo-, hyperkinetic).

The results of the research effort will allow for further adjustments to clinical guidelines and protocols for newborn care. The research area requires an integrated approach to conducting multicenter studies, their reproducibility and effectiveness of practical output, with due regard for the evaluation of the following:

- The ability to timely prevent the development of multiple organ dysfunction in critically ill newborns, considering perinatal risk factors, clinical signs and the results of laboratory and instrumental examinations.
- Probabilities of accelerating the diagnosis of multiple organ dysfunction with the determination of the type of central haemodynamic disorders.

- Evaluation of the effectiveness of correction of treatment measures in the severe condition of newborns (parameters of non-invasive and invasive lung ventilation, prescription and dosage of inotropic drugs, volemic load, metabolic therapy, etc.)

Implementation of the research results into everyday neonatal practice will help reduce the incidence of MOD, acute kidney injury (AKI), nonspecific enterocolitis (NEC); the duration of artificial lung ventilation (ALV) and total parenteral nutrition (TPN); the frequency of inotropic therapy and mortality of preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS) in the first month of life, and to reduce the length of stay in the neonatal intensive care unit (NICU).

The outcomes of the research efforts will allow us to provide reasonable solutions to improving clinical guidelines and protocols for providing medical care to newborns with perinatal pathology to increase the efficiency of diagnosis and treatment, prevent the development of long-term consequences of pathology, and preserve the quality of life of children and their families in the later years of life.

The results of the study will provide an opportunity to substantiate the need to provide NICUs of Ukrainian medical institutions with the necessary equipment for daily monitoring of newborns in a critical state with a view to timely prevention and diagnosis of multiple organ dysfunction.

References:

1. Health at a Glance: Europe 2020. Health at a Glance: Europe [Internet]. 2020 Nov 19; Available from: https://doi.org/10.1787/82129230-en

2. Sotodate G, Oyama K, Matsumoto A, Konishi Y, Toya Y, Takashimizu N. Predictive ability of neonatal illness severity scores for early death in extremely premature infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(5):846-51. doi: 10.1080/14767058.2020.1731794

3. Cetinkaya M, Köksal N, Özkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. Am J Crit Care. 2012;21(5):328-37. doi: 10.4037/ajcc2012312

4. Gupta S, Donn SM. Assessment of neonatal perfusion. Semin Fetal Neonatal Med [Internet]. 2020[cited 2023 May 20];25(5):101144. Available from: https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X(20)30069-X/fulltext doi: https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101144

5. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. Pediatr Res. 2013;74(S1):50-72. doi: 10.1038/pr.2013.206

6. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. Acta Neurol Belg. 2020;120(2):277-88. doi: 10.1007/s13760-020-01308-3

7. Piešová M, Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. Physiological research. 2020;69(2):199-213. doi: 10.33549/physiolres.934198

8. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJ. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. Ann Neurol. 2011;69(5):743-58. doi: 10.1002/ana.22419

9. Bale G, Mitra S, de Roever I, Sokolska M, Price D, Bainbridge A, et al. Oxygen dependency of mitochondrial metabolism indicates outcome of newborn brain injury. J Cereb Blood Flow Metab. 2019;39(10):2035-47. doi: 10.1177/0271678X18777928

10. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. Free Radic Biol Med. 2019;142:61-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035

11. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. Clin Perinatol. 2012;39(4):769-83. doi: 10.1016/j.clp.2012.09.009

12. Rousset CI, Baburamani AA, Thornton C, Hagberg H. Mitochondria and perinatal brain injury. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(S1):35-8. doi: 10.3109/14767058.2012.666398

13. Arteni NS, Salgueiro J, Torres I, Achaval M, Netto CA. Neonatal cerebral hypoxia–ischemia causes lateralized memory impairments in the adult rat. Brain Res. 2003;973(2):171-8. doi: 10.1016/S0006-8993(03)02436-3

14. Hodovanets YuD, Tkachuk SS, Hulii MA, Hirin SV Hipoksychne urazhennia u novonarodzhenykh ditei: patofiziolohichni mekhanizmy rozvytku ta mozhlyvosti biorehuliatsiinoi korektsii. [Hypoxia neonatorum involvement: pathophysiological mechanisms of the development and bioregulatory correction means] Klinichna ta eksperymentalna patolohiia 2021. T.20, № 4 (78). S. 20-32. doi: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.3

15. Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? Front Physiol [Internet]. 2012[cited 2022 May 12];3:424. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493883/pdf/fphys-03-00424.pdf doi: 10.3389/fphys.2012.00424

16. Bokiniec R, Własienko P, Borszewska-Kornacka MK, Madajczak D, Szymkiewicz-Dangel J. Myocardial performance index (Tei index) in term and preterm neonates during the neonatal period. Kardiol Pol. 2016;74(9):1002-9. doi: 10.5603/KP.a2016.0056

17. Camfferman FA, de Goederen R, Govaert P, Dudink J, van Bel F, Pellicer A, et al. Diagnostic and predictive value of Doppler ultrasound for evaluation of the brain circulation in preterm infants: a systematic review. Pediatr Res. 2020;87(S1):50-8. doi: 10.1038/s41390-020-0777-x

18. Guang Y, Ying D, Sheng Y, Yiyong F, Jun W, Shuqiang G, et al. Early Doppler Ultrasound in the superior mesenteric artery and the prediction of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. J Med Ultrasound. 2019;38(12):3283-9. doi: 10.1002/jum.15064

19. Perri A, Riccardi R, Iannotta R, Di Molfeta DV, Arena R, Vento G, et al. Lung ultrasonography score versus chest X-ray score to predict surfactant administration in newborns with respiratory distress syndrome. Pediatr Pulmonol. 2018;53(9):1231-6. doi: 10.1002/ppul.24076

20. De Luca D, Autilio C, Pezza L, Shankar-Aguilera S, Tingay DG, Carnielli VP. Personalized medicine for the management of RDS in preterm neonates. Neonatology. 2021;118:127-38. doi: 10.1159/000513783

21. Singh Y, Tissot C, Fraga MV, Yousef N, Cortes RG, Lopez J, et al. International evidence-based guidelines on point of care ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). Crit Care [Internet]. 2020[cited 2022 May 12];24(1):65. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13054-020-2787-9.pdf doi: 10.1186/s13054-020-2787-9

22. De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R, Raimondi F, Shankar-Aguilera S, De Luca D. Lung ultrasound score predicts surfactant need in extremely preterm neonates. Pediatrics [Internet]. 2018[cited 2022 May 12];142(3): e20180463. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/142/3/e20180463/38671/Lung-Ultrasound-Score-Predicts-Surfactant-Need-in?autologincheck=redirected doi: 10.1542/peds.2018-0463

23. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(5):465-95. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.019

24. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol, 1995;26:357-66.

25. Hernandez-Andrade E, López-Tenorio J, Figueroa-Diesel H, Sanin-Blair J, Carreras E, Cabero L, et al. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;26:227-32. doi: 10.1002/uog.1959

26. Hiles M, Culpan A-M, Watts C, Munyombwe T, Wolstenhulme S. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. Ultrasound. 2017;25(2):80-91. doi: 10.1177%2F1742271X16689374

НАУКОВІ НАПРЯМКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ ТА НЕОНАТОЛОГІЇ НА БАЗІ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Ю. Д. Годованець, А. Г. Бабінцева

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Буковинський державний медичний університет (БДМУ) МОЗ України (м. Чернівці, Україна) за критеріями рейтингу бази даних SciVerse Scopus у 2023 році входить до 10 найкращих вищих державних навчальних закладів України. У 2023 році БДМУ посів 2 місце за системою Webometrics. БДМУ підтримує впровадження основних положень відкритої науки в Україні, яка є пріоритетом європейської дослідницької політики. БДМУ розпочав наповнення інформаційних даних за напрямами відкритої науки в Національній електронній науково-інформаційній системі України «URIS», яка створюється на замовлення МОН України та Міністерства цифрової трансформації України згідно з основними положеннями єдиної національної програми «Про реалізацію Національного плану дій щодо відкритої науки в Україні».

На жаль, останнім часом в Україні зберігаються несприятливі демографічні тенденції з прогнозованим зниженням народжуваності, зростанням смертності та вимушеної міграції внаслідок військових дій, агресії та геноциду українського народу. Одним із ключових наукових напрямів є материнство та дитинство, яке протягом багатьох років є основою наукових досліджень кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини. Метою даного наукового напряму є підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим, у тому числі доношеним та передчасно анродженим дітям, народженим з різними формами перинатальної патології та порушеннями внутрішньоутробного розвитку шляхом удосконалення алгоритмів прогнозування, діагностики та лікування ураження систем органів за умов пологового стресу.

Ключові слова: перинатальна медицина; неонатологія; новонароджені; перинатальна патологія.

Contact Information:
Yuliya Hodovanets – Doctor of Medicine, PhD, MD, 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

Anastasiya Babintseva – Doctor of Medicine, PhD, MD, 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
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922

Контактна інформація:
Годованець Юлія Дмитрівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: godovanec.julia@bsmu.edu.ua
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

Бабінцева Анастасія Генадіївна – 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
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922

CC BY

Received for editorial office on 12/05/2023
Signed for printing on 15/08/2023

УДК: 616-039.42-053.2-056.7:616-083:614.253.5
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.3

ЗНАННЯ ТА ВМІННЯ МЕДИЧНИХ СЕСТЕР ЩОДО ОРФАННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

О. Р. Боярчук[1], І. М. Антонюк[2]

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського[1],
КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР[2] (м. Тернопіль, Україна)

Резюме

Вступ. *Роль медичної сестри у наданні як комплексної, так і індивідуальної допомоги пацієнтам з орфанними захворюваннями є однією з ключових. Працюючи у тісному контакті з лікарями та пацієнтами, медичні сестри виконують важливу функцію інформаційної підтримки для пацієнтів та їх сімей, сприяючи координації, контролю та забезпеченню безперервного догляду. Відповідно, медичні сестри повинні володіти певним спектром знань і вмінь щодо найбільш поширених орфанних захворювань.*

Метою дослідження *було визначити знання та вміння медичних сестер щодо певних орфанних захворювань.*

Матеріали та методи дослідження. *Проведено анонімне та добровільне опитування медичних сестер на базі обласної дитячої клінічної лікарні в період з квітня до травня 2023 року. В опитуванні взяли участь 63 медичні сестри закладу. Опитувальник включав 27 запитань, які стосувалися соціально-демографічних даних респондентів та орфанних захворювань, які найчастіше зустрічаються в практиці медичних сестер закладу: первинних імунодефіцитів (ПІД), spina bifida (SB), муковісцидозу та ювенільного ідіопатичного артриту.*

Результати дослідження представлені у вигляді описової статистики. Порівняння частотних параметрів проводили за допомогою критерію хі-квадрат. Відмінності між параметрами вважали статистично значущими при $p<0,05$. Статистичний аналіз результатів анкетування проводили за допомогою статистичного пакету STATISTICA 10.0 та редактора таблиць Microsoft Excel 2003.

Проведення дослідження та публікація матеріалів схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03.04.2023 р.).

Дослідження проведено у межах НДР кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Удосконалення методів діагностики, лікування та реабілітації найбільш поширених захворювань дитячого віку», номер держреєстрації 0122U000039.

Результати дослідження. *Серед респондентів переважали особи жіночої статі (96,8%) віком від 31 до 50 років (63,5%), працівники стаціонару (90,5%); більша частина з яких були досвідченими працівниками із стажем роботи більше 20 років (52,4%). Загалом більшість респондентів (71,0%) правильно вказали, які захворювання належать до рідкісних. Відсоток правильних відповідей, які стосувались знань про орфанні захворювання коливався від 47,9% щодо ПІД до 77,5% щодо SB, тоді як правильні відповіді про вміння були в межах від 41,3% щодо SB до 63,0% щодо ПІД. Загалом медичні сестри продемонстрували кращі знання, ніж вміння щодо орфанних захворювань ($p=0,0003$). Найбільш проблемними питаннями було віднесення ВІЛ/СНІД до ПІД (у 31,7%), незнання стандартів контролю нейрогенного сечового міхура у дітей із SB (у 49,2%), неволодіння методикою підшкірного введення імуноглобулінів (87,3%), проведення очистки кишечника у дітей із SB (95,2%) та питання інфекційного контролю у пацієнтів з муковісцидозом (66,1%).*

Висновки. *Дослідження показало недостатню обізнаність медичних сестер щодо певних орфанних захворювань. Найнижчі знання були продемонстровані щодо первинних імунодефіцитів. Визначено необхідність покращення знань та вмінь медичних сестер щодо орфанних захворювань, що зможе підвищити якість медсестринського догляду за хворими на рідкісні захворювання та їхніми родинами. Розробка заходів післядипломної освіти медичних сестер може допомогти покращити їх обізнаність щодо рідкісних захворювань.*

Ключові слова: *рідкісні захворювання; медичні сестри; обізнаність; первинні імунодефіцити; spina bifida; муковісцидоз; ювенільний ідіопатичний артрит.*

Вступ

Орфанні захворювання, або хвороби-сирітки – це рідкісні вроджені або набуті захворювання, для яких характерний тяжкий, хронічний перебіг, що значно впливає на якість і тривалість життя пацієнтів та часто призводить до інвалідності. Хвороби визначають рідкісними, якщо їх частота становить 1 на 2000 населення [1]. На сьогодні відомо майже 8000 орфанних захворювань, які можуть впливати на органи чи системи організму в будь-якому віці, і в більшості випадків вони уражають багато органів і систем. Загальна частка орфанних захворювань становить біля 6% і близько 350 мільйонів людей в світі страждають на них, що дає змогу стверджувати, що дані хвороби зустрічаються в клінічній практиці не так вже й рідко [2-5]. Орфанні захворювання часто характеризуються труднощами в діагностиці та лікуванні, а пацієнти, що страждають від рідкісних хвороб, зазвичай потребують високоспеціалізованої та індивідуальної медичної допомоги [1]. В останні роки все більше надається уваги рідкісним захворюванням, враховуючи можливості їх діагностики, лікування та опіки, які стрімко розвиваються.

Розвиток центрів орфанних захворювань є важливим кроком у забезпеченні високоякісної медичної допомоги пацієнтам з рідкісними хворобами. Вони

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

спеціалізуються на діагностиці, лікуванні та підтримці пацієнтів з рідкісними хворобами та їх сімей.

Враховуючи множинність ураження органів і систем, орфанні захворювання можуть зустрічатись в практиці кожного медичного працівника, тому обізнаність медичної спільноти щодо рідкісних захворювань є надзвичайно важливою та однією з головних проблем сьогодні [3-6]. Пацієнти з орфанними захворюваннями потребують спеціалізованого, нестандартного підходу до діагностики і ведення [1-2]. Довгий шлях до діагнозу, який займає роки у пацієнтів, часто призводить до втрати довіри до системи охорони здоров'я [7-9].

Проте, навіть отримавши діагноз, пацієнти та їхні родини часто стикаються з недостатньою кількістю інформації від медичних працівників про всі аспекти їхнього стану [4-5]. Вони очікують, що інформація про захворювання буде надана в різних форматах і на різних рівнях медичної допомоги, щоб забезпечити повне розуміння та прийняття обґрунтованих рішень. Батьки дітей з рідкісними захворюваннями часто розчаровані браком знань, які демонструють медичні працівники [10]. Інша проблема полягає в отриманні дієвого курабельного лікування, адже навіть діагностовані хворі мають невеликі шанси, оскільки на сьогодні лише трохи більше 5% рідкісних захворювань мають розроблені можливості ефективного лікування [11]. Проте, рання діагностика важлива для уникнення великої кількості зайвих маніпуляцій і неефективних методів лікування, розуміння свого стану і своїх можливостей з огляду пацієнтів. Діагностика може допомогти в плануванні сім'ї, особливо у випадку спадкових захворювань, дає можливість прогнозувати і допомагає пацієнту та родині отримати доступ до соціальної та освітньої підтримки [8, 12].

Роль медичних сестер у системі догляду за пацієнтами може відрізнятись залежно від країни [13], проте добре відомий зв'язок між рівнем освіти медсестер і результатами лікування пацієнтів [14]. Враховуючи, що роль медичної сестри у наданні як комплексної, так і індивідуальної допомоги пацієнтам з орфанними захворюваннями є однією з ключових, вони повинні володіти певним спектром знань і вмінь щодо найбільш поширених орфанних захворювань.

Метою нашої роботи було визначити знання та вміння медичних сестер щодо певних орфанних захворювань.

Матеріали і методи дослідження. Для оцінки знань медичних сестер щодо орфанних захворювань було проведено опитування на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» в період з квітня до травня 2023 року. В опитуванні взяли участь 63 медичні сестри закладу. Опитування було анонімним та добровільним, проводилось на робочому місці медичних сестер. Респонденти були повідомлені про ціль опитування.

Опитувальник був сформований авторами дослідження та апробований серед здобувачів першого рівня освіти зі спеціальності «Медсестринство» та працюючих медичних сестер. Окрім того, в рецензуванні опитувальника взяли участь викладач медсестринства, лікар-генетик та медична сестра. Опитувальник включав 27 запитань. Перші 4 запитання стосувалися соціально-демографічних даних респондентів (вік, стать, стаж роботи, місце роботи – стаціонар чи поліклініка). Наступні запитання стосувались безпосередньо орфанних захворювань. Враховуючи специфіку відділень лікарні та захворювань, які найчастіше зустрічаються в клінічній практиці медичного закладу, спектр питань було обмежений 4 захворюваннями: первинні імунодефіцити (6 запитань), spina bifida (5 запитань), муковісцидоз (5 запитань) та ювенільний ідіопатичний артрит (6 запитань). Одне запитання стосувалось загалом рідкісних захворювань. Питання з кожної нозологічної форми стосувались не лише знань медичних сестер (15 запитань), але й їхніх умінь (8 запитань).

Результати дослідження представлені у вигляді описової статистики. Порівняння частотних параметрів проводили за допомогою критерію хі-квадрат. Відмінності між параметрами вважали статистично значущими при $p<0,05$. Статистичний аналіз результатів анкетування та консультування проводили за допомогою статистичного пакету STATISTICA 10.0 та редактора таблиць Microsoft Excel 2003.

Проведення дослідження та публікація матеріалів схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 73 від 03.04.2023 р.).

Дослідження проведено у межах НДР кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського «Удосконалення методів діагностики, лікування та реабілітації найбільш поширених захворювань дитячого віку», номер держреєстрації 0122U000039.

Результати дослідження та їх обговорення

Соціально-демографічні характеристики 63 респондентів, які взяли участь у дослідженні представлені в таблиці 1.

Серед респондентів переважали медичні сестри віком від 31 до 50 років (63,5%) і більша частина з них були досвідченими працівниками із стажем роботи більше 20 років (52,4%). Також значно переважали особи жіночої статі (96,8%) та працівники стаціонару (90,5%). Загалом віковий та гендерний розподіл респондентів відповідає загальній картині медичних сестер в педіатричних закладах охорони здоров'я.

Наступний блок запитань стосувався безпосередньо знань та вмінь щодо окремих орфанних захворювань. Відповіді на дану групу запитань відображено в таблиці 2.

Загалом більшість респондентів (71,0%) правильно вказали, які захворювання належать до рідкісних. Найрідше медичні сестри зазначали первинні імунодефіцити (ПІД) та spina bifida (SB), найчастіше – муковісцидоз.

Таблиця 1

Соціально-демографічні характеристики медичних сестер, які взяли участь в опитуванні (n=63)

N	Запитання	Відповіді	
		n	%
1.	Який ваш вік?		
	• 21-30	13	20,6
	• 31-40	16	25,4
	• 41-50	24	38,1
	• 51-60	9	14,3
	• більше 60	1	1,6
	• менше 20	0	0
2.	Яка ваша стать?		
	• жіноча	61	96,8
	• чоловіча	2	3,2
3.	Скільки років ви працюєте медичною сестрою?		
	• менше 5 років	7	11,1
	• 5-9 років	6	9,5
	• 10-19 років	17	27,0
	• більше 20 років	33	52,4
4.	Де ви працюєте?		
	• стаціонар	57	90,5
	• поліклініка	6	9,5

Таблиця 2

Відповіді респондентів на питання про знання та вміння щодо орфанних захворювань

№ з/п	Запитання	Відповіді	
		n	%
1.	Які захворювання належать до орфанних?		
	Первинні імунодефіцити	39	**61,9**
	Хронічний гастродуоденіт	1	1,6
	Ювенільний ідіопатичний артрит	43	**68,3**
	Гострий гломерулонефрит	2	3,2
	Розщілина хребта (spina bifida)	38	**60,3**
	Муковісцидоз	59	**93,6**
	Питання щодо первинних імунодефіцитів (вроджені помилки імунітету)		
2.	Первинний імунодефіцит (ПІД) – це		
	вроджене захворювання	55	**87,3**
	набута хвороба	8	12,7
3.	Які ознаки можуть вказувати на ПІД?		
	Часті респіраторні вірусні інфекції	57	90,5
	Часті пневмонії (більше 2-х на рік)	55	**87,3**
	Тяжкі алергічні прояви	8	**12,7**
	Автоімунні захворювання	24	**38,1**
	Високий ризик онкопатології	18	**28,6**
	Судомний синдром	1	1,6
4.	Які захворювання належать до ПІД?		
	Дефекти утворення антитіл (зокрема, хвороба Брутона)	53	**84,1**
	ВІЛ/СНІД	20	31,7
	Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бар)	23	**36,5**
	Лейкоз	0	0
	Синдром Дауна	0	0
5.	Чи є для вас ризик заразитись первинним імунодефіцитом?		
	Ні	59	**93,7**
	Так, в окремих випадках	1	1,6
	Так, при недотриманні правил інфекційного контролю	2	3,2
	Ризик є завжди	1	1,6
6.	Чи знайомі ви з методикою введення імуноглобулінів?		
	Внутрішньовенним введенням	52	**82,5**
	Підшкірним введенням	8	**12,7**
7.	З якою метою вводять імуноглобуліни дітям з ПІД?		
	Для покращення самопочуття дитини	0	0
	Замісна терапія, коли власні антитіла не виробляються	60	**95,2**
	Для захисту від інфекцій	5	**7,9**
	Для зниження ризику алергії	0	0
	З метою пригнічення імунітету при автоімунних процесах	1	**1,6**

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

Продовження таблиці 2

	Питання щодо spina bifida		
8.	Яка найчастіша причина розщілини хребта (spina bifida - SB)?		
	Ожиріння у мами	4	6,3
	Куріння під час вагітності	4	6,3
	Дефіцит фолатів	59	**93,7**
	Дефіцит вітаміну D	2	3,2
	Недоїдання під час вагітності	3	4,8
9.	Порушення яких функцій найчастіше буває у дітей із SB?		
	Рухової функції	59	**93,6**
	Сечовиділення	56	**88,9**
	Розумової	2	3,2
	Випорожнення	38	**60,3**
	Порушення слуху	3	3,8
10.	Який стандарт контролю нейрогенного сечового міхура у дітей із SB?		
	Медикаментозна корекція, визначена лікарем	42	66,7
	Чиста переривчаста катетеризація	32	**50,8**
	Постійна катетеризація катетером Фолея	8	12,7
	Хірургічне втручання	12	19,0
	Тактика спостереження	4	6,3
11.	В якому положенні ви будете проводити очистку кишечника дитині із SB?		
	Лежачи	60	95,2
	Сидячи	3	**4,8**
12.	Скільки води ви використаєте для очистки кишечника у дитини з SB, віком 4 років, яка важить 18 кг?		
	200 мл	12	19,0
	400 мл	49	**77,8**
	600 мл	0	0
	800 мл	0	0
	1000 мл	2	3,2
	Питання щодо муковісцидозу		
13.	Які системи найбільше страждають у дітей з муковісцидозом?		
	Дихальна	60	**95,2**
	Серцево-судинна	2	3,2
	Травна	45	**71,4**
	Ниркова	3	4,8
	Нервова	7	11,1
14.	Дітей з муковісцидозом будете розміщувати:		
	В загальних палатах, але важливо щоб був доступ до киснетерапії	26	41,3
	В загальних палатах, можна і без доступу до киснетерапії	0	0
	В окремих палатах з іншими дітьми з муковісцидозом	17	27,0
	В окремій палаті, по одній дитині, з окремим санвузлом	22	**34,9**
15.	Чи можна виявити муковісцидоз при народженні?		
	Так, вже при народженні є характерні клінічні ознаки	2	3,2
	Так, за допомогою скринінгу новонароджених	37	**58,7**
	Ні, тільки за допомогою спеціальних методів дослідження після народження дитини	24	38,1
16.	Чи можна проводити щеплення дітям з муковісцидозом?		
	Так, протипоказів поза загостренням немає	11	17,4
	Так, окрім живих вакцин	2	3,2
	Ні, щеплення протипоказані	7	11,1
	Так, плюс додаткова вакцинація від пневмококової інфекції та щорічна сезонна вакцинація від грипу	43	**68,3**
17.	Чи будете ви дозволяти фізичну активність дітям з муковісцидозом?		
	Ні, може погіршити стан здоров'я	2	3,2
	Лише в окремих випадках	4	6,4
	Так, має бути обов'язково, як складова лікування та реабілітації	57	**90,5**
	Питання щодо ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА)		
18.	Яка найбільш вірогідна причина ювенільного ідіопатичного артриту?		
	Інфекції	19	30,2
	Травми	8	12,7
	Невідома	36	**57,1**
	Генетичні фактори	12	19,0
	Вроджені дефекти	1	1,6

Продовження таблиці 2

19.	Чи може бути ураження внутрішніх органів при ЮІА?		
	Ні, це захворювання суглобів	9	14,3
	Так, при окремих варіантах	51	**80,9**
	Так, завжди	3	4,8
20.	Які основні методи лікування ЮІА? (виберіть 1 відповідь, яка, на вашу думку, є найбільш повною)		
	Медикаментозне лікування + фізична реабілітація	56	**88,9**
	Медикаментозне лікування	5	7,9
	Медикаментозне місцеве лікування + фізична терапія	2	3,2
21.	При однакових можливостях введення метотрексату підшкірно та внутрішньом'язово, якому методу надасте перевагу?		
	Підшкірному введенню	36	**57,1**
	Внутрішньом'язовому введенню	27	42,9
22.	Чи є певні ризики при введенні біологічних препаратів при ЮІА?		
	Так	34	54,0
	Ні	3	4,8
	Так, в окремих випадках	22	**34,9**
	Не знаю	4	6,3

**Примітка: жирним текстом виділено правильні відповіді.*

Респонденти показали недостатню обізнаність щодо клінічних проявів ПІД, оскільки найчастіше (у 90,5%) вказували, що часті респіраторні вірусні інфекції можуть бути ознакою ПІД. Тоді як тяжкі алергічні прояви та ризик онкопатології вказували значно рідше. Відомо, що окрім тяжких рецидивних бактеріальних інфекцій (отити, гайморити, пневмонії), для вроджених помилок імунітету, як на сьогодні прийнято називати ПІД [15], характерними є алергії, автоімунні та автозапальні захворювання і ризик малігнізації [16-17]. Недостатня обізнаність продемонстрована щодо захворювань, які належать до ПІД, зокрема що стосується атаксії-телеангіектазії. Лише 36,5% респондентів вказали на дане захворювання, хоча воно зустрічаються нерідко в нашій популяції, характеризується ураженням нервової, імунної, ендокринної та інших систем організму [18]. Проте, найбільше хвилює той факт, що 31,7% медичних сестер віднесли ВІЛ/СНІД до ПІД, тоді як дане захворювання є набутим і не відноситься до ПІД, які зумовлені генетичними дефектами і не можуть передаватись іншим особам через кров, слину чи інші біологічні рідини. Ця проблема часто порушується пацієнтами і потребує підвищення обізнаності [9]. Загалом 6,4% респондентів вважають, що ПІД можна заразитись. Більшість медичних сестер обласного закладу володіють методикою внутрішньовенного введення імуноглобулінів і знають його основну мету і лише незначна частка (12,7%) знайома з підшкірним введенням даного препарату та іншими можливостями терапії імуноглобулінами. Методика підшкірного введення імуноглобулінів є новою на теренах України, проте набуває все більшого визнання серед пацієнтів завдяки зручності, меншій кількості загальних побічних реакцій, незалежності від медичного закладу.

Медичні сестри показали добрі знання щодо основної причини розщілини хребта. Зокрема 93,7% респондентів дали правильну відповідь щодо дефіциту фолатів, які на сьогодні визнані як одна з основних причин SB [19]. Високий відсоток правильних відповідей був щодо порушення рухової та сечовидільної функцій у дітей із SB. На розлади випорожнень вказала менша частка відповідачів (60,3%). Проте, лише половина медичних сестер знають, що стандартом контролю і безперервного догляду при нейрогенному сечовому міхурі є чиста переривчаста катетеризація (ЧПК), яка проводиться одноразовим катетером Нелатона відповідного розміру в середньому кожні 3 години [20-21]. Незначна частка респондентів (4,8%) знали, що очистка кишечника дітям із SB проводиться сидячи, що забезпечує фізіологічне положення при дефекації [22-23]. Більшість медичних сестер (77,8%) змогли правильно розрахувати кількість рідини для очистки кишечника. Менша кількість води може бути неефективною, а велика кількість може призвести до тяжких наслідків.

Респонденти були добре обізнані щодо систем, які уражаються при муковісцидозі та ролі фізичної активності в лікуванні та реабілітації даної когорти хворих. Трохи більше половини (58,7%) знали, що муковісцидоз можна виявити за допомогою неонатального скринінгу [24]. Задовільні знання були продемонстровані щодо вакцинації дітей з муковісцидозом. Проте, недостатні знання виявлені щодо інфекційного контролю для даних пацієнтів, адже для більшості медичних сестер важливим було забезпечення пацієнтів киснем без урахування можливостей перехресного інфікування у відділеннях, де перебувають діти з муковісцидозом [25].

Медичні сестри показали добрі знання щодо клінічних проявів та методів лікування ювенільного ідіопатичного артриту. Більшість надали перевагу підшкірному введенню метотрексату, що є оптимальнішим способом введення препарату [26]. На відкрите запитання щодо ризиків введення біологічних препаратів найчастіше респонденти вказували алергічні реакції (92,1%), тромботичні ускладнення (36,5%), виразкову хворобу (44,4%), токсичне ураження печінки (85,7%), пригнічення імунітету (85,7%) і онкопатологію (33,3%).

На наступному етапі ми порівнювали відповіді медичних сестер, які стосувалися знань та вмінь з кожного захворювання та загалом (табл. 3).

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

Таблиця 3

Знання і вміння медичних сестер щодо певних орфанних захворювань

N	Орфанне захворювання	Знання		Вміння		p	Загалом	
		n	%	n	%		n	%
1.	ПІД	302/630	47,9	119/189	63,0	0,0003	421/819	51,4
2.	Spina bifida	244/315	77,5	52/126	41,3	<0,0001	296/441	67,1*
3.	Муковісцидоз	185/252	73,4	79/126	62,7	0,0324	264/378	69,8*
4.	ЮІА	143/189	75,7	58/126	46,0	<0,0001	201/315	63,8*
	Всього:	874/1386	63,1	308/567	54,1	0,0003	1182/1953	60,5

*Примітка: *p<0,0001 при порівнянні загалом знань і вмінь ПІД з іншими орфанними захворюваннями*

Лише знання про ПІД поступалися вмінням респондентів (p=0,0003), зі всіх решти орфанних захворювань, які були включені в анкету, медичні сестри демонстрували вірогідно кращі знання, ніж вміння. Проте, хоча методикою внутрішньовенного введення імуноглобулінів володіють більшість медичних сестер, оскільки даний препарат вводиться не лише дітям з ПІД, але й при інших станах, методикою підшкірного введення імуноглобулінів, яка на даний час використовується лише для дітей з імунодефіцитами з порушеннями антитілоутворення, володіє незначна частка респондентів. Загалом, медичні сестри дали більше правильних відповідей на запитання, які стосуються знань щодо орфанних захворювань, ніж щодо їх вмінь. Найслабші знання були продемонстровані щодо ПІД. До вроджених помилок імунітету на сьогодні належать більше 480 захворювань [15], для яких характерна різноманітна клініка і методи лікування. Очевидно, варіабельність клінічних проявів і ступеня тяжкості, велика кількість нозологічних форм зумовили нижчі знання щодо ПІД.

Дослідження, проведене в Польщі, стосувалося визначення обізнаності щодо рідкісних захворювань у працюючих медичних сестер та у здобувачів бакалаврського рівня зі спеціальності «Медсестринство» [5]. Більшість питань анкети відрізнялись від нашого опитування, хоча одне з них також стосувалось переліку захворювань, які належать до рідкісних. Відсоток правильних відповідей коливався у студентів від 3,5 до 59,3%, у працюючих медсестер – від 8,4 до 67,1%. Нашими респондентами були здебільшого досвідчені медичні сестри обласної лікарні, де зосереджено надання медичної допомоги хворим із рідкісними захворюваннями. З іншого боку, наші запитання в основному стосувалися патології, яка найчастіше зустрічається в нашій клініці. Загальний висновок обох досліджень вказує на недостатню обізнаність медичних сестер щодо рідкісних захворювань.

Наші попередні дослідження щодо обізнаності студентів, лікарів-інтернів та лікарів загальної практики, лікарів-педіатрів та лікарів-спеціалістів щодо обізнаності про первинні імунодефіцити також показали недостатні знання серед респондентів [6, 27-28].

Медичні сестри відіграють важливу роль у психологічній підтримці пацієнтів та їхніх сімей. Вони можуть надавати емоційну підтримку, пояснювати пацієнтам та їхнім близьким характеристики хвороби, допомагати справлятися зі стресом та невпевненістю [29-30]. Медичні сестри виступають у ролі посередників між пацієнтами, їхніми сім'ями та іншими членами медичного колективу, сприяючи координації та забезпеченню безперервного догляду [1, 31-33]. Окрім того, медичні сестри повинні виконувати освітню роль у центрах орфанних захворювань, – надавати інформацію пацієнтам та їхнім сім'ям про хворобу, методи лікування, превентивні заходи та рекомендації щодо поліпшення якості життя [34-35]. Працюючи у тісному контакті з лікарями та іншими спеціалістами, вони сприяють виконанню плану лікування, забезпечують необхідні процедури, моніторують стан пацієнтів та надають їм необхідну допомогу [36].

Таким чином, враховуючи важливу роль медичної сестри у наданні медичної допомоги пацієнтам з орфанними захворюваннями, сучасні тенденції розвитку медицини, є нагальна потреба покращити знання медсестер щодо рідкісних захворювань [37]. Проведення конференцій, вебінарів, спеціальних курсів післядипломної освіти для медичних сестер про орфанні захворювання, розробка практичних рекомендацій дозволить покращити їх обізнаність та надання медичної допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями [4, 38].

Обмеженням даного дослідження є включення в анкету запитань, які в основному стосуються чотирьох рідкісних хвороб та умовний розподіл запитань для визначення знань і вмінь респондентів. Проте, відповіді на дані запитання дали можливість скласти загальну картину обізнаності респондентів щодо рідкісних захворювань та виявити найбільш проблемні питання, які потребують удосконалення як знань, так і вмінь медичних сестер.

Висновки

Дослідження показало недостатню обізнаність медичних сестер щодо певних орфанних захворювань. Найнижчі знання були продемонстровані щодо первинних імунодефіцитів. Визначено необхідність покращення знань та вмінь медичних сестер щодо орфанних захворювань, що зможе покращити якість медсестринського догляду за хворими на рідкісні захворювання та їхніми родинами. Розробка заходів післядипломної освіти медичних сестер може допомогти підвищити їх обізнаність щодо рідкісних захворювань.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження дозволять сформувати найкращі методи і практики для покращення знань і вмінь медичних сестер щодо рідкісних захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література:

1. Tumiene B, Peters H, Melegh B, Peterlin B, Utkus A, Fatkulina N, et al. Rare disease education in Europe and beyond: time to act. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 12];17(1):441. Available from: https://ojrd.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13023-022-02527-y.pdf doi: 10.1186/s13023-022-02527-y

2. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologa C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? Nat Rev Drug Discov. 2020;19(2):77-8. doi: 10.1038/d41573-019-00180-y

3. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet. 2020;28(2):165-73. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0

4. Domaradzki J, Walkowiak D. Knowledge and attitudes of future healthcare professionals toward rare diseases. Front Genet [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 12];12:639610. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.639610/full doi: 10.3389/fgene.2021.639610

5. Walkowiak D, Domaradzki J. Needs assessment study of rare diseases education for nurses and nursing students in Poland. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 12];15(1):167. Available from: https://ojrd.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13023-020-01432-6.pdf doi: 10.1186/s13023-020-01432-6

6. Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. Arch Balkan Med Union. 2019;54(1):11-9. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.1.18

7. Molster C, Urwin D, Di Pietro L, Fookes M, Petrie D, van der Laan S, et al. Survey of healthcare experiences of Australian adults living with rare diseases. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2016[cited 2023 Aug 12];11:30. Available from: https://ojrd.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13023-016-0409-z.pdf doi: 10.1186/s13023-016-0409-z

8. Evans WR, Rafi I. Rare diseases in general practice: recognising the zebras among the horses. Br J Gen Pract. 2016;66(652):550-1. doi: 10.3399/bjgp16X687625.

9. Boyarchuk O, Volokha A, Hariyan T, Kinash M, Volyanska L, Birchenko I, et al. The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. Immunol Res. 2019;67(4-5):390-7. doi: 10.1007/s12026-019-09103-w

10. Pelentsov LJ, Fielder AL, Esterman AJ. The supportive care needs of parents with a child with a rare disease: a qualitative descriptive study. J Pediatr Nurs. 2016;31(3): e207-18. doi: 10.1016/j.pedn.2015.10.022

11. Kaufmann P, Pariser AR, Austin C. From scientific discovery to treatments for rare diseases – the view from the National Center for Advancing Translational Sciences – Office of Rare Diseases Research. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 12];13(1):196. Available from: https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0936-x doi: 10.1186/s13023-018-0936-x

12. Marchetti F, Corsello G. Genetics and»democracy». Ital J Pediatr [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 12];48(1):202. Available from: https://ijponline.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13052-022-01391-7.pdf doi: 10.1186/s13052-022-01391-7

13. Leal JAL, de Melo CMM. The nurses' work process in different countries: an integrative review. Rev Bras Enferm. 2018;71(2):413-23. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0468

14. Cho E, Park J, Choi M, Lee HS, Kim E-Y. Associations of nurse staffing and education with the length of stay of surgical patients. J Nurs Scholarsh. 2018;50(2):210-8. doi: 10.1111/jnu.12366

15. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3

16. Boyarchuk O. Allergic manifestations of primary immunodeficiency diseases and its treatment approaches. Asian J Pharm Clin Res. 2018;11(11):83-90. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i11.2905

17. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(5):1332-41.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.015

18. van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, Merkus PJFM, van Deuren M, de Groot IJM, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. Dev Med Child Neurol. 2017;59(7):680-9. doi: 10.1111/dmcn.13424

19. Petch S, McAuliffe F, O'Reilly S, Murphy C, Coulter-Smith S, de Campos DA, et al. Folic acid fortification of flour to prevent neural tube defects in Europe – A position statement by the European Board and college of obstetrics and gynaecology (EBCOG). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;279:109-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.10.010

20. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. Pediatr Nephrol. 2008;23(5):717-25. doi: 10.1007/s00467-007-0691-z

21. Phillips LA, Burton JM, Evans SH. Spina Bifida Management. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2017;47(7):173-7. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.06.007

22. Ambartsumyan L, Rodriguez L. Bowel management in children with spina bifida. J Pediatr Rehabil Med. 2018;11(4):293-301. doi: 10.3233/PRM-170533

23. Logan LR, Sawin KJ, Bellin MH, Brei T, Woodward J. Self-management and independence guidelines for the care of people with spina bifida. J Pediatr Rehabil Med. 2020;13(4):583-600. doi: 10.3233/PRM-200734

24. Antipkin YuH, Znamens'ka TK, Vorobiova OV, Kuznetsov IE, Dzhenchako OO. Praktychni kroky schodo udoskonalennia diahnostyky spadkovykh khvorob obminu rechovyn u novonarodzhenykh ta ditei starshoho viku v Ukraini [Practical steps to improve the diagnostics of inherited metabolic diseases in newborns and older children in Ukraine]. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatal'na medytsyna. 2019;1(31):5-15. doi: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.1 (in Ukrainian).

25. Reisinho MDC, Gomes B. Portuguese adolescents with cystic fibrosis and their parents: An intervention proposal for nursing clinical practice. J Pediatr Nurs. 2022;64: e130-5. doi: 10.1016/j.pedn.2021.12.007

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

26. Jin JF, Zhu LL, Chen M, Xu HM, Wang HF, Feng XQ, et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. Patient Prefer Adherence. 2015;9:923-42. doi: 10.2147/PPA.S87271

27. Boyarchuk O, Lewandowicz-Uszyńska A, Kinash M, Haliyash N, Sahal I, Kovalchuk T. Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in the Ternopil Region of Ukraine. Pediat Pol. 2018;93(3):221-8. doi: 10.5114/polp.2018.77435

28. Boyarchuk O, Volyanska L, Kosovska T, Lewandowicz-Uszynska A, Kinash M. Awareness of primary immunodeficiency diseases among medical students. Georgian Med News. 2018;285:124-30.

29. Senger BA, Ward LD, Barbosa-Leiker C, Bindler RC. Stress and coping of parents caring for a child with mitochondrial disease. Appl Nurs Res. 2016;29:195-201. doi: 10.1016/j.apnr.2015.03.010

30. Moola FJ. «This is the best fatal illness that you can have»: contrasting and comparing the experiences of parenting youth with cystic fibrosis and congenital heart disease. Qual Health Res. 2012;22(2):212-25. doi: 10.1177/1049732311421486

31. Holmström IK, Kaminsky E, Lindberg Y, Spangler D, Winblad U. Better safe than sorry: Registered nurses' strategies for handling difficult calls to emergency medical dispatch centres – An interview study. J Clin Nurs. 2022;31(17-18):2486-94. doi: 10.1111/jocn.16061

32. O'Mahony D, Wright G, Yogeswaran P, Govere F. Knowledge and attitudes of nurses in community health centres about electronic medical records. Curationis [Internet]. 2014[cited 2023 Aug 12];37(1):1150. Available from: https://curationis.org.za/index.php/curationis/article/view/1150 doi: 10.4102/curationis.v37i1.1150

33. Skelton J. Nursing role in the multidisciplinary management of motor neurone disease. Br J Nurs. 2005;14(1):20-4. doi: 10.12968/bjon.2005.14.1.17367

34. Bandeira T, Ferreira R, Azevedo I. Child Health in Portugal. J Pediatr. 2016;177S: S142-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.051

35. Seibert DC, Darling TN. Physical, psychological and ethical issues in caring for individuals with genetic skin disease. J Nurs Scholarsh. 2013;45(1):89-95. doi: 10.1111/jnu.12004

36. Williams JK, Katapodi MC, Starkweather A, Badzek L, Cashion AK, Coleman B, et al. Advanced nursing practice and research contributions to precision medicine. Nurs Outlook. 2016;64(2):117-23. doi: 10.1016/j.outlook.2015.11.009

37. Prows CA, Tran G, Blosser B. Whole exome or genome sequencing: nurses need to prepare families for the possibilities. J Adv Nurs. 2014;70(12):2736-45. doi: 10.1111/jan.12516

38. Lopes-Júnior LC, Bomfim E, Flória-Santos M. Genetics and Genomics Teaching in Nursing Programs in a Latin American Country. J Pers Med [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 12];12(7):1128. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4426/12/7/1128 doi: 10.3390/jpm12071128

KNOWLEDGE AND SKILLS OF NURSES REGARDING ORPHAN DISEASES

O. R. Boyarchuk[1], I. M. Antoniuk[2]

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)[1]
Ternopil Regional Children's Clinical Hospital (Ternopil, Ukraine)[2]

Summary.

Introduction. The role of the nurse in providing comprehensive and individualized care to patients with rare diseases is one of the key roles. Nurses work closely with physicians and patients and play an educational role for patients and their families, facilitating coordination, monitoring and continuity of care. Therefore, nurses should have a certain range of knowledge and skills regarding the most common rare diseases.

The aim of research was to determine the knowledge and skills of nurses regarding some specific rare diseases.

Material and methods. An anonymous and voluntary survey of nurses was conducted at the regional children's clinical hospital from April to May 2023. A total of 63 nurses from the hospital participated in the survey. The questionnaire consisted of 27 questions related to the sociodemographic data of the respondents and rare diseases. The most common rare diseases encountered in the practice of nurses at the hospital were primary immunodeficiencies (PID), spina bifida (SB), cystic fibrosis, and juvenile idiopathic arthritis.

The research results are presented in the form of descriptive statistics. Comparisons of frequency parameters were made using the Chi-square test. Differences between parameters were considered statistically significant at $p<0.05$. Statistical analysis of the survey results was performed using the statistical package STATISTICA 10.0 and Microsoft Excel 2003 spreadsheet editor.

The research and the publication of the materials were approved by the Bioethics Committee of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (protocol № 73 dated 03.04.2023).

The study was conducted within the framework of the research project of the Department of Children's Diseases with Pediatric Surgery of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University "Improvement of methods of diagnostics, treatment and rehabilitation of the most common children's diseases", registration number 0122U000039.

Results. The majority of respondents were female (96.8%), between the ages of 31 and 50 (63.5%), and employed in the hospital setting (90.5%). Most were experienced workers with more than 20 years of experience (52.4%). Overall, the majority of respondents (71.0%) correctly identified which diseases are rare. The percentage of correct answers regarding knowledge of rare diseases ranged from 47.9% for PID to 77.5% for SB, while correct answers regarding skills ranged from 41.3% for SB to 63.0% for PID. Overall, nurses demonstrated better knowledge than skills regarding rare diseases ($p=0.0003$). The most problematic issues were that HIV/AIDS was classified as PID (31.7%), lack of knowledge about standards of neurogenic bladder control in children with SB (49.2%), unfamiliarity with the technique of subcutaneous immunoglobulin administration (87.3%), and bowel cleansing procedures in children with SB (95.2%), as well as infection control in patients with cystic fibrosis (66.1%).

Conclusion. The study revealed a lack of awareness among nurses regarding certain rare diseases. The lowest level of knowledge was found for primary immunodeficiencies. There is a need to improve nurses' knowledge and skills regarding rare diseases, which can improve the quality of care for rare disease patients and their families. The development of educational interventions for nurses can help to increase their awareness of rare diseases.

Key words: Rare diseases; Nurses; Awareness; Primary immunodeficiencies; Spina bifida; Cystic fibrosis; Juvenile idiopathic arthritis.

Контактна інформація:
Боярчук Оксана Романівна – професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна).
e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-1234-0040
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/GSD-2473-2022
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192926815

Антонюк Ірина Михайлівна – заступник медичного директора з медсестринства КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР, здобувач рівня магістр медсестринства (м. Тернопіль, Україна).
e-mail: ml_antoniuk_iryna@tdmu.edu.ua

Contact information:
Oksana Boyarchuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).
e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-1234-0040
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/GSD-2473-2022
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192926815

Iryna Antoniuk – Deputy Medical Director for Nursing of the Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Master's Degree in Nursing gainer (Ternopil, Ukraine).
e-mail: ml_antoniuk_iryna@tdmu.edu.ua

CC BY

Надійшло до редакції 23.05.2023 р.
Підписано до друку 15.08.2023 р.

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

UDC: 616.61-036.1-07-053.32:616.131-007.22
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.4

DIAGNOSTIC VALUE OF ADDITIONAL MARKERS FOR ACUTE KIDNEY INJURY IN PRETERM NEONATES WITH PATENT DUCTUS ARTERIOSUS

O. Yu. Obolonska[1], T. K. Mavropulo[1], L. I. Vakulenko[1], T. P. Borysova[2], O. I. Obolonskyi[3]

Dnipro State Medical University[1] (Dnipro, Ukraine),
Cherkasy Medical Academy[2] (Cherkasy, Ukraine),
ME "Regional Medical Center of Family Health" DRC[3]
(Dnipro, Ukraine)

Summary

Acute kidney injury (AKI) is a common complication with high mortality rates among preterm infants at neonatal intensive care units. Identification of preterm newborns who are at risk for developing AKI is essential not only for early diagnosis and treatment, but also for prevention since AKI significantly worsens an outcome of any disease. Studying the information content of additional non-invasive markers for AKI, in particular, parameters of regional renal oxygen saturation ($RrSO_2$) and Doppler estimation of blood flow in the main renal vessels is interesting.

The aim of the study *was to evaluate the diagnostic performance of additional markers (measurements of $RrSO_2$ and blood flow in the main renal vessels using Doppler ultrasonography) in diagnosing of AKI and its degree of severity in preterm newborns with patent ductus arteriosus (PDA).*

Material and methods. *A single-center, open, prospective cohort study examined 66 preterm infants born at 29-36 weeks of gestational age (GA) undergoing treatment at the Department of Anesthesiology and Intensive Care for newborns. Inclusion criteria: preterm newborns born between 29-36 week's gestation with hemodynamically significant PDA (hsPDA), a written informed consent to participate in this study provided by parents. Exclusion criteria: congenital malformations, grades III-IV intracerebral or intraventricular hemorrhages, neonatal sepsis, severe perinatal asphyxia, skin diseases, fetal growth restriction. Clinical examination and treatment of children was carried out according to current guidelines. The modified neonatal KDIGO criteria were used to diagnose and characterize the severity of AKI.*

Doppler ultrasound measurements were done to reveal the presence, size, and hemodynamic significance of PDA. Color Doppler ultrasonography was performed to evaluate intrarenal hemodynamics upon hospital admission of children prior to prescribing ibuprofen, and in the case of hsPDA detection – on the 3rd and 10th days of life. Blood flow in the area from the main renal artery to the interlobar renal artery of the right kidney was measured including peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), and the resistive index (RI) was calculated. $RrSO_2$ values were recorded using near-infrared spectroscopy (NIRS) and renal fractional tissue oxygen extraction (rFTOE) was estimated within 24 hours on the 1st, 3rd and 10th days of life.

The study received a positive conclusion of the Biomedical Ethics Commission of Dnipro State Medical University (minutes of the Commission meeting No. 8 dated 04.26.2023), which considered the scientific study as being consisted with generally accepted norms of morality, human rights requirements, interests and personal dignity of the study participants, bioethical standards of work with pediatric patients. There was no risk for study participants when performing examinations. Legal guardians of the children enrolled in the study were informed about all aspects related to the purpose, tasks, methods and expected benefits of the study. Laboratory and instrumental methods of examinations were generally adopted, medicines planned to be prescribed were licensed for use. Experiments with human subjects were not carried out.

Statistical processing of the results was realized using a software product STATISTICA 6.1® (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA). A set of statistical analysis methods based on parametric and non-parametric criteria was used for solving the tasks of testing a hypothesis on differences between mean values, methods of assessing the effect with an alternative form of a reaction result, correlation analysis (Spearman's rank correlation), cluster analysis.

The study was conducted within the bounds of complex research activities at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics No. 2 of Dnipro State Medical University "Development of criteria for early diagnosis and prediction of comorbid kidney damage in children with somatic and infectious diseases" (state registration number 0119U100836), the study period 09.2019-12.2023.

Results. *Group 1 (with moderate renal impairment) included 43 patients with a GA of 33.27±0.43 weeks. AKI was detected in 12 patients (27.9%), of those, 10 (23.3%) children developed stage 1 AKI according to the modified neonatal KDIGO criteria, and stage 2 AKI were classified in 2 (4.7%) patients. Group 2 was composed of 5 patients (infants with severe renal impairment) with a GA of 31.60±0.75 weeks. All the children in this group had different stages of AKI (stages 1-3), which progressed to acute renal failure after 7 days. Mortality in this group was 60%. Group 3 consisted of 18 patients (infants with mild renal impairment) with a GA of 32.86±0.29 weeks. AKI stage 1 was diagnosed in 2 (11.1%) patients, and AKI was not detected in 16 (88.9%) of them. On the 1st day of life, the PSV and EDV values of the interlobar artery in children of the group with mild renal impairment were higher than those in children with a severe course of the disease ($p<0.05$). This trend regarding PSV continued on the 3rd day. Doppler parameters of renal blood flow, namely a decrease in EDV of the interlobar artery to 1.96 ± 2.22 cm/s and PSV to 8.14 ± 2.71 cm/s on the 1st day of life, as well as a decrease in PSV to 17,60 ±3.82 cm/s, EDV to 3.40±0.82 cm/s and increased*

RI up to 0.80±0.04 of the main renal artery were found to be early non-invasive predictors of severe AKI in preterm newborns on day of life 1 ($p<0.05$). Non-invasive monitoring of $RrSO_2$ and calculation of rFTOE revealed a decrease in renal oxygenation by NIRS in preterm infants with PDA on the 1st day of life to 53.60 ± 1.11%, as well as rFTOE values of 0.45 ± 0.01, that was prognostically unfavorable with regard to the course of AKI ($p<0.05$). The highest value of $RrSO_2$ on day 10 (91.8±0.81%) and the lowest rFTOE value (0.05 ± 0.01) ($p<0.05$) might indicate irreversible changes associated with reduced oxygen utilization due to destruction of cells and be used as a screening tool to detect and assess ductal steal phenomenon caused by hsPDA and the development of AKI.

Conclusions. *A decrease in the rate of diuresis within the first 5 days of life as well as a two fold increase in the level of serum creatinine on postnatal days 3 and 10 were the main, but late markers for the development of severe kidney impairment in preterm newborns. Doppler parameters of renal blood flow, namely decreased EDV and PSV in the interlobar artery on the 1st day of life, and decreased PSV, EDV and increased RI in the main renal artery has been found to be early non-invasive predictors of severe AKI in preterm newborns on the 1st day of life. Non-invasive monitoring of $RrSO_2$ and calculation of rFTOE can serve as screening tools for detection and assessment of hsPDA-related ductal steal phenomenon and the development of AKI.*

Key words: *Preterm Newborns; Renal Blood Flow; Regional Renal Oxygen Saturation (RrSO2); Renal Fractional Tissue Oxygen Extraction(rFTOE); Acute Kidney Injury.*

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a common complication with high mortality rates among preterm infants at neonatal intensive care units. The incidence of AKI detection has been reported at 70% in this category of patients with rates of mortality up to 60%. This issue is greatly exacerbated with the declining birthrate and increasing percentage of premature births [2, 3, 9]. Identification of preterm newborns who are at risk for developing AKI is fundamental not only for early diagnosis and treatment, but also for prevention since AKI significantly worsens outcomes of any disease.

According to the KDIGO neonatal modification, the criteria for AKI are determined by the magnitude of changes in serum creatinine concentration or urine output (oliguria) [9, 17, 29]. It is believed that the level of serum creatinine is not diagnostically sensitive enough to identify early stages of AKI, considering the occurrence of increased serum creatinine only with the development of irreversible morphological changes in the renal tissue. The functional decrease in glomerular filtration rate (GFR) does not reflect changes in real-time GFR, and the latter indicator can be 50% at the time of a noticeable increase in serum creatinine level [12, 15, 27]. Moreover, the diagnosis of AKI based on an increase in the serum creatinine level of more than 26.5 μmol/l within 48 hours is limited, since AKI can be documented no earlier than the 3rd postnatal day. Meanwhile, it increases the risk of mortality by 50% [24, 28].

Hence, there seems to be a constant search for new early and preferably non-invasive criteria for AKI, as well as an assessment of the criterion validity degree and selection of the most sensitive and specific ones. Aside from needing early diagnosis and appropriate treatment for kidney function decline in preterm newborns, an important factor that defines an approach to identifying additional diagnostic and prognostic markers for AKI is the necessity to provide potentially nephrotoxic therapy for such neonates.

In preterm newborns, especially with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA), AKI is most often a consequence of prerenal cause – systemic arterial steal syndrome [4, 30]. Clinical consequences of PDA functioning depend on the volume of left-right blood shunting and the capability of a newborn organism to compensate for hemodynamic disorders. Compensatory mechanisms are represented by an ability to increase left cardiac output due to enhancing myocardial contractility or increasing heart rate and to redistribute reduced blood flow by lowering diastolic pressure with consequent vasculature constriction and reduction of end-organ perfusion [6], which, in turn, can be a pathogenetic component of kidney damage and requires instrumental control, in particular ultrasound (US) examinations and measurements of regional tissue oxygen saturation using near-infrared spectroscopy (NIRS).

The Doppler ultrasound technique of blood flow examination allows the velocity of blood flow estimation in rather large-caliber vessels and indirect measurement of the oxygen uptake rate in tissues but does not indicate the degree of its utilization. NIRS measurement of regional tissue oxygen saturation, in particular, regional renal tissue oxygen saturation ($RrSO_2$), could be used to complement conventional monitoring (pulse oximetry, dopplerography) of end organ perfusion [8, 11, 13, 14, 21, 22]. Assessment of tissue oxygen supply and consumption is diagnostically significant, but its interpretation is constrained by changes in the cardiovascular system during postnatal adaptation, vasomotor immaturity, as well as anatomical and physiological features of preterm newborns [2, 16, 33].

All of the aforementioned areas still need to be further studied on the informativeness of additional non-invasive markers for AKI, especially parameters of regional renal tissue oxygen saturation and Doppler examination of blood flow in the main renal vessels.

The aim of the study was to evaluate the diagnostic performance of additional markers (measurements of $RrSO_2$ and blood flow in the main renal vessels using Doppler ultrasonography) in diagnosing of AKI and its degree of severity in preterm newborns with PDA.

Material and methods. A total of 66 preterm infants (gestational age (GA) of 29-36 weeks) undergoing treatment at the Department of Anesthesiology and Intensive Care for newborns of ME "Regional Medical Center of Family Health" DRC", Dnipro, were enrolled in the study.

The study was designed as open, single-center, prospective, cohort. Inclusion criteria: premature

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

newborns with gestational age of 29-36 weeks with PDA who were in the intensive care unit due to respiratory distress syndrome (RDS), moderate asphyxia, signs of intrauterine infection (IUI) (pneumonia), presence of signed informed consent of parents for research. Exclusion criteria: congenital malformations, intracerebral and intraventricular hemorrhages of the III-IV degree, neonatal sepsis, severe asphyxia during childbirth, skin diseases, fetal growth retardation. The need to introduce such exclusion criteria is due to their severe impact on systemic and renal hemodynamics (the impossibility of isolating the effect of PDA) and the impossibility of using additional examination methods. Clinical examination and treatment of children was carried out according to current guidelines [25, 26].

To induce hsPDA closure, the following were used: fluid restriction (for all the children), ibuprofen (prescribed to 32 children at the end of the 1st day of life in doses of 10-5-5 mg/kg/day intravenously or 20-10-10 mg/kg/day rectally for a three-day course) [23].

The modified neonatal KDIGO criteria were used to diagnose and characterize the severity of AKI [29]. Diuresis was calculated every 6 hours daily, serum creatinine was measured on days 1, 3 and 10.

Doppler ultrasound measurements were done to reveal the presence, diameter, and hemodynamic significance of PDA [4, 30]. Color Doppler ultrasound scanning of the renal vascular bed was performed using a microconvex sensor with a frequency of 5-8 MHz ("TOSHIBA" Nemso XG model SSA-580A (Japan) from the main renal artery to the interlobar renal artery of the right kidney, which was visualized from the flank region in the child's position on the back immediately upon admission of the child to the department before prescribing ibuprofen, and in case of detection of GZVAP – on the third and tenth days of life. Blood flow in the area from the main renal artery to the interlobar renal artery of the right kidney was measured including peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), and the resistive index (RI) was calculated.

$RrSO_2$ values were recorded using near-infrared spectroscopy (NIRS), and renal fractional tissue oxygen extraction (rFTOE) was estimated within 24 hours on the 1st, 3rd and 10th day of life using the "Somanetics INVOS 5100 C" device (USA). After localization of the kidney with the help of ultrasound examination and measurement of dopplerometric indicators, daily assessment of renal oxygenation (RrSO2) was carried out.

The study received a positive conclusion of the Biomedical Ethics Commission of Dnipro State Medical University (minutes of the Commission meeting No. 8 dated 04.26.2023), which considered the scientific study as being consisted with generally accepted norms of morality, human rights requirements, interests and personal dignity of the study participants, bioethical standards of dealing with pediatric patients. There was no risk for study participants when performing examinations. Legal guardians of the infants enrolled in the study were informed about all aspects related to the purpose, tasks, methods and expected benefits of the study. Laboratory and instrumental methods of examinations were generally adopted, medicines planned to be prescribed were licensed for use. Experiments with human subjects were not carried out.

A set of statistical analysis methods based on parametric and non-parametric criteria was used for solving the tasks of testing a hypothesis on differences between mean values, methods of assessing the effect with an alternative form of a reaction result, correlation analysis (Spearman's rank correlation), cluster analysis. Statistical processing of the results was realized using a software product STATISTICA 6.1® (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA).

The study was conducted within the bounds of complex research activities at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics No. 2 of Dnipro State Medical University "Development of criteria for early diagnosis and prediction of comorbid kidney damage in children with somatic and infectious diseases" (state registration number 0119U100836), the study period 09.2019-12.2023.

Results and discussion

In total, 66 children with a GA of 27-35 weeks were included in the examination: 11 infants (16.6%) with GA of 27-31 weeks, 44 (66.8%) infants with GA of 32-34 weeks and 11 (16.6%) infants with GA of 35 weeks. The group had a predominance of boys (60.6%). A mean body weight of the examined infants was 1888.97±335.0 g: 11 infants (16.6%) weighing up to 1500 g, 55 infants (83.3%) weighing 1501-2700 g. A median 1-minute Apgar score was 6.03 (5-7) points in neonates, 5-minute – 6.85 (6-8) points. The main diagnoses were: RDS in 49 children (74.2%), moderate birth asphyxia in 7 (10.6%), IUI in 10 (15.2%).

On postnatal day 1, PDA without signs of hemodynamic significance was detected in 32 infants (48.5%), hsPDA was diagnosed in 34 (51.5%) infants. A PDA diameter (Me; Q1-Q3) was of 2.28 (1.6-2.5) mm on the 1st day. On postnatal day 3, PDA without signs of hemodynamic significance was identified in 5 infants (7.6%), hsPDA – in 3 (4.6%). A PDA diameter (Me; Q1-Q3) was of 0.29 (0-1.0) mm on the 3rd day.

Clinical and paraclinical parameters of kidney functions in the examined neonates are presented in Table 1.

The characteristics of renal blood flow were closely dependent on the size of PDA on the first day of life. Thus, peak systolic velocity (PSV) of blood flow had an inverse relationship between the size of PDA and this indicator on the first day of life in the main renal artery ($r_s = –0.483$, $p<0.01$) and interlobar renal artery ($r_s = –0.410$, $p< 0.000$).

Considering that the GA of the examined infants was different, at the first stage, the work was focused on analysis of associations (correlation analysis, Spearman's method) between the GA and the presented clinical and paraclinical parameters of kidney functions. Only significant ($p<0.05$) weak correlations were found between GA and indicators of diuresis on the 3rd day of life ($r_s=0.299$), $RrSO_2$ on the 1st day of life ($r_s=0.253$), RI in the interlobar artery on the 10th day of life ($r_s = –0.248$). Regarding the principal marker for the diagnosis of AKI in newborns, namely the level of serum creatinine, no significant correlations were found between this indicator and GA.

Table 1

Parameters of kidney functions in the examined newborns

Parameters, (M±m)	Values
Diuresis, (ml/kg/h)	
Day 1, 1-6 hours	1,08±0,05
Day 1, 6-12 hours	1,78±0,09
Day 3, 1-6 hours	2,34±0,14
Day 3, 6-12 hours	2,78±0,18
Day 10, 6-12 hours	3,47±0,18
Serum creatinine level, (μmol/L)	
Day 1	66,04±4,55
Day 2	80,66±6,68
Day 10	65,89±5,87
Regional renal oxygen saturation, $RrSO_2$, %	
Day 1	72,98±1,94
Day 2	80,26±0,92
Day 10	86,70±0,88
Renal fractional tissue oxygen extraction, rFTOE	
Day 1	0,24±0,02
Day 2	0,17±0,01
Day 10	0,11±0,01
Blood flow in the interlobar renal artery, (cm/s)	
PSV on day 1	15,33±0,51
EDV on day 1	4,66±0,30
IR on day 1	0,71±0,01
PSV on day 3	18,26±0,58
EDV on day 3	5,61±0,29
IR on day 3	0,69±0,02
PSV on day 10	22,39±0,60
EDV on day 10	6,89±0,38
IR on day 10	0,70±0,01
Blood flow in the main renal artery, (cm/s)	
PSV on day 1	24,03±0,69
EDV on day 1	7,82±0,50
IR on day 1	0,67±0,02
PSV on day 3	27,40±0,70
EDV on day 3	8,59±0,44
IR on day 3	0,68±0,01
PSV on day 10	30,67±0,61
EDV on day 10	9,84±0,43
IR on day 10	0,68±0,01

Given the clinical and paraclinical heterogeneity of the groups, a lack of clear correlations between GA and other AKI parameters, statistical processing of these data was carried out using cluster analysis (tree clustering to determine the number of clusters and a ball model to represent characteristics of clusters). Groups were allocated based on the same combination of clinical and paraclinical parameters of kidney functions, which differed significantly between groups ($p<0.05$) (table 2).

Group 1 included 43 patients with a GA of 33.27±0.43 weeks. Average weight 1826.33 ±0.346. RDS was present in 33 (76.7%) patients, asphyxia in 3 patients (7%), IUI in 7 (16.3%).AKI was detected in 12 patients (27.9%), of those, 10 (23.3%) infants developed stage 1 AKI according to the modified neonatal KDIGO criteria, and stage 2 AKI were classified in 2 (4.7%) patients. Loss of renal functions or mortalities were not documented in this group (moderate renal impairment group).

Group 2 was composed of 5 patients with a GA of 31.60±0.75 weeks. Average weight 1726.33 ±0.259. RDS was present in 4 (80%) patients, asphyxia in 1 patient (20%). All the infants in this group had different stages of AKI (stages 1-3), which progressed to acute renal failure after 7 days. Mortality in this group was 60% (3 infants with severe AKI died), that gave grounds to define this group as having severe renal impairment.

Group 3 consisted of 18 infants with a GA of 32.86±0.29 weeks. Average weight 1811.27 ±0.359. RDS was present in 12 patients (66.6%), asphyxia in 3 patients (16.7%), intrauterine infection in 3 (16.7%). AKI stage 1 was diagnosed only in 2 (11.1%) of them, and AKI was not detected in the other 16 (88.9%) infants. There were no mortalities in this group, the disease course was the most favorable, and all renal alterations were reversible (mild renal impairment group).

Table 2

Groups of preterm newborns with the same combination of clinical and paraclinical parameters of kidney functions

Parameters	Group 1 (n=43)	Group 2 (n=5)	Group 3 (n=18)
Regional renal oxygen saturation, $RrSO_2$ (%)			
Day 1	69,80 ± 2,41	53,60 ± 1,11	85,94 ± 1,42
Day 3	78,32 ± 1,11*	73,40 ± 1,83*	86,38 ± 1,12*
Day 10	87,67 ± 6,82 *^	91,80 ± 0,81*^	82,88 ± 1,62*^
Renal fractional tissue oxygen extraction, rFTOE			
Day 1	0,27 ± 0,02	0,45 ± 0,01	0,11 ± 0,02
Day 3	0,19 ±0,01*	0,24 ± 0,02*	0,10 ± 0,01*
Day 10	0,10 ±0,01*^	0,05 ± 0,01*^	0,14 ± 0,01*^
Blood flow in the interlobar renal artery, (cm/s)			
PSV on day 1	15,30 ± 0,62	8,14± 2,71	17,39 ± 0,63
EDV on day 1	4,50 ± 0,41	1,96 ± 2,22	5,77 ±0,41
PSV on day 3	18,66 ± 0,63*	9,60 ±1,21*	19,72 ± 1,11*
PSV on day 10	22,20 ± 0,64*^	15,20 ±1,62*^	24,83 ± 1,12*^
EDV on day 10	6,41± 0,42*	3,00 ±0,82*	9,11±0,73*
Blood flow in the main renal artery, (cm/s)			
PSV on day 1	23,57 ± 0,73	17,60 ±3,82	26,88 ± 1,31
EDV on day 1	7,06 ± 0,63	3,40 ± 0,82	10,833 ±0,83
RI on day 1	0,70 ± 0,02	0,80 ± 0,04	0,58 ± 0,03
EDV on day 3	8,00 ± 0,53*	6,60 ± 1,53*	10,55 ± 0,91*
Diuresis, (ml/kg/h)			
Day 1, 1-6 hours	1,11 ± 0,07	0,66 ± 0,12	1,10 ± 0,07
Day 1, 6-12 hours	1,81 ± 0,12	1,06 ± 0,33	1,90 ± 0,15
Day 3, 1-6 hours	2,17 ± 0,16*	1,04 ± 0,41*	3,10 ± 0,21*
Day 3, 6-12 hours	2,59 ± 0,21*	1,3 ± 0,72*	3,63 ± 0,21*
Day 10, 6-12 hours	3,79 ±0,21*^	1,4 ± 0,60^	3,28 ± 0,32^
Serum creatinine level, (μmol/L)			
Day 1	73,00 ± 6,74	72,60± 9,73	54,55± 6,64
Day 3	83,57 ±7,43*	151,80 ± 35,42*	54,72±8,81
Day 10	62,88±5,82*^	147,20± 9,83*	49,15±3,51

Notes:
**– significant differences from the corresponding parameters on the 1st day, p<0.05;*
^ – significant differences from the corresponding parameters on the 3rd day, p<0.05.

A mean PDA diameter was 1.54±0.2 mm in the group with moderate renal impairment on the 1st day of life, and it was the largest (3.30±1.2 mm, p<0.05) in the group with severe renal impairment compared to other groups (a large diameter as a manifestation of hemodynamic significance). In the group with mild renal impairment, the diameter of PDA was the smallest – 0.75 ± 0.20 mm. By the 3rd day of life, the ductal diameter did not exceed 1.54±0.1 mm, and PDA was not hemodynamically significant (p<0.05) in all the infants. That is, the maximum impact of hsPDA on hemodynamics in the form of ductal steal phenomenon affecting renal blood flow with the subsequent development of AKI was documented in Group 2 (with severe renal impairment). With hsPDA, the development of AKI directly depended on the size of PDA on the first day and its hemodynamic significance (r_s =0.593, p<0.001 and r_s =0.532, p<0.002, respectively).Currently, the literature contains evidence concerning hsPDA effects on the development of AKI due to a decrease in renal perfusion [31, 32].

The highest level of serum creatinine was detected in the group with severe renal impairment as compared to that in other groups (p<0.05) on the 3rd and 10th days of life. And at the same time, there was a significant increase in these values in groups with moderate and severe renal impairment as compared to the 1st day of life, but it was the group with severe renal impairment that the highest increase in creatinine level (151.80±35.42 μmol/l versus 72.60±9.73 μmol/l) was revealed on the 3rd day that demonstrated the progression of AKI into acute renal failure. The diagnosis of AKI has been proven to be based on an increase in serum creatinine level of more than 26.5 μmol/l within 48 hours thereby increasing the risk of death by 50% [28]. Thus, the increase in serum creatinine

on postnatal days 3 and 10 was directly correlated with the development of severe renal impairment in the group.

On the 1st day of life, the PSV and EDV values in the interlobar artery were greater in infants of the group with mild renal impairment than those in infants with a severe course of the disease ($p<0.05$). This trend regarding PSV continued on the 3rd day. However, the EDV values in the interlobar artery did not differ statistically on the 3rd day in the presented groups. But in the meantime, the systolic and diastolic blood flow parameters in the interlobar artery were increased in all the groups on the 10th day, as well as significant differences in PSV and EDV were found in the groups with the maximum values in Group 3 being maintained.

The lowest PSV values in the interlobar artery were noted in the group with severe renal impairment on the 1st (9.60±1.2 cm/s) and 3rd day (1.96±2.2 cm/s) of life ($p<0.05$). So, that could be considered to be a predictor of the AKI development (ischemic changes in arterial blood flow). Moreover, in the group with severe renal impairment on postnatal day 10, there were areas where absolutely no blood flow signal was detected in the interlobar artery, which had been reported in the literature as a symptom characteristic of nephrosclerosis [18].

In the group with moderate renal impairment, the blood flow parameters in the interlobar artery on the 1st day were higher compared to those in the group with severe renal impairment, but lower than in the group with mild impairment ($p<0.05$). Similar dynamics continued up to the 3rd day of life, and PSV did not differ significantly between groups with mild and moderate renal impairment on postnatal day 10.

The Doppler-derived renal RI assessing renal perfusion did not differ statistically between the groups when examining the interlobar artery, so it could not serve as a marker for AKI.

A similar trend occurred in the analysis of blood flow parameters of the main renal artery, namely, the highest values of systolic and diastolic blood flow on the 1st day of life were noted in the group with mild renal impairment (26.88±1.31 cm/s and 10.83± 0.83 cm/s, respectively) ($p<0.05$), the lowest blood flow parameters – in the group with severe manifestations of AKI (17.60±3.82 cm/s and 3.40±0.82 cm/s, respectively). In the group with moderate renal impairment, blood flow indicators were intermediate (23.57±0.68 cm/s and 7.06±0.63 cm/s, respectively). The blood flow in the renal artery did not differ statistically between groups on other days of life.

The most indicative was a change in Doppler RI in the main renal artery on the 1st day of life depending on the degree of renal impairment. The most severe renal impairment was revealed on postnatal day 1 (lethal outcomes were also registered) at RI 0.80±0.04 in the main renal artery, while moderate renal impairment was considered at RI 0.70±0.02. In the group with mild renal impairment on the 1st day, a RI value was of 0.58±0.03 (significantly less than in the other groups, $p<0.05$). Thus, increased RI values in the main renal artery on the 1st day were associated with the development of severe renal impairment.

$RrSO_2$ values were the highest (85.94±1.36%) in the group with mild renal impairment on the 1st day of life, while in Group 1 with moderate impairment, RrSO2 was 19% (69.80±2.36%) less, and the lowest values of $RrSO_2$ (53.60±1.11%) were observed in the group with severe impairment on the 1st day, which was 38% less than in the group with mild impairment. It is particularly noteworthy that all patients with daily mean $RrSO_2$ below 53.60 ± 1.12% later developed severe stages of renal impairment. By the 3rd day of life, $RrSO_2$ was on average 15% higher in Group 3 than that in Group 2 and 9% higher than that in Group 1. On postnatal day 10 (when PDA had been already functionally or medically closed in infants), the ratio of $RrSO_2$ values was radically changed since the indicator was the highest in the group with severe renal impairment, which was prognostically unfavorable (Table 2).

This may suggest that $RrSO_2$ values were decreased on postnatal day 1 in groups with severe and moderate renal impairment due to ischemic environment and reduced oxygen delivery to tissues due to PDA, and especially hsPDA. On the 10th day, after ductal closure, the ratio of $RrSO_2$ values was shifted completely, and this was probably driven by reduced oxygen utilization in tissues injured by reperfusion in infants with severe renal impairment.

$RrSO_2$ values and their prognostic significance have been much debated issues recently. The findings of the group with mild renal impairment are consistent with study results of $RrSO_2$ evaluations in healthy stable preterm infants during the first weeks of life [7]. Hypoxic conditions cause both inadequate tissue perfusion and oxygenation which, as a rule, are worsened by subsequently occurring reperfusion. Later, with sufficient blood flow, oxygen utilization by tissues improves, which brings a somewhat lower indicators of peripheral oxygenation (10-15%), that has also been proven by researchers in their studies [10, 19]. However, there are situations when a sufficient level of oxygen supply is unable to restore tissues, post-reperfusion alterations are occurred, manifesting in signs of impaired kidney functions (increased serum creatinine level), persistent blood flow disorders (areas with lack of blood flow in the interlobar artery), reduced utilization of oxygen by tissues with reactive oxygen species accumulation. The latter is a prognostically unfavorable sign.

In our opinion, increased values of rFTOE may indicate either a decrease in oxygen delivery to the renal tissue with constant oxygen uptake, or an increase in tissue oxygen uptake with a lack of its delivery, since rFTOE is the ratio of the two variables (arterial oxygen saturation and $RrSO_2$ values), so that is consistent with the data obtained in a study by Harer M. W. and Chock V. Y. [11]. The significant decrease in rFTOE may indicate an increase in renal blood flow and oxygen delivery to the renal tissue under condition of blood flow restoration in combination with a reduced oxygen utilization following cell destruction. While assessing oxygen delivery using $RrSO_2$, it can be expected that such dynamics of rFTOE represents an increase in oxygen supply with a simultaneous decrease in utilization during reperfusion, and reduced blood flow in some renal areas provides information on the minimal oxygen utilization in infants

with severe renal tissue injury accompanied by reactive oxygen species accumulation [5].

In the group with mild renal impairment, rFTOE fluctuated narrowly, increasing from 0.11±0.02 to 0.14±0.01 ($p<0.05$), which indicated an increase in tissue oxygen uptake during the first 10 days of life. In the group with moderate impairment, rFTOE values were more than half decreased over that period, indicating the normalization of blood flow with adequate oxygen consumption. And in the group with maximum renal impairment, rFTOE values were significantly decreased from 0.45±0.01 to 0.05±0.01, ($p<0.05$), and all the infants in this group had the maximum diameter of hsPDA. On postnatal day 10, $RrSO_2$ values were increased and rFTOE values were decreased in preterm infants who had the largest diameter of hsPDA on the 1st day of life. Our findings match the data of a study by M. W. Harer et al. [10, 11], where renal parameters measured with NIRS were shown to be predictors of the AKI development. Therefore, non-invasive monitoring of $RrSO_2$ and calculation of rFTOE could be used as screening tools to detect and assess ductal steal phenomenon caused by hsPDA and predict the development of AKI, that is consistent with the data obtained by Navikienė J. [22].

Conclusions.

1. A decrease in the rate of diuresis within the first 5 days of life as well as a twofold increase in the level of serum creatinine on postnatal days 3 and 10 were the main, but late markers for the development of severe kidney impairment in preterm newborns.

2. Doppler parameters of renal blood flow, namely decreased EDV to 1.96 ± 2.22 cm/s and PSV to 8.14 ± 2.71 cm/s in the interlobar artery on the 1st day of life; decreased PSV to 17.60 ± 3.82 cm/s and EDV to 3.40 ± 0.82 cm/s along with increased RI to 0.80 ± 0.04 in the main renal artery has been found to be early non-invasive predictors of severe AKI in preterm newborns on the 1st day of life.

3. Non-invasive monitoring of $RrSO_2$ and calculation of rFTOE can serve as screening tools for detection and assessment of hsPDA-related ductal steal phenomenon and the development of AKI. Reduced renal oxygenation to 53.60 ± 1.11% and rFTOE values to 0.45 ± 0.01 detected using NIRS in preterm infants with PDA on the 1st day of life were prognostically unfavorable regarding the course of AKI. Excessively high levels of $RrSO_2$ on postnatal day 10 (91.8±0.81%) and inappropriately low values of rFTOE (0.05 ± 0.01) could indicate irreversible impairments associated with decreased oxygen utilization due to cell destruction.

Prospects for further research – to study the incidence and severity of AKI according to the modified neonatal KDIGO criteria in preterm newborns with hsPDA, risk factors for the development of AKI and to develop criteria for early diagnosis of AKI in preterm newborns with hsPDA.

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

Funding Statement. This work received no external funding.

References:

1. Antypkin YuH, Znamenska TK, Marushko RV, Dudina OO, Lapshyn VF, Vlasov OO. Stan medychnoi dopomohy novonarodzhenym v Ukraini. [The state of medical care for newborns in Ukraine.] Neonatol. hìr. perinat. med. 2020; 4(38): 5-24. DOI: https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.1

2. Altit G, Bhombal S, Tacy TA, Chock VY End-Organ Saturation Differences in Early Neonatal Transition for Left- versus Right-Sided Congenital Heart Disease. Neonatology. 2018;114(1):53-61. doi: 10.1159/000487472. Epub 2018 Apr 12

3. Askenazi DJ, Heagerty PJ, Schmicker RH, Griffin R, Brophy P, Juul SE, et al. Prevalence of acute kidney injury (AKI) in extremely low gestational age neonates (ELGAN). Pediatr Nephrol. 2020;35:1737-48. doi.org/10.1007/s00467-020-04563-x.

4. Boichenko AD, Honchar MO, Kondratova IIu, Senatorova AV. Kryterii diahnostyky hemodynamichno znachushchoi vidkrytoi arterialnoi protoky u nedonoshenykh novonarodzhenykh. [Diagnostic criteria of hemodynamically significant open ductus arteriosus in premature newborns.] Neonatol. hìr. perinat. med. 2015;1(5):24-7. doi: 10.24061/2413-4260.V.1.15.2015.4

5. Borysova TP, Surkov DM, Obolonska OY, Obolonskiy AI. Condition of renal oxygenation in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. Wiad Lek. 2021;74(10 pt 1):2379-2383. doi.org/10.36740/WLek202110104

6. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Oct; 24 Suppl 1:15-6. doi: 10.3109/14767058.2011.607564.

7. Cerbo RM, Maragliano R, Pozzi M, Strocchio L, Mostert M, Manzoni P, et al. Global perfusion assessment and tissue oxygen saturation in preterm infants: where are we? Early Hum Dev. 2013 Jun;89 Suppl 1: S44-6. doi: 10.1016/S0378-3782(13)70014-8.

8. Chock VY, Rose LA, Mante JV, Punn R. Near-infrared spectroscopy for detection of a significant patent ductus arteriosus. Pediatr Res. 2016 Nov; 80(5):675-680. doi: 10.1038/pr.2016.148.

9. Hodovanets YuD, Babintseva AH, Nikorych SI. Hostre poshkodzhennia nyrok novonarodzhenykh: nevyrisheni pytannia diahnostyky ta stratyfikatsii stupenia tiazhkosti patolohii. [Intensive care of newborns: improvement of approaches to the correction of renal disorders under perinatal pathology] CHILD`S HEALTH, 2021,13(3), 302-310. https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132913

10. Harer MW, Adegboro CO, Richard LJ, McAdams RM. Non-invasive continuous renal tissue oxygenation monitoring to identify preterm neonates at risk for acute kidney injury. Pediatr Nephrol. 2021 Jan 3. doi: 10.1007/s00467-020-04855-2.

11. Harer MW, Chock VY. Renal Tissue Oxygenation Monitoring-An Opportunity to Improve Kidney Outcomes in the Vulnerable Neonatal Population. Front Pediatr. 2020 May 14;8:241. doi: 10.3389/fped.2020.00241

12. Hodovanets YuD, Babintseva AH, Nikorych SI. Hostre poshkodzhennia nyrok u novonarodzhenykh: nevyrisheni pytannia diahnostyky ta stratyfikatsii stupenia tiazhkosti patolohii. [Acute kidney injury in newborns: undersolved questions of diagnostics and stratification of the severity of pathology.] Neonatol. hìr. perinat. med. 2014;3(13):89-94. doi.org/10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.16.

13. Huang XB, Zhong X, Liu T, Cheng GQ, Qiu HX. Value of near-infrared spectroscopy in monitoring intestinal tissue oxygen saturation in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus: a prospective research. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2021 Aug 15;23(8):821-827. English, Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2103196.

14. Dix L, Molenschot M, Breur J, de Vries W, Vijlbrief D, Groenendaal F, et al. Cerebral oxygenation and echocardiographic parameters in preterm neonates with a patent ductus arteriosus: an observational study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016 Nov;101(6): F520-F526. doi: 10.1136/archdischild-2015-309192.

15. Elmas AT, Tabel Y, Özdemir R. Risk factors and mortality rate in premature babies with acute kidney injury. J Clin Lab Anal. 2018 Sep;32(7): e22441. doi: 10.1002/jcla.22441.

16. Elsayed YN, Louis D, Ali YH, Amer R, Seshia MM, McNamara PJ.Integrated evaluation of hemodynamics: a novel approach for the assessment and management of preterm infants with compromised systemic circulation. Perinatol. 2018 Oct;38(10):1337-1343. doi: 10.1038/s41372-018-0188-6. Epub 2018 Aug 2

17. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit Care. 2013 Feb 4;17(1):204. doi: 10.1186/cc11454.

18. Leslie SW, Sajjad H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Renal Artery. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459158/

19. Marin T, Williams BL. Renal Oxygenation Measured by Near-Infrared Spectroscopy in Neonates. Adv Neonatal Care. 2020 Aug 5. doi: 10.1097/ANC.0000000000000779.

20. McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. J Perinatol. 2011 Jan;31(1):51-7. doi: 10.1038/jp.2010.71

21. Navikiene J, Virsilas E, Vankeviciene R, Liubsys A, Jankauskiene A. Brain and renal oxygenation measured by NIRS related to patent ductus arteriosus in preterm infants: a prospective observational study. BMC Pediatr. 2021 Dec 9;21(1):559. doi: 10.1186/s12887-021-03036-w.

22. Navikienė J, Liubšys A, Viršilas E, Žvirblis T, Jankauskienė A. Impact of Medical Treatment of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus on Cerebral and Renal Tissue Oxygenation Measured by Near-Infrared Spectroscopy in Very Low-Birth-Weight Infants. Medicina (Kaunas). 2022 Mar 25;58(4):475. doi: 10.3390/medicina58040475.

23. Obolonskyi A, Snisar V, Surkov D, Obolonska O, Kapustina O, Dereza K. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. Med. perspekt. 2019;24(2):33-40. doi:10.26641/2307-0404.2019.2.170125176.

24. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. Kidney Int. 2020 Aug;98(2):294-309. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.020.

25. Pro zatverdzhennia Protokolu medychnoho dohliadu za novonarodzhenoiu dytynoiu z maloiu masoiu tila pry narodzhenni. [On the approval of the Medical Care Protocol for a newborn child with low birth weight] Nakaz MOZ Ukrainy vid 29.08.2006r. № 584 [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2006 [tsytovano 2022 Lys 18]. Dostupno: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0584282-06#Text

26. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medykotekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy z pochatkovoi, reanimatsiinoi i pisliareanimatsiinoi dopomohy novonarodzhenym v Ukraini. [On the approval and implementation of medical-technological documents on the standardization of medical care for initial, resuscitation and post-resuscitation care for newborns in Ukraine] Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.03.2014r. № 225 [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2014 [tsytovano 2022 Lys 18]. Dostupno: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text.

27. Savrun TI, Kocherha ZR, Chekotun TV, Bykovska OA, Kyslova Yu O. Doslidzhennia hostroho urazhennia nyrok u peredchasno narodzhenykh novonarodzhenykh, yaki zaznaly vplyvu perynatalnoi hipoksii. [Study of acute kidney injury in premature neonates exposed to perinatal hypoxia] Svit medytsyny ta biolohii. 2017; 4(62):71-6. DOI:10.26724/2079-8334-2017-4-62-71-76.

28. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S, New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. BMC Pediatr. 2017 Feb 21;17(1):59. doi: 10.1186/s12887-017-0810-3.

29. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. Pediatrics [Internet]. 2015[cited 2022 Nov 16];136(2): e463-73. doi: 10.1542/peds.2014-3819

30. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? Congenit Heart Dis. 2019 Jan;14(1):21-26. doi: 10.1111/chd.12727.

31. Velazquez DM, Reidy KJ, Sharma M, Kim M, Vega M, Havranek T. The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Oct;32(19):3209-14. doi: 10.1080/14767058.2018.1460349.

32. Weintraub AS, Connors J, Carey A, Blanco V, Green RS. The spectrum of onset of acute kidney injury in premature infants less than 30 weeks gestation. J Perinatol. 2016;36:474-480. doi: 10.1038/jp.2015.217.

33. William E. Benitz. Committee on fetus and newborn. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. – From the American Academy of Pediatrics. Clinical Report. Guidance for the Clinician in Rendering. – Pediatric Care Pediatrics. – January 2016, V. 137 / ISSUE 1. – 8 p.

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ДОДАТКОВИХ МАРКЕРІВ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З ВІДКРИТОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ПРОТОКОЮ

О. Ю. Оболонська[1], Т. К. Мавропуло[1], Л. І. Вакуленко[1], Т. П. Борисова[2], О. І. Оболонський[3]

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)[1]
Черкаська медична академія (м. Черкаси, Україна)[2]
КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна)[3]

Резюме

Вступ. Гостре пошкодження нирок (ГПН) – поширене ускладнення у передчасно народжених дітей, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених з високою летальністю. Виявлення недоношених новонароджених, які схильні до ризику розвитку ГПН, важливе не тільки для ранньої діагностики та лікування, але й для профілактики, оскільки

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

ГПН значно погіршує прогноз будь-якого захворювання. Вивчення інформативності додаткових неінвазивних маркерів гострого ураження нирок, зокрема показників регіонарного насичення тканин нирки киснем ($RrSO_2$) та допплерівського дослідження кровотоку в магістральних судинах нирки представляє інтерес.

Мета дослідження – вивчення діагностичної значущості додаткових маркерів (вимірювання $RrSO_2$ та допплерівського дослідження кровотоку в магістральних судинах нирки) у діагностиці ГПН та його ступеня тяжкості у недоношених новонароджених з відкритою артеріальною протокою.

Матеріал і методи дослідження. У відкритому, одноцентровому, проспективному, когортному дослідженні обстежено 66 недоношених новонароджених дітей (гестаційний вік 29-36 тижнів), які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених. Критерії включення: передчасно народжені новонароджені у терміні гестації 29-36 тижнів з гемо динамічно значимою відкритою артеріальною протокою (ГЗВАП), наявність підписаної поінформованої згоди батьків на дослідження. Критерії виключення: вроджені вади розвитку, внутрішньомозкові та внутрішньошлуночкові крововиливи III-IV ступеня, сепсис новонароджених, важка асфіксія під час пологів, захворювання шкіри, затримка внутрішньоутробного розвитку. Клінічне обстеження та лікування дітей проводилося згідно чинних протоколів.

Діагностика та визначення тяжкості ГПН проводилось згідно неонатальної модифікації KDIGO. За допомогою допплерівської УЗД вивчали наявність та розміри відкритої артеріальної протоки, визначали її гемодинамічну значущість. Кольорове ультразвукове допплерівське сканування судинного русла нирок проводилось при надходженні дитини у відділення до призначення ібупрофену, а у разі виявлення ГЗВАП – на третю та десяту добу життя. Вивчали кровоток на ділянці від магістральної ренальної артерії до інтерлобарної ренальної артерії правої нирки, вимірювали показники пікової систолічної швидкості (PSV), кінцевої діастолічної швидкості (EDV) та розраховували індекс резистентності (RI). Дослідження насичення тканин нирок киснем NIRS ($RrSO_2$) та розрахунок фракційної екстракції кисню нирками (rFTOE) проводилось протягом доби на 1, 3 та 10 добу життя. Дослідження має позитивний висновок комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол засідання комісії № 8 від 26.04.2023 року), яка постановила, що наукове дослідження вважати таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої достойності учасників дослідження, біоетичним нормам роботи з хворими дитячого віку. Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Законних представників дітей, яких залучено до дослідження, інформують про всі аспекти, пов'язані з метою, задачами, методиками та очікуваною користю дослідження. Лабораторні та інструментальні методи дослідження є загальноприйнятими; препарати, що будуть використані, дозволені до застосування. Експерименти на людині не проводилися.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1® (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Для вирішення поставлених завдань використовувався комплекс статистичних методів дослідження з використанням параметричних та непараметричних критеріїв перевірки гіпотези про різницю між середніми значеннями, методів оцінки ефекту при альтернативній формі результату реакції, кореляційного аналізу (рангової кореляції Спірмена), кластерного аналізу.

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

Результати дослідження. У першу групу (група з помірним ураженням нирок) ввійшли 43 пацієнти з гестаційним віком (ГВ) 33,27±0,43 тижнів. ГПН відзначалося у 12 пацієнтів (27,9%), з них у 10 (23,3%) дітей була I стадія ГПН згідно неонатальної модифікації KDIGO, у 2 (4,7%) – II стадія.

У другу групу включені 5 пацієнтів (група з тяжким ураженням нирок) з ГВ 31,60±0,75 тижнів. Усі діти групи мали різні стадії ГПН (до III стадії), які після 7 доби трансформувалися у гостру ниркову недостатність. Смертність у цій групі становила 60%.

У третю групу включили 18 пацієнтів (група з легким ураженням) з ГВ 32,86±0,29 тижнів. I стадія ГПН діагностована у 2 (11,1%) пацієнтів, у 16 (88,9%) пацієнтів ГПН не визначалось.

На першу добу життя показники пікового систолічного (PSV) та кінцевого діастолічного (EDV) кровотоку в інтерлобарній артерії у дітей групи з легким ураженням нирок були вищими, ніж у дітей з важким перебігом захворювання ($p<0,05$). Така тенденція стосовно PSV зберіглася і на 3 добу. Доплерографічні показники ниркового кровотоку, а саме зниження EDV кровотоку до 1,96±2,22 см/сек. та PSV до 8,14± 2,71 см/сек. в інтерлобарній артерії у першу добу життя, та зниження PSV до 17,60 ±3,82 см/сек., EDV до 3,40±0,82 см/сек. та підвищення RI до 0,80±0,04 у магістральні ренальній артерії виявились ранніми неінвазивними предикторами тяжкого ГПН у недоношених новонароджених першої доби життя.

Неінвазивний моніторинг насичення тканин нирок киснем та розрахунок rFTOE виявив зниження ренальної оксигенації при проведенні NIRS у недоношених дітей з відкритою артеріальною протокою у першу добу життя до 53,60 ± 1,11%, та rFTOE 0,45 ± 0,01 є прогностично несприятливим стосовно перебігу ГПН. Надвисокий рівень $RrSO_2$ на 10 добу (91,8±0,81%) та наднизький rFTOE (0,05 ± 0,01) можуть свідчити про незворотність змін, пов'язаних зі зниженням утилізації кисню при руйнуванні клітин та можуть використовуватися як інструмент скринінгу для виявлення та оцінки «протокового обкрадання» при ГЗВАП та розвитку ГПН.

Висновки. Зниження темпу діурезу в перші 5 діб життя, як і підвищення рівня креатиніну крові вдвічі на 3 та 10 добу життя основні, але пізні, маркери розвитку тяжких пошкоджень нирок у недоношених новонароджених дітей. Допплерографічні показники ниркового кровотоку, а саме зниження EDV кровотоку в інтерлобарній артерії у першу добу життя, та зниження PSV, EDV та підвищення RI у магістральні ренальній артерії виявились ранніми неінвазивними предикторами тяжкого ГПН у недоношених новонароджених першої доби життя. Неінвазивний моніторинг насичення тканин нирок киснем та розрахунок rFTOE можуть використовуватися як інструмент скринінгу для виявлення та оцінки «протокового обкрадання» при ГЗВАП та розвитку ГПН.

Ключові слова: недоношені діти; нирковий кровоток; насичення тканин нирок киснем (RrSO2); фракційна екстракція кисню нирками (rFTOE); гостре пошкодження нирок.

Contact information:
Olha Obolonska – PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)
e-mail o_obolonskaja@ukr.net
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9863-1828

Tatiana Mavropulo – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)
e-mail: mavropulotk@ukr.net
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9351-3080

Liudmyla Vakulenko – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine).
e-mail: vakulenkol@ukr.net
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3823-6134

Tamara Borysova – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Specialized Medical and Pharmaceutical Disciplines, Cherkasy Medical Academy (Cherkasy, Ukraine).
e-mail: toma.inform@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8347-4348

Oleksii Obolonskyi – Candidate of Medical Science, anesthesiologist of the Neonatal Intensive Care Unit, Municipal Enterprise «Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council» (Dnipro, Ukraine).
e-mail: a_obolonskij@ukr.net
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3190-0402

Контактна інформація:
Оболонська Ольга Юріївна – доктор філософії, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна).
e-mail: o_obolonskaja@ukr.net
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9863-1828

Мавропуло Тетяна Карлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії № 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна).
e-mail: mavropulotk@ukr.net
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9351-3080

Вакуленко Людмила Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)
e-mail: vakulenkol@ukr.net
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3823-6134

Борисова Тамара Петрівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри фахових медичних та фармацевтичних дисциплін Черкаської медичної академії (м. Черкаси, Україна).
e-mail: toma.inform@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8347-4348

Оболонський Олексій Іванович – кандидат медичних наук, лікар анестезіолог дитячий відділення інтенсивної терапії новонароджених з виїзною неонатологічною бригадою КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна).
e-mail: a_obolonskij@ukr.net
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3190-0402

Received for editorial office on 13/05/2023
Signed for printing on 15/08/2023

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

UDC: 616.33/.34-036-092-053.32:618.3
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.5

CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DIGESTIVE SYSTEM DISORDERS IN PREMATURE INFANTS WITH PERINATAL PATHOLOGY

Yu. Hodovanets, T.Dronyk

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

Summary

Introduction. *According to the World Health Organization (WHO), the incidence of preterm birth is 10-15%, or about 15 million newborns worldwide, and this number is increasing. The highest incidence of morbidity and mortality is observed in infants born before 32 weeks of gestation. Among other things, preterm infants have an immature digestive system, which leads to food intolerance. The formation of cumulative nutrient deficiencies in the digestive system from birth puts children at risk of delayed psychophysical development and contributes to the development of negative long-term neurological consequences. Many of these complications have lifelong consequences for health, growth and development, both in infancy and later in life.*

Aim of the study. *To improve the diagnosis of intestinal dysfunction in perinatal pathology in premature infants based on the study of risk factors and clinical and laboratory parameters.*

Materials and methods of the study. *A comprehensive clinical and paraclinical examination of 91 premature infants with clinical manifestations of moderate and severe perinatal pathology with signs of disturbances of the functional state of the digestive system (group I, gestational age 29 (0/7) – 36 (6/7) weeks) and 57 conditionally healthy newborns (group II, gestational age 35 (0/7) – 36 (6/7) weeks) was performed. The total number of children studied was 148. Exclusion criteria were children with congenital malformations and septic conditions.*

The list of laboratory parameters used included: levels of α-1-antitrypsin (A1AT), PMN-elastase, albumin, fecal calprotectin (FC) and fecal elastase-1 (FE-1) in children's stool using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), reagents from Immundiagnostic AG (Germany) on the basis of the German-Ukrainian laboratory "BUKINMED" (Chernivtsi, Ukraine).

The scientific work was carried out on the basis of neonatology departments of the Chernivtsi City Clinical Maternity Hospital in 2014-2018. Informed consent of the parents of the child was obtained with adequate explanation of the purpose, objectives, methods and scope of laboratory and instrumental research methods. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Commission of the Bukovinian State Medical University, 2015.

The studies were conducted in accordance with the basic provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Research Involving Human Subjects (1964-2008), Order of the Ministry of Health of Ukraine ¹ 690 dated September 23, 2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine ¹ 523 dated July 12, 2012).

Statistical processing of data was performed using the software "STATISTICA" (StatSoft Inc., USA, version 10), program MedCalc (https://www.medcalc. org/index.php). Comparison of quantitative indicators with normal distribution was performed using Student's t-test. The difference in parameters was considered statistically significant at $p<0.05$.

The thesis was carried out within the framework of the scientific topics of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: Research work on "Improvement of directions of prognosis, diagnosis and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of schemes of catamnestic observation and rehabilitation" (State registration number 0115U002768, term of execution 01. 2015-12. 2019); Research work on "Chronobiological and adaptive aspects and features of autonomic regulation in pathological conditions in children of different age groups" (State registration number 0122U002245, term of execution 01.2020-12.2024).

Results and discussion. *The studied laboratory parameters of stool in premature infants with signs of food intolerance in perinatal pathology revealed certain pathophysiological mechanisms of its development, including acute inflammation, increased permeability of the intestinal mucosa, and exocrine insufficiency. Dysfunction of the digestive system is a consequence of complex autonomic and visceral dysfunction of the child's body against the background of hypoxia and morphological and functional immaturity at birth. An increase in the level of A1AT, PMN-elastase, albumin and a decrease in the concentration of FE-1 in feces are interdependent criteria of digestive system dysfunction. Increased permeability of the intestinal mucosa in conditions of local inflammation leads to translocation of pathogenic and opportunistic microorganisms into the bloodstream, which probably exacerbates the clinical manifestations of endotoxemia in perinatal pathology of premature infants. The above justifies the need to continue scientific research to develop a refinement of comprehensive diagnosis and correction of digestive function in preterm infants.*

Conclusions.

1. Premature birth of children causes a high risk of adaptation disorders in newborns, which is due to the morphological and functional immaturity of the body and the realization of perinatal risk factors.

2. In the complex of vegetative-visceral dysfunction in conditions of perinatal pathology in newborns, there are signs of combined dysfunction of the digestive system, which is characterized by weakening or absence of sucking reflex, regurgitation, intestinal stasis and paresis, delayed passage of meconium and transitional stools, flatulence; in the most severe cases, persistent and prolonged decrease in tolerance to enteral nutrition is one of the characteristic manifestations of SIDS.

3. Increased levels of A1AT, PMN-elastase, albumin and decreased concentration of FE-1 in feces of children with nutritional dysfunction in the complex of signs of perinatal pathology are laboratory confirmation of digestive system disorders in premature birth.

4. The pathophysiological mechanisms of transient disorders of the functional state of the digestive system, which cause clinical signs of food intolerance, are: acute inflammation, increased permeability of the intestinal mucosa and exocrine insufficiency. Increased permeability of the intestinal mucosal barrier leads to increased translocation of pathogenic and opportunistic microorganisms into the bloodstream, which contributes to the growth of endotoxemia in perinatal pathology of premature infants.

5. Harmonization of clinical and paraclinical criteria for disorders of the functional state of the digestive tract in the complex of perinatal pathology will increase the effectiveness of diagnostic measures in the neonatal period, especially in premature infants, and improve approaches to medical care by improving the range of diagnostic and therapeutic measures.

Key words: *newborn; digestive system; food tolerance disorders; α-1-antitrypsin level; PMN-elastase; albumin; fecal calprotectin; fecal elastase-1.*

Introduction

Preterm birth is one of the leading causes of neonatal mortality and morbidity worldwide. According to the World Health Organization (WHO), the rate of preterm birth is 10-15%, or approximately 15 million newborns worldwide, and this number is steadily increasing. The highest incidence of morbidity and mortality is observed in infants born before 32 weeks of gestation. [1,2]

Among other organ systems, preterm infants have an immature digestive system, leading to manifestations of food intolerance and, in the most severe cases, the development of necrotizing enterocolitis (NEC). [3] The formation of cumulative nutrient deficiencies in the digestive system from birth puts children at risk for delayed psychophysical development and contributes to the development of negative long-term neurological consequences. Many of these complications have lifelong consequences for health, growth and development, both in infancy and later in life.

The imperfection of the motor-evacuation function of the gastrointestinal tract (GIT) in premature infants is combined with insufficient activity of enzyme systems, peculiarities of the intestinal microbial landscape, which contributes to the development of digestive dysfunction and complicates enteral feeding, especially in very premature infants. [4] Disturbances in cavernous and parietal (membrane) digestion, absorption, and intestinal motility are the causes of food intolerance in preterm infants. At the same time, preterm infants need timely and sufficient intake of a complex of macro- and micronutrients to ensure "catch-up growth" and progressive psychophysical development. [5] Intestinal immaturity and the associated increased risk of morbidity and food intolerance make it important to select appropriate enteral nutrition for preterm infants.

Timely diagnosis and correction of digestive system disorders requires the development of a differentiated approach to the assessment of clinical and laboratory criteria for nutritional dysfunction in premature infants, to prescribe appropriate drug correction, taking into account the leading mechanisms of its development.

Aim of the study. To improve the diagnosis of intestinal dysfunction in perinatal pathology in premature infants based on the study of risk factors and clinical and laboratory parameters.

Materials and methods of the study

A comprehensive clinical and paraclinical examination of 91 premature infants with clinical manifestations of moderate and severe perinatal pathology with signs of disturbances of the functional state of the digestive system (group I, gestational age 29 (0/7) – 36 (6/7) weeks) and 57 conditionally healthy newborns (group II, gestational age 35 (0/7) – 36 (6/7) weeks) was performed. The total number of children studied was 148. Exclusion criteria were children with congenital malformations and septic conditions.

The list of diseases of early neonatal period included clinical diagnoses according to ICD X revision. To study the course of pregnancy, childbirth, somatic status of mothers, to determine perinatal risk factors for the development of disorders of the functional state of the digestive system in children, an analysis of pregnancy exchange cards (F № 113/0), birth histories (F № 096/0), newborn development cards (F № 097/0) was conducted.

The general condition of the children at birth and in the dynamics was assessed according to generally accepted methods. The correspondence of development to gestational age at birth was determined using the Ballard scale and percentile tables. Severity of neonatal condition was determined taking into account peculiarities of adaptation according to Apgar scale at 1 and 5 minutes of life and further dynamic clinical and laboratory observation. Due to the diversity of nosological forms of diseases, for the correct interpretation of the results, a methodological approach was used, which included the division of children into groups based on the severity of the general condition of the newborn. Clinical assessment of the functional state of the digestive system was carried out according to classical methods, taking into account the age characteristics of the newborn period.

The list of laboratory parameters used included α-1-antitrypsin (A1AT), PMN-elastase, albumin, fecal calprotectin (FC), and fecal elastase-1 (FE-1) levels in children's stool by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), reagents from Immundiagnostic AG (Germany) on the basis of German-Ukrainian laboratory "BUKINMED" (Chernivtsi, Ukraine). Chernivtsi, Ukraine).

The scientific work was carried out on the basis of neonatology departments of the Chernivtsi City Clinical Maternity Hospital in 2014-2018. Informed consent of the parents of the child was obtained with adequate explanation of the purpose, objectives, methods and scope of laboratory and instrumental research methods. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Commission of the Bukovinian State Medical University, 2015.

The studies were conducted in accordance with the basic provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Research Involving Human Subjects (1964-2008), Order of the Ministry of Health of Ukraine ¹ 690 dated September 23, 2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine ¹ 523 dated July 12, 2012).

Statistical processing of data was performed using the software "STATISTICA" (StatSoft Inc., USA, version 10), program MedCalc (https://www.medcalc. org/index.php). Comparison of quantitative indicators with normal distribution was performed using Student's t-test. The difference in parameters was considered statistically significant at $p<0.05$.

The thesis was carried out within the framework of the scientific topics of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: Research work on "Improvement of directions of prognosis, diagnosis and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of schemes of catamnestic observation and rehabilitation" (State registration number 0115U002768, term of execution 01. 2015-12. 2019); Research work on "Chronobiological and adaptive aspects and features of autonomic regulation in pathological conditions in children of different age groups" (State registration number 0122U002245, term of execution 01.2020-12.2024).

Results and Discussion

The analysis of the gestational age of the newborns in the observation groups showed that in group I, 25

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

(27.5%) children were born at a gestational age of 29 (0/7) – 31 (6/7) weeks, with a birth weight of 1500 grams or less; 35 (38. 5%) children – 32 (0/7) – 34 (6/7) weeks of gestation, with a birth weight of 1501-2000 grams; and 31 (34.1%) newborns – 35 (0/7) – 36 (6/7) weeks of gestation, with a birth weight of 2001-2499 grams. Both groups were dominated by boys – 49 (53.8%) and 32 (56.1%), respectively, and girls – 42 (46.2%) and 25 (43.9%), respectively. Comparative assessment of anthropometric parameters in newborns of observation groups I and II: birth weight 1809.34±437.36 g and 2266.1±232.98 g, body length 42.8±2.97 cm and 45.5±1.30 cm, head circumference 29.8±3.10 cm and 31.6±1.17 cm, trunk circumference 27.9±2.63 cm and 29.5±1.32 cm ($p<0.0001$).

Problems of adaptation of newborns of group I were caused both by morphological and functional immaturity of the child's body due to premature birth and realization of unfavorable ante/perinatal risk factors. Intrauterine development of children occurred against the background of combined somatic and obstetric and gynecological pathology during pregnancy in the mother. Thus, in 39 (42.9%) women of group I and 13 (22.8%) women of group II ($p=0.01$), pathology of the endocrine system was detected, namely diffuse nontoxic goiter was diagnosed in 33 (36.3%) and 11 (19.3%) cases, respectively ($p=0.03$). Grade II-III anemia was detected in 9 (9.9%) and 1 (1.8%) cases, respectively ($p=0.05$); urinary system pathology was detected in 49 (53.9%) and 22 (36.8%) cases, respectively ($p=0.04$). Analyzing the frequency of gynecological pathology in the anamnesis of mothers of the observation groups, it was found that it was significantly higher in women of group I compared to group II – 48 women (52.7%) and 20 (35.1%), respectively ($p=0.04$); a higher percentage of contamination with opportunistic pathogens (OP) was also noted in women of group I – 55 (60.4%), and in women of group II – 13 (22.8%) ($p<0.0001$). The presence of complicated obstetric and gynecological history in mothers significantly increases the risk of severe perinatal pathology in children, which confirms the multifactorial nature of its development. Complicated obstetric history was found in 68 (74.7%) mothers of group I and 29 (50.9%) women of group II ($p<0.003$), especially perinatal losses in 17 (18.7%) and 2 (3.5%) cases, respectively ($p=0.007$). Complications of pregnancy, especially gestosis of the first and second half of pregnancy – in 25 (27.5%) cases in group I and in 6 (10.5%) cases in group II ($p=0.01$); placental dysfunction – in 28 (30.8%) and 12 (21.1%) cases, respectively ($p=0.20$); pathology of placental and umbilical cord attachment – in 28 (30.8%) and 4 (7.0%) cases, respectively ($p=0.0006$). The obtained statistically significant results of differences in comparison of somatic and obstetric-gynecological pathology in mothers of the observation groups, taking into account the frequency of perinatal pathology in children, confirm the fact of significant influence of maternal health on the nature of postpartum adaptation, which requires significant attention of obstetric-gynecological service. The evaluation of ante/perinatal risk factors plays an important role in the assessment of the adaptive capacity of the newborn's body and is one of the main aspects of the neonatologist's attention when formulating an individual plan of monitoring and medical care of young children.

Intrapartum complications were characterized by: fetal distress threatening life – in 16 (17.6%) of group I deliveries and in 5 (8.8%) of group II deliveries ($p=0.14$); premature rupture of membranes – in 36 (39.6%) and 23 (40.4%) cases, respectively ($p>0. 92$); umbilical cord wrapping around the fetal neck was observed in 4 (4.4%) and 1 (1.8%) cases, respectively ($p=0.40$); cesarean delivery was performed in 62 (68.1%) and 29 (50.9%) cases, respectively ($p=0.04$), including emergency cesarean delivery in 16 (17.6%) and 4 (7.0%) cases, respectively ($p=0.07$). Given the results, no significant differences were found when comparing intrapartum risk factors that influenced the type of neonatal adaptation in the comparison groups.

The score of early neonatal adaptation according to the Apgar scale in the 1st and 5th minute of life in children of group I was 5.53±0.97 and 6.73±0.80 points ($p<0.0001$), in newborns of group II – 6.90±0.59 and 7.67±0.58 points ($p<0.0001$). According to the results of the evaluation we can speak about more significant disorders of acute adaptation in children of group I in comparison with group II. Newborns in group I required resuscitation at birth, in particular: tracheal cleaning was performed in 57 children (62.6%); free-flow oxygen therapy in 51 children (56.0%); mechanical ventilation with mask and bag in 53 children (58.2%); mechanical ventilation with endotracheal intubation tube and bag in 46 children (50.5%). At the same time, among the children who underwent tracheal intubation, there was a significant predominance of children with gestational age from 29 (0/7) to 31 (6/7) weeks – 20 children (22.0%). According to the obtained data, the severity of the neonatal condition directly depends on the gestational age and the degree of morphological and functional maturity at birth. In particular, children of younger gestational age have a higher risk of adaptation disorders and development of perinatal pathology.

Clinical signs of maladaptation in children of group I in the early neonatal period were characterized by a significant frequency of respiratory distress syndrome (RDS) (respiratory distress according to the Downes scale 1-3 points – in 21 children (23.1%), 4-6 points – in 27 children (29. 7%), more than 7 points – in 43 children (47.3%)); moderate and severe asphyxia was diagnosed in 25 cases (27.5%); hypoxic-ischemic injury (HI)/neonatal encephalopathy – in 80 cases (87.9%); diabetic fetopathy – in 2 cases (2.2%); antenatal fetal damage – in 13 cases (14.3%). All children showed signs of morphological and functional immaturity. Newborns were at risk of intrauterine infection in 84 cases (92.3%). Twenty-nine infants (31.9%) were born as a result of multiple pregnancies. During the first week of life, 42 children (46.2%) developed multiple organ dysfunction syndrome (MODS), including cardiovascular failure in 29 children (31.9%), hemorrhagic syndrome in 11 children (12.1%), anemia in 12 children (13.2%), convulsive syndrome in 2 children (2.2%), and coma in 2 children (2.20%). The condition of newborns in group II (control) during the period of postnatal adaptation was satisfactory, the children were in wards with their mothers and were exclusively breastfed.

Clinical symptoms in children of group I in the early neonatal period were accompanied by a combined syndrome of autonomic and visceral dysfunction, including signs of food intolerance. In particular, all patients had a weakened or absent sucking reflex. In 81 (89.0%) cases

a significant decrease in food tolerance was observed, accompanied by regurgitation and stasis in 64 cases (70.3%); intestinal paresis with delayed meconium and transient stools in 57 cases (62.6%); flatulence in 43 cases (47.3%). In general, 42 newborns (46.2%) with severe forms of perinatal pathology had persistent and prolonged manifestations of digestive system dysfunction, which was considered one of the manifestations of MODS.

In accordance with current recommendations, complete parenteral nutrition (CPN) was used in 88 cases (96.7%) and minimal enteral nutrition (MEN) was used in 56 cases (61.54%), which ensured the preservation of intestinal enterocytes with a gradual increase in the volume of enteral feeding.

At the laboratory examination of stools of newborns of group I (experimental), in comparison with indicators of children of group II (control), characteristic changes were noted, which to some extent allow to explain the mechanisms of development of food intolerance at vegetative-visceral dysfunction in conditions of perinatal pathology (Table 1).

Table 1

Fecal laboratory parameters in neonates of the observation groups on day 1-2 of life (M±m)

Indicators	Group I (experimental) (M±m)	Group II (control) (M±m)
A1AT (μg/g)	464,61±24,502*	196,80±10,196
PMN-elastase (ng/g)	85,21±4,535*	58,86±0,670
Albumin (μg/g)	49,17±2,768*	7,69±0,406
FC (μg/g)	384,88±0,599*	43,20±1,397
FE –1 (μg/g)	100,96±4,179*	207,50±7,434

*Note: * – significant difference between observation groups, p < 0.0001*

The results of the study showed that clinical signs of intestinal dysfunction in preterm infants are associated with a significant increase in fecal levels of A1AT, which is considered the primary inhibitor of acute phase serine proteases and is secreted during inflammation. A1AT neutralizes excess proteases produced by microorganisms and macrophage cells and plays an important role in the formation of an anti-inflammatory response. It is one of the markers of acute phase inflammation because its expression increases in response to acute inflammatory stimuli, which reduces the production of proinflammatory cytokines and, consequently, inflammatory cell infiltration and tissue damage. [6, 7]

According to the literature, A1AT is synthesized primarily in the endoplasmic reticulum of the liver and by polymorphonuclear neutrophils, alveolar macrophages, monocytes, enterocytes, and Paneth cells. Because of its relatively low molecular weight, it penetrates well into tissues, performs a transport function, and returns to the circulation with bound protease, where it is exposed to other inhibitors and the reticuloendothelial system. [8] An increase in A1AT levels results in inhibition of the activity of many proteolytic enzymes, such as trypsin, chymotrypsin, plasmin, thrombin, elastase, hyaluronidase, leukocyte proteases, macrophages, microorganisms, etc. [9, 10] Due to its antiproteolytic activity, it is highly resistant to pancreatic enzymes and bacteria in the intestine, is not absorbed in the intestine and is excreted unchanged in the feces.

Studies have shown a significant increase in the level of PMN-elastase in the feces of the main group of newborns, which indicates the migration of leukocytes and activation of the mechanisms of inflammation of the intestinal mucosa. Recent scientific literature shows that the meconium of preterm infants contains a higher level of PMN-elastase than that of term infants, which is directly related to the incidence of intestinal inflammation. [11]

PMN-elastase is a serine protease glycoprotein secreted by activated neutrophils. Polymorphonuclear neutrophils are the major component of the acute inflammatory response, are the first cells recruited to sites of inflammation, and form the first line of defense against invading microorganisms. PMN-elastase is stored in significant amounts in the cytoplasmic azurophilic granules of neutrophils and is released upon activation of these cells in response to inflammatory triggers and is one of the mediators of inflammation. Polymorphonuclear neutrophils are very effective in killing invading pathogens by releasing microbicidal products, but excessive release of these substances can cause significant damage to the intestinal epithelium and local tissue injury. [12, 13]

Enzymatically active PMN-elastase acts in combination with reactive oxygen species (O_2 radicals, H_2O_2, OH radicals) and helps to degrade microorganisms engulfed by lysosomes. This protease is also externalized in an active form during neutrophil activation at sites of inflammation, thus contributing to the regulation of the inflammatory and immune response. As a multifunctional protease, it also has a regulatory function in the body's response to non-infectious inflammatory diseases. [14] During inflammation, a certain amount of protein produced by neutrophils is released into the intestinal lumen. [15] This protease, which is overexpressed in the feces of patients with inflammatory bowel disease, may contribute to tissue destruction. [16]

In premature infants of group I, a significant increase in the level of albumin in feces was found, which also confirms the presence of parietal absorption disorders and indicates an increase in mucosal permeability. At the same time, these processes are characterized by increased translocation of OP and endotoxins from the intestinal lumen into the bloodstream. [According to the literature, an increase in fecal albumin in preterm infants is evidence of protein loss and intestinal inflammation. When plasma proteins enter the intestinal lumen, they are rapidly degraded into amino acids and reabsorbed into the portal circulation. Loss of serum proteins in the intestine occurs regardless of molecular weight. Serum proteins (albumin, immunoglobulin A), which have a longer half-life (i.e., lower rate of catabolism), are most affected by the imbalance. Plasma protein leakage occurs due to damage to the intestinal mucosa resulting in inflammatory exudation of protein-rich fluid across the altered epithelium and increased mucosal permeability due to inflammatory infiltrates, resulting in protein leakage into the lumen.

Newborns of the study group with signs of food intolerance against the background of perinatal pathology showed a significant increase in the level of FC in stool, which confirms the presence of acute neutrophilic inflammation in the intestine accompanied by granulocyte migration and neutrophil infiltration due to increased mucosal permeability and immaturity of the immune system in the early neonatal period.

FC is a heterocomplex calcium/zinc-binding protein consisting of two heavy chain proteins and one light chain protein; it belongs to the S100 protein family, constitutes 60% of the total cytosolic protein content of neutrophils and 5% of the total neutrophil protein. Since FC has many biological activities, including bactericidal, fungicidal and immunomodulatory effects, and performs regulatory functions in inflammatory reactions, it can be assumed that this protein affects the protection of the physiological environment of the body, in particular the preservation of the intestinal ecosystem, which is important for the establishment of adaptation and formation of newborn health during the first weeks of life [18, 19, 20, 21].

FC is found in the cytoplasm of neutrophils and macrophages, to a lesser extent in monocytes and epithelial cells, is secreted extracellularly, and is expressed in some mucosal epithelial cells. [22] FC is released from cells under stress or injury and enters the feces. It reflects the transepithelial migration of neutrophils into the intestinal lumen; its levels are quantitatively related to the migration of granulocytes into the intestine. FC is a marker of intestinal inflammation and allows differentiation of irritable bowel syndrome from inflammatory bowel disease. It provides a highly sensitive, specific, and non-invasive alternative for assessing inflammatory activity, predicting relapse, and monitoring disease progression. [19, 22] Calprotectin is found in body fluids at concentrations proportional to the degree of inflammation, including feces at levels approximately six times higher than blood levels, highlighting its potential as an accurate biomarker of intestinal inflammation. [23, 24] As an inflammatory marker, FC is likely to play an important role in the detection of food intolerance as a trigger that increases the cascading response associated with allergy and inflammation. In response to food allergens, eosinophils and neutrophils are activated, leading to an increase in the level of the indicator. This allows it to be used as a marker to monitor intestinal hypersensitivity in infants. [13, 24, 25] However, it should be noted that there are certain peculiarities in the proper collection of fecal samples from children's diapers. As water is absorbed into the diaper, the FC concentration may increase by up to 30%, leading to a higher than actual level of FC determination, so attention should be paid to direct collection of feces at the time of voiding. [19, 24, 26]

Published studies by various authors have examined a wide range of age groups for FC in children. It has been found that there is significant individual variability of the index in infancy. [27] The level of FC also depends on the gestational and postnatal age of the child, and some discrepancies in the presented levels are noted. In particular, in very premature infants the level of FC is low, in healthy premature infants the indicators are higher than in adults and children over 4 years of age. [21, 28] There are reports of increased levels of FC in the meconium of preterm infants [29]; there are no significant differences between preterm and term infants. [1] In infants in the first year of life, normal levels of FC can be more than 10 times higher than in healthy older children. FC levels may be high in the first months of life due to the active development of the digestive system, the immaturity of the adaptive immunity of the intestinal mucosa [26] and the barrier function of the intestinal epithelium. [18] FC is mainly derived from granulocytes and its concentration is directly proportional to the degree of transepithelial migration of granulocytes or newly recruited macrophages into the intestinal tract. It has been suggested that active intestinal colonization during the first weeks of life and potent chemotactic agents play an important role in stimulating transepithelial migration of granulocytes across the mucosa to develop food tolerance and establish the intestinal microbiocenosis, which is the reason for high FC concentrations. Thus, the reason for the high concentration of FC in the stool of infants within a few months of birth is that subclinical physiological inflammation may occur in the digestive tract, and such inflammation promotes granulocyte migration into the intestinal lumen. Low expression of inflammatory markers such as IL-17, IL-1β or macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) in preterm infants confirms the presence of mild neutrophilic inflammation, i.e. neutrophil infiltration and luminal leakage, which resembles acute intestinal inflammation. The severity of inflammatory markers is usually lower than in purely inflammatory conditions such as necrotizing enterocolitis (NEC). [1]

There are conflicting data on the effect of breastfeeding on the level of FC. Most authors note that FC is significantly higher in the group of children who were exclusively breastfed. This may be a confirmation that immunomodulatory factors of breast milk affect the intestinal mucosa. [19, 30] The ESPGHAN expert group recommends that FC levels should be used to differentiate functional abdominal pain from organic disease and that the use of serial FC measurements should be considered as a non-invasive screening tool for situational assessment of the risks and benefits of stopping enteral feeding and for timely diagnosis and prevention of NEC. [21] According to the results of Rodríguez-Benítez MV et al. 2021, inflammatory parameters in meconium (PMN-elastase, FC) were increased in preterm infants with gastrointestinal, respiratory or neurological diseases. [1]

Pancreatic activity plays an important role in maintaining the physiological process of digestion. A decrease in the number and/or activity of pancreatic enzymes to a level insufficient to maintain normal digestion is one of the main causes of decreased food tolerance. [31, 32] The exocrine function of the pancreas develops more slowly in premature infants than in full-term infants, which obviously affects weight gain and may have a negative impact on further physical and psycho-nervous development of the child. The index of the level of FE-1 in children of group I, who had manifestations of food intolerance, was significantly lower in comparison with the indexes of group II, which confirms a certain insufficiency of the exocrine function of the pancreas and intestines in conditions of perinatal pathology and morphological and functional immaturity of newborns.

Functionally, FE-1 is a pancreatic-specific serine carboxyendopeptidase that digests peptides to alanine, glycine and serine residues and catalyzes the hydrolysis of

natural elastin. Like other pancreatic proteinases, elastase is synthesized as an inactive precursor called proelastase, which is stored in the acinar cells of the pancreas. Proelastase is activated by trypsin in the duodenum, binds to bile salts, and is minimally degraded during passage through the gastrointestinal tract. [22, 33, 34] Preterm infants have low transient levels of FE-1 up to 48 hours after birth, and the lower the gestational age and birth weight, the longer it takes to reach normal levels. [35]

Thus, the studied laboratory parameters of stool in premature infants with signs of food intolerance in perinatal pathology showed certain pathophysiological mechanisms of its development, including acute inflammation, increased permeability of the intestinal mucosa and exocrine insufficiency. Dysfunction of the digestive system is a consequence of complex autonomic and visceral dysfunction of the child's body against the background of hypoxia and morphological and functional immaturity at birth. Increased levels of A1AT, PMN-elastase, albumin and decreased stool concentrations of FE-1 are interdependent criteria of digestive system dysfunction. Increased permeability of the intestinal mucosa under conditions of local inflammation leads to translocation of pathogenic and opportunistic microorganisms into the bloodstream, which probably exacerbates the clinical manifestations of endotoxemia in perinatal pathology in preterm infants. The above justifies the need to continue research to develop a refinement of the comprehensive diagnosis and correction of digestive function in preterm infants.

Conclusions

1. Premature birth of children causes a high risk of adaptation disorders in newborns, which is due to the morphological and functional immaturity of the body and the realization of perinatal risk factors.

2. In the complex of vegetative-visceral dysfunction in conditions of perinatal pathology in newborns, there are signs of combined dysfunction of the digestive system, which is characterized by weakening or absence of sucking reflex, regurgitation, intestinal stasis and paresis, delayed passage of meconium and transitional stools, flatulence; in the most severe cases, persistent and prolonged decrease in tolerance to enteral nutrition is one of the characteristic manifestations of SIDS.

3. Increased levels of A1AT, PMN-elastase, albumin and decreased concentration of FE-1 in feces of children with nutritional dysfunction in the complex of signs of perinatal pathology are laboratory confirmation of digestive system disorders in premature birth.

4. The pathophysiological mechanisms of transient disorders of the functional state of the digestive system, which cause clinical signs of food intolerance, are: acute inflammation, increased permeability of the intestinal mucosa and exocrine insufficiency. Increased permeability of the intestinal mucosal barrier leads to increased translocation of pathogenic and opportunistic microorganisms into the bloodstream, which contributes to the growth of endotoxemia in perinatal pathology of premature infants.

5. Harmonization of clinical and paraclinical criteria for disorders of the functional state of the digestive tract in the complex of perinatal pathology will increase the effectiveness of diagnostic measures in the neonatal period, especially in premature infants, and improve approaches to medical care by improving the range of diagnostic and therapeutic measures.

Prospects for further research. Prospects for further research are the study of laboratory criteria for the functional state of the pancreas to develop generalized recommendations for clinical and laboratory examination of preterm infants with signs of food tolerance disorders in perinatal pathology.

Conflict of interest: none

Financing: self-financing

References:

1. Rodríguez-Benítez MV, Gámez-Belmonte R, Gil-Campos M, Hernández-Chirlaque C, Bouzas PR, Sánchez de Medina F, et al. Premature Birth Infants Present Elevated Inflammatory Markers in the Meconium. Front Pediatr [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 13];8:627475. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.627475/full doi: 10.3389/fped.2020.627475

2. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. Lancet. 2016;388:3027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8

3. Arévalo Sureda E, Pierzynowska K, Weström B, Sangild PT, Thymann T. Exocrine Pancreatic Maturation in Pre-term and Term Piglets Supplemented With Bovine Colostrum. Front Nutr [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 13];8:687056. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.687056/full doi: 10.3389/fnut.2021.687056

4. Sydorenko IV. Praktychni aspekty rann'oho enteral'noho hoduvannia u ditei z duzhe maloiu masoiu tila pry narodzhenni [Practical features of early enteral feeding of very low body weight infants]. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatal'na medytsyna. 2017;7(3(25):18-22. doi: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.3 (in Ukrainian).

5. Shadrin OH, Marushko TL, Radushyns'ka TIu, Marushko RV, Fysun VM, Koval'chuk AA, ta in. Kharchova neperenosymist' u patohenezi funktsional'nykh zakhvoriuvan' shlunkovo-kyshkovoho traktu v ditei rann'oho viku: pidkhody do diahnostyky ta likuvannia [Food intolerance in the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders in infants: approaches to diagnosis and treatment]. Perynatolohiia i pediatriia. 2016;1(65):104-11. doi: 10.15574/PP.2016.65.104 (in Ukrainian).

6. Siddiqui I, Majid H, Abid S. Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2017;8(1):39-46. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.39

7. Di Ruscio M, Vernia F, Ciccone A, Frieri G, Latella G. Surrogate Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Rivals or Complementary Tools of Fecal Calprotectin? Inflamm Bowel Dis. 2017;24(1):78-92. doi: 10.1093/ibd/izx011

8. Znamens'ka TK, Hodovanets' OS, Shemans'ka NP. Osoblyvosti klinichnoi symptomatyky ta diahnostyky porushen' funktsional'noho stanu kyshechnyka u peredchasno narodzhenykh ditei [Features of clinical symptoms and diagnosis of the functional state of the bowel in premature infants]. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatal'na medytsyna. 2014;1(11):28-33. doi: 10.24061/2413-4260.IV.1.11.2014.4 (in Ukrainian).

9. Kosek M, Haque R, Lima A, Babji S, Shrestha S, Qureshi S, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and permeability associated with the subsequent acquisition of linear growth deficits in infants. Am J Trop Med Hyg. 2013;88(2):390-6. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0549

10. Rigo J, Hascoët JM, Picaud JC, Mosca F, Rubio A, Saliba E, et al. Comparative study of preterm infants fed new and existing human milk fortifiers showed favourable markers of gastrointestinal status. Acta Paediatr. 2020;109(3):527-33. doi: 10.1111/apa.14981

11. Mumy KL, McCormick BA. The role of neutrophils in the event of intestinal inflammation. Curr Opin Pharmacol. 2009;9(6):697-701. doi: 10.1016/j.coph.2009.10.004

12. Stepanov YuM, Psar'ova IV. Rol' biomarkeriv u diahnostytsi khronichnykh zapal'nykh zakhvoriuvan' kyshechnyka [The role of biomarkers in the diagnostics of chronic inflammatory bowel diseases]. Hastroenterolohiia. 2017;51(1):56-63. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97872 (in Ukrainian).

13. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. Pharmacol Rev. 2010;62(4):726-59. doi: 10.1124/pr.110.002733

14. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2005;11(12):1085-91. doi: 10.1097/01.mib.0000187980.08686.18

15. Wyllie R. Hyams JS, Kay M, editors. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. Elsevier; 2021. Brownell JN, Piccoli DA. Protein-Losing Enteropathy; p.350-355.e2. doi: 10.1016/B978-0-323-67293-1.00033-5.

16. Campeotto F, Kapel N, Kalach N, Razafimahefa H, Castela F, Barbot L, et al. Low levels of pancreatic elastase 1 in stools of preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;86(3): F198-9. doi: 10.1136/fn.86.3.f198

17. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, et al. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. PLoS One [Internet]. 2015[cited 2023 Aug 13];10(3): e0119574. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0119574 doi: 10.1371/journal.pone.0119574

18. Lychkovs'ka OL, Hnateiko OZ, Yavors'kyi OH. Semen KhO, Kozerema KhB, Semen VD, ta in. Rol' fekal'nykh biomarkeriv zapalennia u dyferentsiinii diahnostytsi orhanichnykh ta funktsional'nykh zakhvoriuvan' kyshechnyka u ditei [The role of fecal inflammatory biomarkers in the differential diagnosis of the organic and functional bowel disorders in children]. Suchasna hastroenterolohiia. 2015;2:28-34 (in Ukrainian).

19. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;72(4):617-40. doi: 10.1097/MPG.0000000000003046

20. Pizzorno JE, Murray MT, editors. Textbook of Natural Medicine. 5th ed. Churchill Livingstone; 2020. Chapter 28, Biomarkers for Stool Analysis; p.227-35.e5. doi: 10.1016/B978-0-323-43044-9.00028-5

21. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. Crit Rev Clin Lab Sci. 2019;56(5):307-20. doi: 10.1080/10408363.2019.1619159

22. Qiu L, Wang J, Ren F, Shen L, Li F. Can fecal calprotectin levels be used to monitor infant milk protein allergies? Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 13];17(1):132. Available from: https://aacijournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13223-021-00636-0.pdf doi: 10.1186/s13223-021-00636-0

23. Zhu Q, Li F, Wang J, Ma J, Sheng X. Upregulation of calprotectin in mild IgE-mediated ovalbumin hypersensitivity. Oncotarget. 2017;8(23):37342-54. doi: 10.18632/oncotarget.16954

24. Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. Acta Paediatr. 2002;91(1):45-50. doi: 10.1080/080352502753457932

25. Roca M, Rodriguez Varela A, Donat E, Cano F, Hervas D, Armisen A, et al. Fecal Calprotectin and Eosinophil-derived Neurotoxin in Healthy Children Between 0 and 12 Years. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):394-8. doi: 10.1097/MPG.0000000000001542

26. Zoppelli L, Güttel C, Bittrich HJ, Andrée C, Wirth S, Jenke A. Fecal calprotectin concentrations in premature infants have a lower limit and show postnatal and gestational age dependence. Neonatology. 2012;102(1):68-74. doi: 10.1159/000337841

27. Szabady RL, McCormick BA. Control of neutrophil inflammation at mucosal surfaces by secreted epithelial products. Front Immunol [Internet]. 2013[cited 2023 Aug 13];4:220. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2013.00220/full doi:10.3389/fimmu.2013.00220

28. Lee YM, Min CY, Choi YJ, Jeong SJ. Delivery and feeding mode affects fecal calprotectin levels in infants <7months old. Early Hum Dev. 2017;108:45-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.03.014

29. Wieczorek-Filipiak M, Drzymała-Czyż S, Szczepanik M, Miśkiewicz-Chotnicka A, Wenska-Chyży E, Moczko JA, et al. Fecal elastase-1 in healthy children up to 2 years of age: a cross-sectional study. Dev Period Med. 2018;22(2):123-7. doi: 10.34763/devperiodmed.20182202.123127

30. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(1):144-53. doi: 10.1097/MPG.0000000000000830

31. Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. Frontline Gastroenterol. 2019;12(1):67-73. doi: 10.1136/flgastro-2018-101171

32. Münch A, Garten L, Bührer C. Protracted maturation of pancreatic-specific elastase 1 excretion in preterm infants of extremely low gestational age. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(5):532-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827fb091

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Ю. Д. Годованець, Т. А. Дроник

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

Резюме.

Вступ. За даними ВООЗ, частота передчасних пологів коливається від 10 до 15 %, що становить близько 15 мільйонів новонароджених у світі, і цей показник стабільно зростає. Найбільша частота захворюваності і смертності відмічається у дітей, народжених до 32-го тижня гестації. Поряд з іншим, передчасно народжені діти мають незрілість травної системи, що обумовлює прояви харчової непереносимості. Формування кумулятивного дефіциту поживних речовин при порушеннях системи травлення від народження спричиняють у дітей ризик затримки психофізичного розвитку, сприяють розвитку негативних віддалених неврологічних наслідків. Багато з таких ускладнень мають довічні наслідки для здоров'я, росту й розвитку як у немовлячому віці, так і в подальші роки життя.

Мета дослідження. Удосконалити діагностику порушень функціонального стану кишечника при перинатальній патології у недоношених новонароджених дітей на основі вивчення факторів ризику та клініко-лабораторних показників.

Матеріали та методи дослідження. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 91 передчасно народженої дитини, у яких відмічались клінічні прояви перинатальної патології середнього та важкого ступеню з ознаками порушень функціонального стану системи травлення (I група, термін гестації 29 (0/7) – 36 (6/7) тижнів) та 57 умовно здорових новонароджених (II група, термін гестації 35 (0/7) – 36 (6/7). Загальна кількість обстежених дітей склала 148 осіб. Критеріями виключення були діти, які мали вроджені вади розвитку та септичні стани.

Перелік лабораторних показників, які використовувалися, включали: рівень α-1-антитрипсину (А1АТ), PMN-еластази, альбуміну, фекального кальпротектину (ФК) та фекальної еластази-1 (ФЕ-1) у випорожненнях дітей за допомогою ензим-зв'язаного імуносор-

бентного методу (ELISA), реактиви фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина) на базі Німецько-Української лабораторії «БУКІНМЕД» (м. Чернівці, Україна).

Наукова робота проводилась на базі неонатологічних відділень міського клінічного пологового будинку м. Чернівці впродовж 2014-2018 рр. Було передбачено інформаційну згоду батьків дитини при відповідному роз'ясненні мети, завдань, методів та обсягу лабораторних та інструментальних методів дослідження. Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, 2015.

Дослідження виконувалися із дотриманням основних положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.).

Статистична обробка отриманих даних проведена з програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10), програми MedCalc (https://www.medcalc. org/index.php). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p<0,05$.

Дисертаційна робота виконувалась в межах наукової тематики кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: НДР на тему «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015 р. – 12.2019 р.); НДР на тему: «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 01.2020 р. – 12.2024 р.)

Отримані результати та їх обговорення. Досліджені лабораторні показники випорожнень у недоношених новонароджених, які мали ознаки харчової інтолерантності при перинатальній патології, засвідчили певні патофізіологічні механізми її розвитку, серед яких: гостре запалення, підвищення проникливості слизової оболонки кишечника та екзокринна недостатність. Порушення функцій системи травлення є наслідком комплексної вегетативно-вісцеральної дисфункції організму дітей на фоні гіпоксії та морфо-функціональної незрілості при народженні. Підвищення рівня A1AT, PMN-еластази, альбуміну та зниження концентрації ФЕ-1 у стільці є взаємозалежними критеріями дисфункції травної системи. Підвищення проникливості слизової оболонки кишечника за умов місцевого запалення призводить до транслокації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів до кров'яного русла, що ймовірно підсилює клінічні прояви ендотоксикозу при перинатальній патології у недоношених. Вище зазначене обґрунтовує необхідність продовження наукових досліджень для розробки уточнення комплексної діагностики та корекції травної функції у передчасно народжених дітей.

Висновки

1. Передчасне народження дітей обумовлює високий ризик порушень адаптації у новонароджених, що обумовлено морфо-функціональною незрілістю організму та
2. реалізацією факторів перинатального ризику.
3. У комплексі вегето-вісцеральної дисфункції за умов перинатальної патології у новонароджених відмічаються ознаки поєднаної дисфункції системи травлення, ознаками якої є послаблення або відсутність смоктального рефлексу, зригування, стаз та парез кишечника, затримка відходження меконію та перехідного стільця, метеоризм; у найбільш важких випадках стійке й тривале зниження толерантності до ентерального харчування є одним з характерних проявів СПОН.
4. Підвищений рівень A1AT, PMN-еластази, альбуміну та зниження концентрації ФЕ-1 у стільці дітей за наявності харчової дисфункції в комплексі ознак перинатальної патології, є лабораторним підтвердженням розладів системи травлення при передчасному народженні.
5. Патофізіологічними механізмами транзиторних порушень функціонального стану травної системи, що обумовлюють клінічні ознаки харчової інтолерантності, є: гостре запалення, підвищення проникливості слизової оболонки кишечника та екзокринна недостатність. Підвищена проникливість слизового бр'єру кишечника призводить до зростання транслокації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів до кров'яного русла, що сприяє зростанню проявів ендотоксикозу при перинатальній патології у недоношених дітей.
6. Узгодження клініко-параклінічних критеріїв порушень функціонального стану травного тракту у комплексі перинатальної патології дадуть змогу підвищити ефективність діагностичних заходів в неонатальному періоді, зокрема у недоношених дітей, удосконалити підходи до надання медичної допомоги шляхом удосконалення комплексу діагностичних та лікувальних заходів.

Ключові слова: новонароджений; система травлення; порушення харчової толерантності; рівень α-1-антитрипсин; PMN-еластаза; альбумін; фекальний кальпротектин; фекальна еластаза-1.

Контактна інформація:
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

Дроник Тетяна Анатоліївна – викладач кафедри догляду за хворими та ВМО Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: dronyk.tetiana@bsmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4965-6401
Researcher ID: https://www.webofscience.com/wos/author/record/HPG-8878-2023

Contact Information:
Yuliya Hodovanets – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: yul.godovanets@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-0922-8696
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57841664600

Tetiana Dronyk –Teacher of Department of Patient Care and Higher Nurses Education, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: dronyk.tetiana@bsmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4965-6401
Researcher ID: https://www.webofscience.com/wos/author/record/HPG-8878-2023

Received for editorial office on 23/02/2023
Signed for printing on 15/08/2023

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

UDC: 616-053.32:[612.6.05+612.015.33+612.13]-02:616-055.26./-056.52
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.6

THE EFFECT OF ENOS GENE POLYMORPHISM AND NITRIC OXIDE METABOLISM INDICATORS ON THE NEONATAL CONSEQUENCES IN PREMATURE BABIES BORN FROM MOTHERS WITH METABOLIC SYNDROME

O. M. Kovalova, Yu. I. Cherniavska, V. I. Pokhylko, O. Ye. Akimov, A. V. Sliusareva

Poltava State Medical University
(Poltava, Ukraine)

Summary

Metabolic syndrome is considered to be a cluster of disorders that directly contribute to the development of cardiovascular disease and are characterized by chronic systemic inflammation. Numerous epidemiological data indicate that an adverse intrauterine environment, caused by the peculiarities of the nutritional status or placental insufficiency in a woman with metabolic syndrome, can "program" the susceptibility of the fetus to further development of cardiovascular and metabolic diseases, has an impact on cognitive and behavioral development. Nitric oxide (NO) plays a critical role in the pathogenesis of components of the metabolic syndrome. Children born prematurely have a high incidence of brain damage, which can lead to motor, cognitive, behavioral, social and sensory disorders.

***The purpose the research** was the study of the effect of the eNOS gene polymorphism and indicators of nitric oxide metabolism on the neonatal consequences in prematurely born children from mothers with metabolic syndrome.*

***Material and methods.** A study was conducted in which 100 premature infants were included. Two groups were formed: the main group (n=34), which included preterm infants (birth weight 2145.29±148.19 g and gestational age 33.18±0.55 weeks) of mothers with metabolic syndrome, and the comparison group (n=66), which included preterm infants (birth weight 2295.99±101.45 and gestational age 34.03±0.45 weeks) of mothers without metabolic syndrome. The children underwent a genetic study – determination of the polymorphism of the eNOS gene, as well as the level of nitrites, nitrates and nitrosothiols in the urine.*

By decision of the bioethics commission No. 217 dated 12.06.2023, the materials of the scientific work comply with the Rules of Humane Treatment of Patients.

Traditional methods of parametric and nonparametric statistics were used; nonparametric methods were used to analyze qualitative characteristics expressed mainly in percentages. The methods of parametric statistics were used to check the normality of the distribution of quantitative characteristics using the Kolmogorov-Smirnov criterion.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the package of application programs EXCEL-2003® and STATA version 11 for Windows (StataCorp, Texas, USA).

The work was carried out as part of the scientific and experimental work of the Department of Pediatrics #1 with Neonatology of the Poltava State Medical University "To develop clinical and laboratory criteria, methods of predicting and preventing metabolic disoders in young children (state registration number 0120U102856).

***Results.** The most common diseases in the infants of the studied groups were the consequences of intrauterine hypoxia (44.1%) and respiratory failure requiring artificial lung ventilation (50.0%), although no significant differences were found in the prevalence of these conditions. We identified the presence of significant associations between the consequences of intrauterine hypoxia and the levels of nitrates (OR 1.19; 95% CI 1.01-1.40; p=0.042), nitrosothiols (OR 1.19; 95% CI 0.99-1.42; p=0.050) and the polymorphic genotype 4aa/ab of the eNOS gene (OR 0.28; 95% CI 0.12-0.67; p=0.004). Analysis of systemic hemodynamics revealed no significant differences in baseline values between preterm infants with and without intrauterine hypoxia, but we did observe an association with urine output on day 3 of life.*

To finally clarify the complex influence of indicators of nitrate metabolism on the development of intrauterine hypoxia and to predict the development of consequences of this condition in premature infants, the following indicators are included in the regression prognostic model: the level of nitrates, nitrites, 4aa/4ab genotype and urine output on the third day of life. As the research results show, there is a direct reliable relationship with nitrates and an inverse relationship with nitrites, 4aa/4ab genotype and urine output. This prediction model has high operating characteristics – the area under the ROC curve is 0.8168.

Some mechanisms of the influence of maternal metabolic syndrome on the development of relevant disorders in newborns are known, including disorders of nitric oxide synthesis, endothelial dysfunction, and oxidative stress. In our study, the consequences of intrauterine hypoxia were reliably associated with an increase in the concentration of urinary nitrates and a decrease in nitrites, as well as the absence of the 4aa/ab genotype, which is associated with reduced release of nitric oxide. There is evidence that nitric oxide can have both protective and deleterious effects, depending on factors such as nitric oxide synthase isoform and duration of exposure to hypoxia.

***Conclusions.** In preterm infants born to mothers with metabolic syndrome, elevated urinary nitrate levels and the absence of the eNOS 4aa/ab genotype increase the likelihood of suffering the consequences of intrauterine hypoxia.*

***Key words:** Premature Babies; Mothers with Metabolic Syndrome; eNOS Gene; Nitric Oxide Metabolism; Systemic Hemodynamics; Morbidity.*

Introduction

The metabolic syndrome (MS) is considered to be a cluster of disorders that directly contribute to the development of cardiovascular disease and are characterized by chronic systemic inflammation. Numerous epidemiological data indicate that an adverse intrauterine environment, caused by specific nutritional status or placental insufficiency in a woman with MS, may "program"

the susceptibility of the fetus to further development of cardiovascular and metabolic diseases, and has an impact on cognitive and behavioral development [1, 2]. Pregnant women with MS are at increased risk for eclampsia, preterm delivery and other complications [3-5]. Nitric oxide (NO) plays a critical role in the pathogenesis of MS components and is involved in several mitochondrial signaling pathways that control cellular respiration and apoptosis. Children born prematurely have a high rate of brain damage, which can lead to motor, cognitive, behavioral, social and sensory disorders. The increase in the number of children who survive despite small gestational age is accompanied by an increase in suboptimal results of nervous system development [6]. Among the most frequent factors causing damage to the nervous system in the perinatal period is hypoxia as a result of an unfavorable course of pregnancy and childbirth [7]. The frequency of adverse neurological consequences varies: up to 17% of premature babies have severe anomalies, and in extremely low-birth-weight infants, only 42% of developmental deviations can be defined as moderate [8]. Most of the pathological phenomena underlying hypoxic lesions are the result of impaired cerebral perfusion and oxygen transport to the brain. However, the pathophysiological consequences of hypoxic-ischemic "stroke" (this is the term used in most foreign sources) are complex and develop gradually over a period of time, which makes it difficult for medical professionals to determine timely and adequate treatment options [9]. There is an increasing number of publications on energy deficits at the neuronal level in infants with asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy [10]. Currently, the options for timely diagnosis and treatment of premature infants with hypoxic lesions of the central nervous system are limited. Many studies point to mitochondrial dysfunction and activation of autophagy [11]. In the search for methods for early diagnosis of the consequences of intrauterine hypoxia (IUH) in premature infants, we focused on indicators of nitrate metabolism. Nitric oxide (NO) is one of the universal regulators of physiological functions of the body with a wide range of action. The vasodilatory effect of NO, combined with the effect of cGMP on decreasing the concentration of Ca2+ in the cytosol of muscle cells and increasing Na+, has been studied in detail. There is also an effect of NO on the calcium transport systems of the mitochondria, which in case of imbalance quickly leads to energy deficit and activation of free radical oxidation processes. Excessive NO, which can be produced by iNOS, on the other hand, plays a key role in neuronal damage by disrupting mitochondrial function and contributing to the accumulation of mitochondrial substrate [12].

NO is the end product of l-arginine conversion by constitutive and non-constitutive isoforms of NOS. To date, 3 isoforms of NOS are known: neuronal or neural (nNOS), endothelial (eNOS) and inducible (iNOS). nNOS and eNOS are constitutional types of enzymes and ensure the synthesis of nitric oxide under normal conditions; iNOS is activated in response to pathogenic stimuli and produces significantly higher levels of NO, playing an important role in tissue inflammation and body defense [13]. Changes in the expression of different NOS isoforms, absence or overproduction of NO lead to an imbalance of active forms of nitrogen and oxygen. The main links of NO conversion are protein nitrosylation with formation of S-nitrosothiols, NO oxidation to NO2- and NO3-. Nitrosothiols are one of the forms of NO deposition and an important source of NO under physiological conditions. Therefore, the cellular level of NO depends on the activity of NO synthases, the activity of nitrite and nitrate reductases, and the presence of a sufficient pool of deposited NO. There are studies showing that NO is produced in higher intravascular levels in neonates than in adults [14]. A decrease in nitrate and nitrite levels due to NO deficiency may indicate vascular ischemia and vasospasm [15]. Endothelial dysfunction, manifested by the loss of neurovascular protective functions of NO, may contribute significantly to the development of cognitive dysfunction [16].

The purpose of the research was the study of the effect of *eNOS* gene polymorphism and indicators of nitric oxide metabolism on the course of the neonatal consequences in premature babies born from mothers with metabolic syndrome.

Material and methods. A study was conducted in which 100 premature infants were included. Two groups were formed: the main group (n=34), which included preterm infants (birth weight 2145.29±148.19 g and gestational age 33.18±0.55 weeks) of mothers with MS, and a comparison group (n=66), which included preterm infants (birth weight 2295.99±101.45 and gestational age 34.03±0.45 weeks) of mothers without MS. Exclusion criteria were the presence of congenital malformations, genetic pathology, parental refusal to participate in the study. The premature infants included in the study were cared for and treated in hospitals of the Poltava region. The results of clinical examination, hemodynamic parameters (heart rate, blood pressure), urine output level on the 1st and 3rd day of life were recorded in the medical record of the inpatient. The conditions in the pathogenesis of which the vascular component plays an important role were selected as neonatal consequences, in particular respiratory failure (RF) requiring the use of artificial lung ventilation, intraventricular hemorrhage (IVH), early consequences of intrauterine or intranatal hypoxia (consequences of IUH), and food intolerance.

All children underwent a genetic study – determination of the rs61722009 polymorphism of the eNOS gene to account for possible genetically determined variations in NO concentration. Two alleles were identified in the 27 bp repeat of intron 4 of the eNOS gene, the larger of which, eNOS-4b, has 5 of the 27 bp tandem repeats (GAAGTCTAGACCTGCTGC(A/G)GGGGTGAG) and the smaller of which, eNOS –4a, has 4 repeats and is associated with reduced NO production [17].

The material for the study was the peripheral blood of newborns. Blood samples were collected in a volume of 0.25 ml. After receiving the samples, they were stored at a temperature of –20˚C until the study was conducted. Isolation of DNA samples from the obtained material was carried out using a commercial kit of reagents "Quick-DNAUniversalKit", then molecular genetic research was carried out by the method of polymerase chain reaction (PCR).

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

The subject of the biochemical research was urine. The concentration of low molecular weight nitrosothiols was determined by calculating the difference in the concentration of nitrites (NO2-) before and after the oxidation of nitrosothiol complexes (S-NO) to nitrites with a solution of mercuric chloride (HgCl2). A 0.2 ml aliquot of urine was collected for the study [18]. The concentration of nitrites was determined by determining the content of diazo compounds formed in the reaction with sulfanilic acid, and then the reaction was carried out with α-naphthylamine (Griess-Ilosvay reagent), resulting in the formation of red derivatives (azo dyes) [19]. The concentration of nitrates was determined by the increase in the concentration of nitrites after reduction of nitrates to nitrites with sulfurous hydrazine. Aliquots of 0.2 ml of urine were used to determine the concentration of nitrates and nitrites.

Traditional methods of parametric and nonparametric statistics were used; nonparametric methods were used to analyze qualitative characteristics expressed mainly in percentages. The methods of parametric statistics were used to check the normality of the distribution of quantitative characteristics using the Kolmogorov-Smirnov criterion.

In case of normal distribution of the data, the main statistical characteristics were used: the mean (M) to determine the central tendency, the standard error of the mean (m) to determine the accuracy of the mean estimate, the confidence interval (CI) – to determine the 95% interval of the mean.

The hypothesis of equality of general means was tested by means of two-sample t-test.

For non-normal distributions, the median (Me) and interquartile range (Q) were used to determine the central tendency.

Relative values or values expressed as percentages were compared using the $\chi 2$ (chi-squared) test, and quantitative indicators with non-normal distributions in unrelated samples were compared using the Wilcoxon run-sum test.

Simple and multiple logistic regression analysis was used to prove the relationship between individual indicators, odds ratios (OR), predictive coefficients (β) and their confidence intervals were calculated. After identifying reliable risk factors, prognostic models were developed using multiple logistic analysis with further evaluation of the operational characteristics of the specified models and identification of the model with the largest C coefficient (area under the ROC curve) using the STATA 14.0 application package.

Statistical processing of the obtained results was performed using the EXCEL-2003® application package and STATA version 11 for Windows (StataCorp, Texas, USA).

According to the decision of the Bioethics Committee 217 dated 12.06.2023, the materials of the scientific work comply with the rules of humane treatment of patients in accordance with the requirements of the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the International Helsinki Recommendations, the Declaration of Human Rights, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, the laws of Ukraine, the regulations of the Ministry of Health of Ukraine and the requirements of the Code of Ethics of a Physician in Ukraine.

The work was carried out as part of the scientific and experimental work of the Department of Pediatrics #1 with Neonatology of the Poltava State Medical University "To develop clinical and laboratory criteria, methods of predicting and preventing metabolic disoders in young children (state registration number 0120U102856).

Results and their discussion. Babies born to mothers with MS were significantly more likely to be born by cesarean section (CS) than were babies born to mothers without MS – 44.1% versus 10.6%, p=0.0002. We found no significant differences between the groups in the number of neonatal conditions studied, particularly the consequences of acute respiratory distress syndrome, RF requiring the use of ALV, IVH, and food intolerance (Table 1). The most common conditions in the infants of the studied groups were the consequences of IUH and RF requiring ALV. In the majority of cases, intrauterine hypoxia of the fetus was the reason for CS.

Table 1

Neonatal consequences and indicators of nitric oxide metabolism in children of the examined groups

Indicators	Main group, n=34	Comparison group, n=66	p
RF, that required ALV, n (%)	17 (50.0)	23 (34.8)	0.143
Food intolerance, n (%)	4 (11.8)	6 (9.1)	0.317
IVH, n (%)	4 (11.8)	13 (19.7)	0.673
Consequences of intrauterine hypoxia (P 20.9), n (%)	15 (44.1)	35 (53.1)	0.398
Nitrates (nmol/l), Me (Q_1-Q_3)	3.95 (2.12-5.78)	4.86 (2.43-6.08)	0.587
Nitrites (nmol/l), Me (Q_1-Q_3)	1.22 (0.91-2.13)	1.52 (0.92-2.73)	0.418
Nitrosothiols (μmol/l), Me (Q_1-Q_3)	2.89 (2.61-4.70)	2.82 (2.61-5.7)	0.950
4aa/4ab genotype, n (%)	13 (38.2)	23 (34.8)	0.738

Note: RF – respiratory failure, ALV – artificial lung ventilation, IVH – intraventricular hemorrhage

The study of nitric oxide metabolism showed no significant differences in the levels of nitrites, nitrates, and nitrosothiols between the studied groups of children born to mothers with and without MS. Also, no differences were found in the distribution of children into groups depending on the 4aa/ab polymorphism of the eNOS gene. Therefore, the presence of maternal MS does not affect the nitrate metabolism of preterm infants immediately after birth.

According to numerous studies, the presence of maternal MS causes intrauterine hypoxia of the fetus [7], which is an indication for cesarean section, which in turn worsens the infants' adaptation to extrauterine life after birth. Therefore, we investigated the existence of a relationship between neonatal outcomes and indicators of nitric oxide metabolism levels (nitrates, nitrites, and nitrosothiols) in preterm infants.

We found the presence of reliable associations between the consequences of IUH and the levels of nitrates, nitrosothiols and the polymorphic genotype 4aa/ab of the eNOS gene (Table 2). As for other neonatal conditions, no reliable relationship was found between them and the levels of nitrates, nitrites and nitrosothiols. The presence of the 4aa/ab polymorphic genotype of the eNOS gene was reliably associated with the development of clinical manifestations of IUH in a premature infant, i.e. it reduced the probability of the infant having clinical consequences of intrauterine hypoxia, and was not associated with the development of other neonatal conditions. A reliable direct relationship between the development of IUH in preterm infants and the levels of nitrates and nitrosothiols was found according to a simple logistic regression analysis (Table 2).

Table 2

The relationship between the eNOS gene polymorphism and indicators of nitric oxide exchange with neonatal outcomes according to simple logistic regression analysis

	Nitrates in urine	Nitrites in urine	Nitrosothiols in urine	*4aa/4ab* genotype
RF	OR 1.06 95% CI 0.91-1.24 p=0.422	OR 1.13 95% CI 0.81-1.57 p=0.464	OR 1.03 95% CI 0.90-1.19 p=0.651	OR 0.93 95% CI 0.40-2.14 p=0.865
IVH	OR 0.96 95% CI 0.78-1.18 p=0.766	OR 0.76 095% CI 0.39-1.33 p=0.434	OR 1.03 95% CI 0.90-1.19 p=0.651	OR 1.2 95% CI 0.29-2.54 p=0.781
Consequences of IUH	OR 1.19 95% CI 1.01-1.40 p=0.042	OR 1.23 95% CI 0.87-1.72 p=0.236	OR 1.19 95% CI 0.99-1.42 p=0.050	OR 0.28 95% CI 0.12-0.67 p=0.004
Food intolerance	OR 1.2 95% CI 0.32-4.6 p=0.781	OR 0.85 95% CI 0.46-1.56 p=0.593	OR 0.9 95% CI 0.66-1.23 p=0.503	OR 0.85 95% CI 0.46-1.56 p=0.593

Note: RF – respiratory failure, IVH – intraventricular hemorrhage, IUH – intrauterine hypoxia

At the same time, we did not find any relationship between the *4aa/ab* genotype and indicators of nitric oxide metabolism, in particular nitrates (OR 1.08, p= 0.318), nitrites (OR 1.11, p=0.548) and nitrosothiols (OR 1.07, p=0.352).

Furthermore, the peculiarities of nitric oxide exchange in premature infants were analyzed according to the presence or absence of IUH. The median values of nitrates, nitrites and nitrosothiols in premature infants with IUH were significantly higher than those in infants without IUH. Since one of the most important functions of NO in the human body is the regulation of blood flow by influencing vascular tone and the state of the endothelium, we studied the peculiarities of hemodynamic indicators and renal function in this cohort of patients (Table 3). Analysis of systemic hemodynamics showed no significant differences in the baseline values of preterm infants with and without IUH, but we noted a <0.1 association with hourly diuresis on day 3, although this value remained within the normal range.

Table 3

Indicators of nitric oxide exchange and systemic hemodynamics among children depending on the presence or absence of intrauterine hypoxia consequences

Prognostic variables	Newborns with IUH, n=50	Newborns without IUH, n=50	OR 95% CI	p
Nitrates in urine (nmol/l) Me (Q_1-Q_3)	4.86 (3.95-4.08)	3.04 (1.8-6.08)	1.19 (1.00-1.4)	0.017
Nitrites in urine (nmol/l) Me (Q_1-Q_3)	1.82 (1.22-2.18)	0.22 (0.61-2.74)	1.22 (0.87-1.72)	0.031
Nitrosothiols in urine (μmol/l) Me (Q_1-Q_3)	3.92 (2.75-5.94)	2.75 (2.61-3.47)	1.19 (0.99-1.42)	0.020
Heart rate, 1st day after birth (per min.) M±m	148.08±1.91	150.78±1.65	0.98 (0.95-1.01)	0.287
Heart rate, 3rd day after birth (per min.) M±m	149.12±1.86	151.24±1.93	0.99 (0.95-1.02)	0.426
Mean blood pressure, 1st day after birth (mmHg) M±m	33.92±1.06	33.06±1.01	1.02 (0.96-1.07)	0.555
Mean blood pressure, 3d day after birth (mmHg) M±m	35.24±0.92	35.26±0.92	0.99 (0.94-1.06)	0.988
Urine output, 1st day after birth (ml/kg/h) M±m	2.07±0.25	2.3±0.2	0.92 (0.72-1.19)	0.535
Urine output, 3rd day after birth (ml/kg/h) M±m	3.03±0.16	3.5±0.18	0.72 (0.51-1.02)	0.067

In order to finally clarify the complex influence of nitrate metabolism indicators on the development of IUH and to predict the development of its consequences in premature infants, the following indicators are included in the regression prognostic model: the level of nitrates, nitrites in urine, the *4aa/4ab* genotype and hourly urine output on the third day of life. As the research results show, there is a direct and reliable relationship with nitrates and an inverse relationship with nitrites, the 4aa/4ab genotype and urine output (Table 4)

This predictive model has high operational characteristics – the area under the ROC curve is 0.8168.

Table 4

Odds ratio and prognostic coefficients of the prognostic model regarding the development of the consequences of intrauterine hypoxia

	OR (95% CI)	β (95% CI)	p
Nitrates (nmol/l)	4.75 (2.05-10.99)	1.56 (0.72-2.39)	0.000
Nitrites (nmol/l)	0.06 (0.01-0.32)	-2.79 (–4.43-(–1.14)	0.001
4aa/4ab genotype (yes)	0.11 (0.03-0.37)	-0.43 (–0.082-(–0.99)	0.000
Urine output (ml/kg/h)	0.65 (0.17-5.68)	-0.42 (–0.82-(—0.02)	0.037

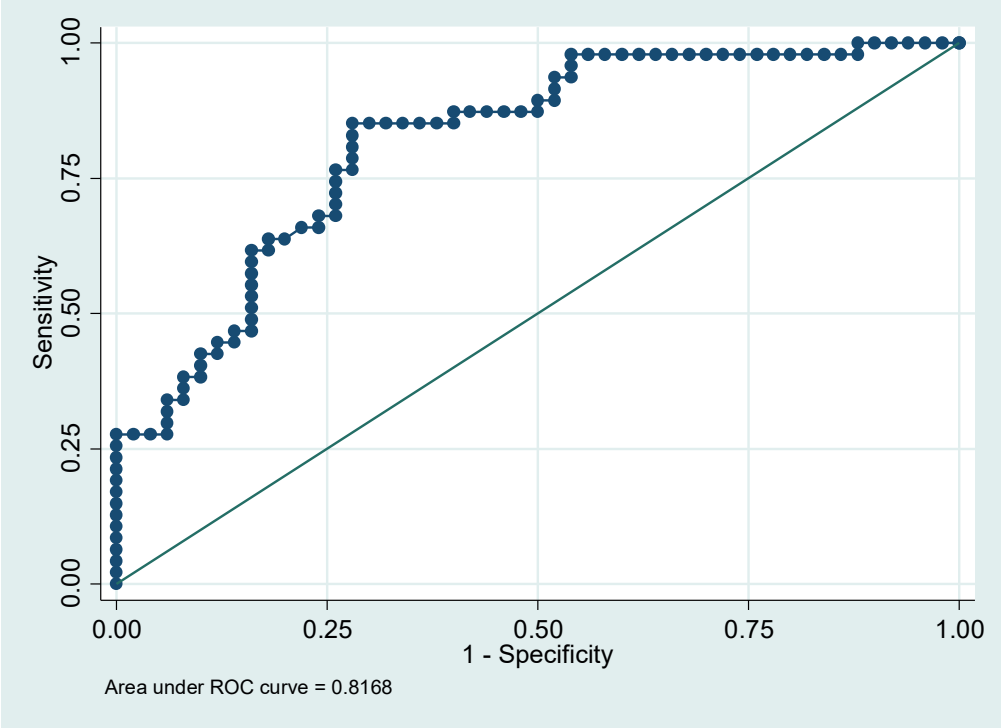


Fig. 1. ROC-curve for predicting the development of clinical manifestations of the intrauterine hypoxia consequences in premature infants

As a result of the research conducted, no association was found between maternal MS and indicators of nitrate metabolism in preterm infants. However, a recent meta-analysis showed the programming effect of maternal MS during pregnancy on the metabolic conditions of newborns [20], and a number of earlier cohort studies analyzed the risks of developmental disorders in children of mothers with MS [21, 22]. Some mechanisms of the influence of maternal MS on the development of relevant disorders in newborns are known, including disorders of NO synthesis, endothelial dysfunction and oxidative stress [23, 24]. In particular, the influence of very-low-density lipoproteins (VLDL) on NO bioavailability, redox homeostasis, and mitochondrial function has been experimentally demonstrated [25]. High serum glucose concentrations cause vascular endothelial dysfunction leading to decreased activation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and increased reactive oxygen species, which explains the decreased synthesis and bioavailability of NO and increased NO consumption [26]. And the work of Grasemann C demonstrated the influence of intrauterine exposure to maternal hyperglycemia and a high-fat diet on changes in the pulmonary metabolism of L-arginine/NO in the offspring [27]. Although we did not find significant differences in nitric oxide metabolism disorders in preterm infants depending on the presence of MS in their mothers, we believe that further studies of this plan in a larger cohort of patients are needed. In our study, the consequences of IUH were significantly associated with an increase in the concentration of nitrates in the urine, and a decrease in nitrites, and the absence of the *4aa/ab* genotype, which is associated with reduced NO excretion. There is an evidence that NO can have both protective and deleterious effects depending on factors such as NOS isoform and time after the exposure to hypoxia [28]. Immediately after hypoxic-ischemic brain injury, the release of NO from eNOS is

protective, mainly promoting vasodilation; therefore, NO is of particular importance for the autoregulation of cerebral vascular tone. However, NO produced by inducible nitric oxide synthase (iNOS) may have neurotoxic effects to which the immature brain is particularly sensitive. It should be noted that iNOS is more easily and intensively expressed in neonates after the hypoxic event, in addition, this category of patients has reduced reserves of the antioxidant system [29]. Probably, the increased level of nitrates in the urine of newborns, which significantly increases the chances of having the consequences of intrauterine hypoxia, is a confirmation of this fact.

An example of the application of our research can be not only the prediction of the development of IUH, which may be insignificant according to clinical manifestations, but also to find out the status of the child regarding the exchange of NO, since more and more works are appearing that prove the effectiveness of the use of NO modulators, such as inhaled nitric oxide (iNO) and sildenafil are clinically used for the treatment of pulmonary hypertension in premature infants [30, 31], with caveats regarding the lack of clear indications. There are concerns about side effects in small-for-gestational-age preterm infants and in mothers who receive nitric oxide donors during pregnancy, whose efficacy in prolonging pregnancy has been demonstrated in a recent meta-analysis [32].

Conclusions. Among the premature infants born to mothers with MS, such pathological conditions as the consequences of intrauterine hypoxia (44.1%) and RF requiring mechanical ventilation (50.0%) were the most common, although no significant differences in their prevalence were found. Significant associations were found between the outcomes of intrauterine hypoxia and levels of nitrates (OR 1.19; 95% CI 1.01-1.40; p=0.042), nitrosothiols (OR 1.19; 95% CI 0.99-1.42; p=0.050), and polymorphic genotype 4aa/ab of the eNOS gene (OR 0.28; 95% CI 0.12-0.67; p=0.004). Analysis of systemic hemodynamics showed no significant differences in the baseline values of preterm infants with and without IUH, but we noted a $p < 0.1$ association with urine output on day 3 after birth, although this value remained within the normal range. According to the results of the multiple logistic regression analysis, in preterm infants born to mothers with MS, an increase in the level of urinary nitrates and the absence of the eNOS 4aa/ab genotype increased the likelihood of having the consequences of intrauterine hypoxia.

Prospects for further research. Considering the complexity and the lack of a complete diagnostic algorithm for the possible effects of hypoxia on the central nervous system in premature infants, it is hypothetically possible, after conducting studies on a larger sample of patients, to consider the determination of urinary nitrates and nitrosothiols as a minimally invasive screening method. In addition, the effect on the expression of different isoforms of NOS may be an option for the development of neuroprotective therapy in neonates with the consequences of intrauterine hypoxia.

Sources of financing. Self-financing.

Conflict of interest. None.

References:

1. Kwok J, Speyer LG, Soursou G, Murray AL, Fanti KA, Auyeung B. Maternal metabolic syndrome in pregnancy and child development at age 5: exploring mediating mechanisms using cord blood markers. BMC Med [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 20];21(1):124. Available from: https://bmcmedicine.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12916-023-02835-5.pdf doi: 10.1186/s12916-023-02835-5

2. Manokhina I, Del Gobbo GF, Konwar C, Wilson SL, Robinson WP. Review: placental biomarkers for assessing fetal health. Hum Mol Genet. 2017;26(R2): R237-45. doi: 10.1093/hmg/ddx210

3. Grieger J, Grzeskowiak L, Smithers L, Bianco-Miotto T, Leemaqz S, Andraweera P, et al. Metabolic syndrome and time to pregnancy: a retrospective study of nulliparous women. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2019;126(7):852-62. doi: 10.1111/1471-0528.15647

4. Yang X, Jiang R, Yin X, Wang G. Pre-BMI and Lipid Profiles in Association with the Metabolic Syndrome in Pregnancy with Advanced Maternal Age. Contrast Media Mol Imaging [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 20];2022:4332006. Available from: https://www.hindawi.com/journals/cmmi/2022/4332006/ doi: 10.1155/2022/4332006

5. Walani SR. Global burden of preterm birth. Int J Gynaecol Obstet. 2020;150(1):31-3. doi: 10.1002/ijgo.13195

6. Martin A, Faes C, Debevec T, Rytz C, Millet G, Pialoux V. Preterm birth and oxidative stress: Effects of acute physical exercise and hypoxia physiological responses. Redox Biol. 2018;17:315-22. doi: 10.1016/j.redox.2018.04.022

7. Chatzi L, Plana E, Daraki V, Karakosta P, Alegkakis D, Tsatsanis C, et al. Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. Am J Epidemiol. 2009;170(7):829-36. doi: 10.1093/aje/kwp211

8. Gopagondanahalli KR, Li J, Fahey MC, Hunt RW, Jenkin G, Miller SL, et al. Preterm Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Front Pediatr [Internet]. 2016[cited 2023 Aug 20];4:114. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2016.00114/full doi: 10.3389/fped.2016.00114

9. He L, Tronstad KJ, Maheshwari A. Mitochondrial Dynamics during Development. Newborn. 2023;2(1):19-44. doi: 10.5005/jp-journals-11002-0053

10. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic ischemic encephalopathy: Pathophysiology and experimental treatments. Newborn Infant Nurs Rev. 2011;11(3):125-33. doi: 10.1053/j.nainr.2011.07.004

11. Thornton C, Jones A, Nair S, Aabdien A, Mallard C, Hagberg H. Mitochondrial dynamics, mitophagy and biogenesis in neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. FEBS Lett. 2018;592(5):812-30. doi: 10.1002/1873-3468.12943

12. Hosmann A, Milivojev N, Dumitrescu S, Reinprecht A, Weidinger A, Kozlov AV. Cerebral nitric oxide and mitochondrial function in patients suffering aneurysmal subarachnoid hemorrhage-a translational approach. Acta Neurochir (Wien). 2021;163(1):139-49. doi: 10.1007/s00701-020-04536-x

13. Krystofova J, Pathipati P, Russ J, Sheldon A, Ferriero D. The Arginase Pathway in Neonatal Brain Hypoxia-Ischemia. Dev Neurosci. 2018;40(5-6):437-50. doi: 10.1159/000496467

14. Honold J, Pusser NL, Nathan L, Chaudhuri G, Ignarro LJ, Sherman MP. Production and excretion of nitrate by human newborn infants: neonates are not little adults. Nitric Oxide. 2000;4(1):35-46. doi: 10.1006/niox.1999.0267

15. Farkouh CR, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA, Ischiropoulos H, Lorch SA. Urinary metabolites of oxidative stress and nitric oxide in preterm and term infants. Biol Neonate. 2006;90(4):233-42. doi: 10.1159/000093633

16. Katusic ZS, d'Uscio LV, He T. Emerging Roles of Endothelial Nitric Oxide in Preservation of Cognitive Health. Stroke. 2023;54(3):686-96. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041444

17. Thameem F, Puppala S, Arar NH, Stern MP, Blangero J, Duggirala R, et al. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and their association with type 2 diabetes-related traits in Mexican Americans. Diab Vasc Dis Res. 2008;5(2):109-13. doi: 10.3132/dvdr.2008.018

18. Gaston B, Reilly J, Drazen JM, Fackler J, Ramdev P, Arnelle D, et al. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(23): 10957-61. doi: 10.1073/pnas.90.23.10957

19. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. Ukr Biochem J. 2016;88(6):70-5. doi: 10.15407/ubj88.06.070

20. Irakoze L, Manirakiza A, Zhang Y, Liu J, Li J, Nkengurutse L, et al. Metabolic Syndrome in Offspring of Parents with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. Obes Facts. 2021;14(1):148-62. doi: 10.1159/000513370

21. Tain YL, Joles JA. Reprogramming: A Preventive Strategy in Hypertension Focusing on the Kidney. Int J Mol Sci [Internet]. 2015[cited 2023 Aug 20];17(1):23. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/17/1/23 doi: 10.3390/ijms17010023

22. Wang G, Chen Z, Bartell T, Wang X. Early Life Origins of Metabolic Syndrome: The Role of Environmental Toxicants. Curr Environ Health Rep. 2014;1(1):78-89. doi: 10.1007/s40572-013-0004-6

23. Lee WC, Wu KLH, Leu S, Tain YL. Translational insights on developmental origins of metabolic syndrome: Focus on fructose consumption. Biomed J. 2018;41(2):96-101. doi: 10.1016/j.bj.2018.02.006

24. Tain YL, Hsu CN. Developmental Programming of the Metabolic Syndrome: Can We Reprogram with Resveratrol? Int J Mol Sci [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 20];19(9):2584. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/19/9/2584 doi: 10.3390/ijms19092584

25. Martinez-Orgado J, Fernandez-Lopez D, Moro A, Lizasoain I. Nitric Oxide Synthase as a Target for the Prevention of Hypoxic-Ischemic Newborn Brain Damage. Current Enzyme Inhibition. 2006;2(3):2019-29. 10.2174/157340806777934784

26. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, Westbrook J, Pattinson KT. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment – from bench to bedside. Exp Neurol. 2015;263:235-43. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.10.017

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ENOS ТА ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ ОКСИДУ АЗОТУ НА НЕОНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

О. М. Ковальова, Ю. І. Чернявська, В. І. Похилько, О. Є. Акімов, А. В. Слюсарева

Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)

Резюме

Метаболічний синдром розглядається як кластер порушень, які безпосередньо сприяють розвитку серцево-судинних захворювань і характеризуються хронічним системним запаленням**.** Численні епідеміологічні дані свідчать про те, що несприятливе внутрішньоутробне середовище, спричинене особливостями нутритивного статусу або плацентарною недостатністю у жінки з метаболічним синдромом, може «програмувати» сприйнятливість плода до подальшого розвитку серцево-судинних та метаболічних захворювань, має вплив на когнітивний і поведінковий розвиток. Оксид азоту (NO) відіграє вирішальну роль у патогенезі компонентів метаболічного синдрому Діти, народжені передчасно, мають високу частоту пошкоджень мозку, що може призвести до моторних, когнітивних, поведінкових, соціальних, сенсорних розладів.

Мета і завдання дослідження. Вивчення впливу поліморфізму гену *eNOS* та показників обміну оксиду азоту на неонатальні наслідки у передчасно народжених дітей від матерів з метаболічним синдромом.

Матеріал та методи дослідження. Було проведене дослідження, до якого увійшли 100 передчасно народжених дітей. Для досягнення мети було сформовано дві групи: основну (n=34), в яку увійшли передчасно народжені діти (вага при народженні 2145,29±148,19 г та гестаційним віком 33,18±0,55 тижнів) від матерів з метаболічним синдромом, та групу порівняння (n=66), в яку увійшли передчасно народжені діти (вага при народженні 2295,99±101,45 та ГВ 34,03±0,45 тижн) від матерів без метаболічного синдрому. Дітям було проведене генетичне дослідження – визначення поліморфізму гену *eNOS*, а також рівня нітритів, нітратів та нітрозотіолів сечі.

Рішенням комісії з біоетики № 217 від 12.06.2023 підтверджено, що матеріали наукової роботи відповідають Правилам гуманного поводження з пацієнтами

Використовували традиційні методи параметричної та непараметричної статистики. Для аналізу якісних ознак, що виражалися в основному у відсотках, були застосовані непараметричні методи. За допомогою методів параметричної статистики здійснювались перевірка нормальності розподілу кількісних ознак з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакета прикладних програм EXCEL-2003® і STATA версії 11 для Windows (StataCorp, Техас, США).

Робота виконана у межах НДР кафедри педіатрії № 1 та неонатології Полтавського державного медичного університету «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку» (державний реєстраційний номер 0120U102856).

Результати дослідження. Найпоширенішими захворюваннями серед немовлят обстежених груп виявились наслідки внутрішньоутробної гіпоксії **(44,1%)** та дихальна недостатність, що потребувала штучної вентиляції легень (50,0%), хоча достовірних відмінностей у поширеності цих станів знайдено не було. Ми ідентифікували наявність достовірних асоціацій між наслідками внутрішньоутробної гіпоксії та рівнем нітратів (ВШ 1,19; 95% ДІ 1,01-1,40; p=0,042), нітрозотіолів (ВШ 1,19; 95% ДІ 0,99-1,42; p=0,050) та поліморфним генотипом 4aa/ab гену *eNOS* (ВШ 0,28; 95% ДІ 0,12-0,67; p=0,004). Аналіз системної

гемодинаміки виявив відсутність достовірних відмінностей у базових показниках передчасно народжених немовлят з наслідками внтурішньоутробної гіпоксії та без неї, але ми звернули увагу на наявність зв'язку з погодинним діурезом на третю добу.

Для остаточного з'ясування комплексного впливу показників нітратного обміну на розвиток внутрішньоутробної гіпоксії та прогнозування розвитку наслідків даного стану у передчасно народжених дітей в регресійну прогностичну модель включено такі показники: рівень нітратів, нітритів, генотип *4aa/4ab* та погодинний діурез на третю доби життя. Як свідчать результати досліджень, існує прямий достовірний зв'язок з нітратами та зворотній з нітритами, генотипом *4aa/4ab* та погодинним діурезом. Дана прогностична модель має високі операційні характеристики – площа під ROC кривою становить 0,8168.

Деякі механізми впливу метаболічного синдрому у матерів на розвиток відповідних порушень у новонароджених відомі, і серед них порушення синтезу оксиду азоту, ендотеліальна дисфункція, окислювальний стрес. У нашому дослідженні наслідки внутрішньоутробної гіпоксії достовірно асоціювались зі збільшенням концентрації нітратів у сечі, та зменшенням нітритів, і відсутністю генотипу *4aa/ab*, який пов'язаний зі зменшеним виділенням оксиду азоту. Є свідчення про те, що оксид азоту може мати як захисну, так і шкідливу дію залежно від таких факторів, як ізоформа синтази оксиду азоту і час впливу гіпоксії.

Висновки. У передчасно народжених дітей від матерів з метаболічним синдромом підвищення рівня нітратів сечі та відсутність генотипу *eNOS 4aa/ab* збільшує шанси мати наслідки внутрішньоутробної гіпоксії.

Ключові слова: передчасно народжені діти; матері з метаболічним синдромом; ген eNOS; метаболізм оксиду азоту; системна гемодинаміка; захворюваність.

Contact Information:
Olena Kovaleva – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).
e-mail: slcogor@yandex.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-2458-6865
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/H-6559-2017

Yuliia Cherniavska – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).
e-mail: ycherniavska32@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-4522-7538
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/IAP-0661-2023
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700

Valerii Pokhylko – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-1848-0490
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/HGU-3751-2022
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=16245511700

Oleh Akimov – PhD, Docent, Associate Professor of the Department of Pathophysiology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).
e-mail: riseofrevan5@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-49583695
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=5719260859

Anastasiia Sliusareva – Postgraduate student of Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology of Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).
e-mail: sliusarieva.nastka@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-8050-7914

Контактна інформація:
Ковальова Олена Михайлівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: slcogor@yandex.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-2458-6865
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/H-6559-2017

Чернявська Юлія Ігорівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: ycherniavska32@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-4522-7538
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/IAP-0661-2023
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700

Похилько Валерій Іванович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-1848-0490
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/HGU-3751-2022
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=16245511700

Акімов Олег Євгенович – кандидат медичних наук, доцент, доцент ЗВО кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: riseofrevan5@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-49583695
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=5719260859

Слюсарева Анастасія Володимирівна – аспірант кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: sliusarieva.nastka@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-8050-7914

Received for editorial office on 13/05/2023
Signed for printing on 15/08/2023

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

UDC: 616.248-053.2-078-092:612.017
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.7

LEVELS OF IL-4 AND γ-INTERFERON IN CHILDREN'S BLOOD SERUM AS PREDICTORS OF ASTHMA FORMATION

N. I. Makieieva, V. V. Andrushchenko, V. M. Malakhova, V. M. Tsymbal, N. P. Alieksieieva

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary

Introduction. *The prevalence of asthma continues to increase every year. Asthma is the leading chronic disease. Inflammation, both acute and chronic, is closely related to the action of cytokines (pro- and anti-inflammatory). T-helper 2 lymphocytes release IL-4, which triggers the production of immunoglobulin E (IgE) antibodies, which set the stage for allergy and activate inflammatory cells. The regulators of this process are T helper-1 lymphocytes, which produce cytokines (IFN-gamma) that suppress Th-2 activity. Disturbances in the ratio of Th-1/Th-2 lymphocyte clones are a subject of debate in the early detection of asthma and the prediction of the development of this disease.*

The aim *of the study was to evaluate the levels of IL-4 and γ-interferon in the blood serum of children with transient wheeze and asthma..*

Material and methods. *121 children were included in the study. The patients were divided into groups: group 1 – children with transient wheezing (TW) (n = 81), group 2 – children with doctor-diagnosed asthma (DDA) (n = 15), group 3 – healthy children (n = 25).*

IL-4 and γ-interferon in blood serum were analyzed by ELISA using commercial kits (human IL-4 and human γ-interferon "Vector Best-Ukraine"). Data were analyzed using Statsoft Statistica version 8 (Tulsa, OK) and the MedCalc version 17.2 statistical program.

The planned clinical trials were conducted after obtaining the approval of the local ethics committee (date: February 1, 2015; number: 2015/01) and were conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, as amended in October 2013.

This article was conducted within the framework of the Department of Pediatrics No. 2 of Kharkiv National Medical University «Medical and biological aspects of adaptation of children with somatic pathology to modern conditions. Prediction of asthma control in children taking into account inflammatory markers and the state of the airway barrier of the lungs» (state registration number 0120U102471).

Results. *It was found that in children of the first and second groups, in the midst of clinical manifestations of wheezing, IL-4 levels significantly increased and serum γ-interferon levels decreased. The highest levels of IL-4 and the lowest levels of serum γ-interferon were found in patients with DDA.*

Serum levels of IL-4 above 15.33 pg/mL and γ-interferon below 98.62 pg/mL in children with wheezing episodes may be considered as a possible indicator of asthma development.

Conclusions. *Serum IL-4 and γ-interferon are involved in the regulation of allergic inflammatory processes in the body. A statistically significant increase in IL-4 levels and a decrease in γ-interferon levels in the blood serum of patients with asthma is likely to indicate the development of a chronic form of inflammation.*

Key words: *Asthma; Transient wheezing; IL-4; γ-interferon; Children.*

Introduction

The prevalence of asthma has increased in recent years. This nosologic form is one of the most common chronic diseases [1] and has many different phenotypes and triggers for its development and progression [2, 3]. The heterogeneity of asthma is manifested by different degrees of bronchial obstruction, a wide variety of clinical symptoms, different frequencies of exacerbations and individual responses to basic therapy [2-4]. First of all, asthma is an inflammatory process in the bronchial wall, which is a chronic inflammation of the bronchi that persists even in the asymptomatic period [5,6]. According to the type of inflammatory process, there are four main mechanisms, such as eosinophilic, neutrophilic, mixed granulocytic and pauci-granulocytic [7-9].

The onset of asthma usually occurs in childhood. According to current research, the onset of this disease begins before the age of three in almost 50% of patients [10,11].

The manifestations of asthma debut in children are repeated episodes of bronchial obstruction. Diagnosing the onset of asthma in children under 6 years of age has a number of limitations related to the difficulty of identifying the wheeze phenotype at this age [12]. Repeated episodes of bronchial obstruction have a variety of etiologic factors and are manifestations of many nosologic forms [13]. They are observed in the presence of foreign bodies in the bronchopulmonary system, in diseases of the gastroesophageal zone, can be manifestations of congenital heart and great vessels, congenital diseases affecting metabolic processes, etc. To date, no reliable biomarkers have been identified to distinguish non-asthmatic wheezing from asthma, especially in young children. Various asthma prediction models are practical management tools for use in clinics for children under 5 years of age with recurrent wheezing, but their sensitivity and specificity are limited, especially in cases where wheezing episodes are infrequent [14].

The study of external respiratory function, which is one of the main studies to confirm the diagnosis, has certain difficulties in children of this age group [1].

New research raises new questions for the scientific community. The search for asthma biomarkers is a priority for scientists. Not only timely diagnosis and correct therapy, but also the quality of the patient's future life depends on their information content [15].

The discovery of a biological marker that could predict the development of asthma would be of great clinical importance. To date, researchers have used a sufficient number of biomarkers of asthma and chronic allergic inflammation, namely: fractional concentration of exhaled nitric oxide (FeNO) [16], blood eosinophils, sIgE, periostin, von Willebrand factor [17] and others, but none of them has been recognized as ideal [18, 19].

To date, there is no reliable biological marker for the diagnosis of asthma in preschool children.

Therefore, the expansion of diagnostic criteria for the early detection of asthma and prediction of its development remains relevant at the present stage.

It is known that the most common mechanism for the development of chronic inflammation in children is the development of eosinophilic asthma [20, 21]. The central cytokine responsible for allergic inflammation is IL-4 [22]. It is considered to be one of the most important anti-inflammatory cytokines that regulates B-cell differentiation, promotes IgE secretion, eosinophil accumulation in the peripheral blood, and directs the differentiation of T lymphocytes into type 2 helper T cells (Th2 helpers) [23, 24]. On the other hand, the immune response link in the differentiation of lymphocytes into type 1 T helper cells (Th1 helper cells) undergoes reverse changes. We can judge this indirectly by the level of γ-interferon. One of the functions of γ-interferon is to stimulate the immune response to fight viral infections. γ-Interferon is almost the only representative of type II interferons specific for type I activation of immune system cells [25]. Although B lymphocytes are responsible for the humoral response of the immune system, there are studies confirming the production of γ-interferon by B lymphocytes in response to bacterial infections, promoting macrophage activation [26]. Recent studies have provided conflicting information regarding γ-interferon levels in asthma [27, 28]. In our study, we performed a diagnostic and prognostic assessment of serum levels of IL-4 and γ-interferon in children with transient wheezing (TW) and doctor-diagnosed asthma (DDA) and evaluated the relationship between these parameters.

Material and methods

Study design. This was a longitudinal cohort study from 2016 to 2020, including children with recurrent wheezing who were treated and evaluated in a pediatric clinic.

Inclusion criteria: informed consent signed by the patient's parents; patient's age from 1.5 to 6 years; current wheeze episode during the stay is the third or more.

Exclusion criteria: congenital and chronic cardiopulmonary or neurological diseases; hereditary diseases leading to changes in the functioning of the respiratory tract, including cystic fibrosis; proven immunodeficiency; confirmed or suspected acute or chronic bacterial respiratory tract infection; suspected or confirmed gastroesophageal diseases; previous treatment with anti-leukotriene drugs or systemic corticosteroids, patients who received intravenous therapy less than 48 hours before the study.

The first phase of the study included 100 patients between the ages of 1.5 and 6 years. Patients met the inclusion criteria and had no exclusion criteria. Patients received specific treatment according to the GINA 2019 global guidelines. All patients underwent clinical history, physical examination, and laboratory evaluation. Serum levels of IL-4 and γ-interferon were also tested. The control group consisted of 25 healthy children (of similar age and sex) with no signs of chronic diseases and no signs of acute illnesses in the previous three months, who had come to the hospital for routine check-ups or vaccinations. The parents of all patients and children in the control group were informed about the objectives of the study, and written informed consent was obtained from both parents before enrollment.

In the second phase of the study, patients were contacted repeatedly for examination when they reached the age of 6 years. 4 patients were lost to follow-up (one changed his telephone number, two moved to another country, and the parents of one child refused to continue participation in the study) Thus, 96 children (96%) were included in the second phase of the study. (Fig. 1).

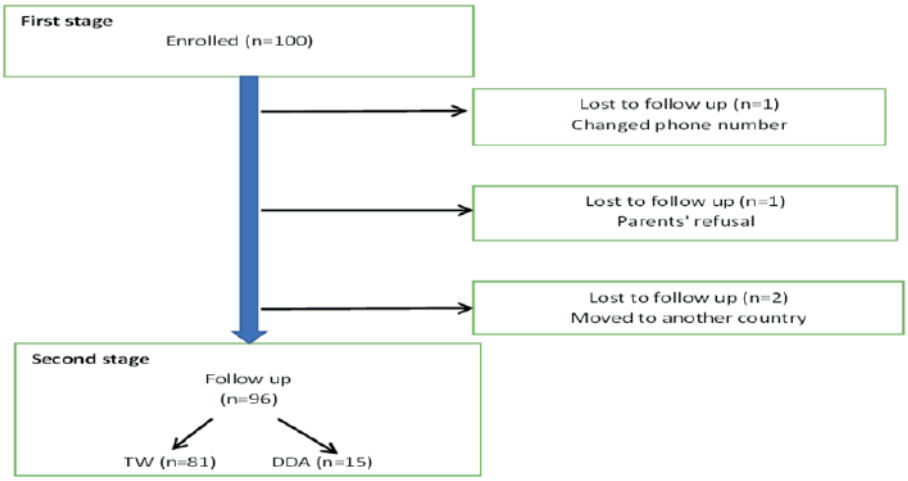


Fig. 1. Flow diagram illustrating the study design and procedures of the IL-4 and γ-interferon levels in the blood serum of children. TW – transient wheezing, DDA – doctor-diagnosed asthma.

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

The inclusion and exclusion criteria were reviewed. Informed consent was re-signed for continued participation in the study. After re-evaluation of the criteria, 96 patients were included in the study. Medical history was reassessed based on the GINA 2019 guidelines and included symptoms (cough and wheeze) for more than 10 days during an upper respiratory tract infection, more than 3 episodes of wheeze per year, coughing between episodes, and the presence of atopic dermatitis or food allergies or a family history of asthma. Patients diagnosed with asthma during this period and children diagnosed with asthma at a follow-up visit were identified.

The diagnosis of asthma was made by a pediatric respiratory specialist (pulmonologist or allergist) according to GINA guidelines. In children younger than 5 years, the diagnosis of asthma was based on recurrent wheeze, history of allergic disease, allergen sensitization, history of asthma in first-degree relatives, response to bronchodilators, and clinical improvement within 3 months of ICS use; in children older than 5 years, the diagnosis of asthma was based on typical respiratory symptoms and pulmonary function test results.

After the diagnosis was confirmed, the children were divided into 2 groups. The first group included 81 patients with transient wheeze (TW), whose wheeze symptom stopped during the follow-up, and the second group included 15 children with doctor-diagnosed asthma (DDA).

Investigation of blood serum levels of IL-4 and γ-interferon. The levels of IL-4 and γ-interferon in the blood serum of patients and controls were determined at the first stage of clinical work.

Serum levels of IL-4 and gamma interferon in patients were determined during the first 2 days of clinical manifestations of bronchial obstruction, before the start of therapy. Blood samples were taken in the morning, before meals, using standard venipuncture technique or from a venous catheter, if available. Blood samples were collected by a trained pediatric phlebotomist nurse. Blood was collected in special tubes containing a coagulation activator and gel. After collection, samples were centrifuged at 1300 rpm for 10 minutes. Frozen samples were stored at –300C until the study. 6 months after the initial sample collection, the serum in the tubes was simultaneously thawed and tested for IL-4 and γ-interferon.

IL-4 in serum was analyzed by ELISA using commercially available kits (Human IL-4, Vector Best-Ukraine, catalog number: A-8754), and γ-interferon in serum was analyzed by ELISA using commercially available kits (Human γ-interferon, Vector Best-Ukraine, catalog number: A-8752).

Statistical analysis. All statistical analyses were performed using StatSoft STATISTICA version 8 (Tulsa, Oklahoma) and MedCalc version 17.2 statistical software. The Shapiro-Wilk test was used, and the histogram and q-q plot were examined to assess normality. The median (Me) and interquartile range (Lq - lower quartile; Uq – upper quartile) were determined, taking into account that the sample distribution differed from normal. The non-parametric Mann-Whitney U test (MW) was used to compare two samples, and $\chi 2$, Fisher's exact test, was used to calculate two relative indices. The difference in parameters compared at two points was considered statistically significant at $p<0.05$. When comparing indicators characterized by a comparison of more than 2 points, the H criterion of Kruskal-Wallis (KW) analysis of variance was used, and differences were considered significant with the Bonferroni correction. Correlations between parameters were determined using Spearman's rank correlation analysis (r); $p < 0.05$ was considered a statistically significant difference. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted for the variables to determine optimal cutoff values for endpoint prediction. Statistical «thresholds» were calculated by minimizing the distance between the point with specificity=1 and sensitivity=1 and the various points on the ROC curve. For ROC analysis, an area under the curve (AUC) of 1.0 indicates perfect discrimination, while an area of 0.5 indicates that the test discriminates no better than chance. The cut-off point of each variable and the sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (+LR), and negative likelihood ratio (–LR) of that cut-off point were determined using the AUC. To determine the most reliable screening tool among these four variables, a pairwise comparison of these variables was performed by determining the differences in area under the curve using the Hanley and McNeil method.

The planned clinical trials have been approved by the local ethics committee (date: February 1, 2015; number: 2015/01) and will be conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki as amended in October 2013.

Results of study

Of the 96 patients with recurrent wheezing studied, 84.38% were children with TW who were free of wheezing symptoms at follow-up and 15.62% were children with DDA. When the groups were compared by age and sex, no significant difference was found in the need for oxygen therapy during wheezing. The relative number of patients with elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) at the peak of clinical symptoms did not differ between groups. History of atopic dermatitis and food allergy in childhood, allergic diseases and asthma in relatives, and onset of wheezing in the first year of life were significantly more frequent in patients with DDA. Elevated eosinophil counts and high Ig E levels in laboratory data were more frequent in patients with asthma (Table 1).

Serum levels of IL-4 and γ-interferon. Statistical processing using the Kruskal-Wallis test revealed that the H-criterion for such parameters as IL-4 levels ($H=55.4226$; $p<0.001$) and γ-interferon ($H=69.9710$; $p<0.001$) was significantly high, i.e. the statistical characteristics of the relevant indicators of different groups differ significantly, and the levels of these indicators depend on the patient's belonging to one group or another. It was found that serum IL-4 levels were elevated in children of both groups compared with the control group, and the highest levels were observed in children with DDA. At the same time, γ-interferon levels decreased in children of both groups, and the lowest levels were observed in patients with DDA (Table 2).

Table 1

The main group clinical and laboratory data

Sign	TW	DDA	p
Sex, M/F	48/33	10/5	p>0.05
Age, years at recruitment Me (Lq; Uq)	2.58 (1.55; 4.10)	2.00 (1.50; 3.11)	p>0.05
Age, years at follow-up Me (Lq; Uq)	7.09 (6.00; 9.90)	6.50 (6.00; 7.80)	p>0.05
Presence of atopic dermatitis and food allergy in children	45.7% (37/81)	86.7% (13/15)	p=0.0018
Positive family allergic history and asthma in relatives	6.2% (5/81)	73.3% (11/15)	p<0.001
Onset of wheezing of the first year of life	48.1% (39/81)	80.0% (12/15)	p=0.0267
Oxygen therapy during wheezing	9.9% (8/81)	13.3% (2/15)	p=0.3641
High eosinophil blood parameters, cells, μl	8.7% (7/81)	60.0% (9/15)	p<0.001
Ig E increase, IU/ml (more than 50 IU/ml)	25.9% (21/81)	86.7% (13/15)	p<0.001
ESR increase, mm/hour (more than 15 mm/ hour)	32.1% (26/81)	33.3% (5/15)	p=0.4697
CRP, mg/l (more than 6 mg/l)	19.7% (16/81)	13.3% (2/15)	p=0.2632

Table 2

Levels of IL-4 and γ-interferon in the blood serum of children with recurrent wheezing during the peak of clinical manifestations, Me (Lq; Uq)

Parameter	Children(n=121)			Probability of difference and significance level
	TW (n=81)	DDA (n=15)	Control (n=25)	
IL-4, pg/ml	7.56 (4.35; 10.02)	32.14 (19.34; 36.19)	3.71 (3.10; 4.00)	$p_{TW-A} = 0.0001$ $p_{TW-control} = 0.0010$ $p_{A-control} < 0.001$
γ -interferon, pg/ml	113.97 (106.48; 120.09)	81.42 (78.26; 89.63)	130.24 (120.79; 130.81)	$p_{TW-A} < 0.001$ $p_{TW-control} = 0.0023$ $p_{A-control} < 0.001$

Correlation between IL-4 and γ-interferon parameters. The correlation between IL-4 and γ-interferon levels in all children with recurrent wheezing (n=96) was r= –0.68, p<0.001. The correlation between the parameters in children with asthma (n=15) was statistically significant – r= –0.58, p<0.001. Calculation of the correlation in children with transient wheezing (n=81) did not show a statistical relationship – r= –0.01, p >0.005.

Statistical processing was performed to determine the prognostic significance of serum levels of IL-4 and γ-interferon. The relationship between the levels of the indicators in early episodes of wheezing and the development of asthma was revealed. The «cut-off» points of these levels were determined with reliable indicators of sensitivity and specificity of the method (Table 3).

Table 3

Prognostic criteria for IL-4 and γ -interferon

Parameter	AUC	«cut-off» point	Se, %	95% CI	Sp, %	95% CI	+LR	-LR
IL-4, pg/ml	0.932	> 15.33	93.33	68.1-99,8	78.79	61.1-91,0	4.40	0.085
γ -interferon, pg/ml	0.954	≤ 98.62	100.00	78.2-100.0	77.78	60.8-89.9	4.50	0.00

Discussion. In the present study, serum IL-4 levels were elevated in all patients with recurrent wheeze, with the highest levels in children who had developed asthma. This was considered a manifestation of allergic inflammation, since IL-4 stimulates an increase in IgE production and promotes the accumulation of eosinophils in the peripheral blood and tissues [23, 24]. This is supported by existing studies demonstrating the presence of allergic inflammation in patients with atopic dermatitis [29] and allergic rhinitis [30] in children and asthma in adults [31]. Our study included preschool children with a history of recurrent wheezing who were diagnosed with physician-diagnosed asthma or transient wheezing by 6 years of age. Serum IL-4 levels were elevated in patients with transient wheezing compared to the control group and significantly elevated in children with asthma. Therefore, based on scientific studies, it can be assumed that increased levels of IL-4 in the blood serum of such patients not only indicate the allergic nature of the inflammation, but are also a manifestation of chronic allergic inflammation, in our case – bronchi.

We found that γ-interferon levels were reduced in children with recurrent wheezing. The lowest levels were

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

found in children with asthma. γ-Interferon is known to be produced by class 1 T helper cells. It is also one of a number of proteins that lead to a variety of cellular reactions that stimulate antiviral activity, and is the only representative of type II interferons with specific, pronounced antiviral activity [25,32]. In addition, γ-interferon has the ability to inhibit the secretory activity of class 2 T-helper cells. Given this, a decrease in serum γ-interferon levels is likely to be associated with an increase in class 2 T helper cell activity, which can be indirectly considered as a manifestation of allergic inflammation. There are scientific studies that show a decrease in γ-interferon levels in children who are frequently ill [33]. A decrease in γ-interferon levels has been shown to correspond to an eosinophilic type of inflammation in adult mice with asthma [34]. We found reduced levels of γ-interferon in patients with wheezing not associated with viral triggers. We interpreted the decrease in γ-interferon levels in children under 6 years of age with recurrent wheezing as a possible manifestation of chronic allergic inflammation.

We found an inverse relationship between the levels of IL-4 and γ-interferon, which is logical given the relevance of these indicators for different types of immune response. At the same time, statistically significant relationships were found in patients with physician-diagnosed asthma. Similar relationships have been demonstrated in recent scientific studies of chronic inflammation in asthma in mice [27, 34]. The present study confirms a significant feedback in children with chronic allergic inflammation.

The ROC analysis allowed us to determine the cutoff values of IL-4 and gamma-interferon in blood serum that had prognostic significance for the development of asthma. It was found that the criterion of IL-4 >15.33 pg/mL and Y-interferon ≤ 98.62 pg/mL had prognostic significance for the development of asthma in children with recurrent wheezing.

This study has several limitations. First, about 46% of the children had comorbidities such as atopic dermatitis or food allergy, which may have influenced the increase in serum IL-4 levels. Thus, the levels of this cytokine that we obtained in children with asthma may have been higher due to concomitant allergic diseases [22]. Another limitation of the study is that asthma is a heterogeneous disease with many phenotypes. There are types that have a neutrophilic and paucibranch phenotype in the mechanism of development. The most common is the eosinophilic type of inflammation, which is associated with eosinophilic cell infiltration and thickening of the basement membrane zone. The study conducted and the cytokines selected reflect this type of inflammation. That is, this study took into account the eosinophilic phenotype.

Conclusions

1. Serum IL-4 levels were significantly increased in children at the peak of wheezing. The highest serum IL-4 levels were found in children with asthma.

2. The level of Ɣ-interferon in blood serum was statistically significantly reduced in children with recurrent wheezing. The lowest levels were found in children with asthma. Low levels of γ-interferon indirectly indicate the presence of allergic inflammation.

3. IL-4 and γ-interferon, as well as their interaction in asthma, are involved in the regulation of allergic inflammatory processes in the body and have an impact on the formation of chronic airway inflammation.

4. Levels of IL-4 higher than 15.33 pg/mL and γ-interferon lower than 98.62 pg/mL in the blood serum of children with wheezing episodes can be considered as a possible indicator for predicting the development of asthma.

Prospects for further research: determination of criteria for early diagnosis of asthma in children with recurrent wheezing**.**

Connection of the publication with planned research works

This article was written within the framework of the Department of Pediatrics No. 2 of Kharkiv National Medical University «Medical and Biological Aspects of Adaptation of Children with Somatic Pathology to Modern Conditions. Prediction of asthma control in children taking into account inflammatory markers and the state of the airway barrier of the lungs» (state registration number 0120U102471).

Conflict of interest. All listed authors have contributed sufficiently to the project to be included as authors, and all those qualified to be authors are listed in the author byline. To the best of our knowledge, there are no conflicts of interest, financial or otherwise. We have included acknowledgements, conflicts of interest, and funding sources after the discussion.

Funding. We are grateful to Kharkiv National Medical University for funding and the opportunity to conduct the study.

References:

1. Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (2022 Report) [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 14]. Available from: https://ginasthma.org/gina-reports/

2. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. Chest. 2020;157(3):516-28. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009

3. Khalaf K, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, De Luca F, Giorgis V, et al. Asthma from immune pathogenesis to precision medicine. Semin Immunol [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 14]; 46:101294. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044532319300016?via%3Dihub doi: 10.1016/j.smim.2019.101294

4. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. Semin Immunol [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 14];46:101301. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044532319300399?via%3Dihub doi: 10.1016/j.smim.2019.101301

5. Jiang Y, An R, Cheng L, Yue Q, Zhang H, Zhang Y, et al. Classification of non-acute bronchial asthma according to allergy and eosinophil characteristics: a retrospective study. Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 14];17(1):45. Available from: https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-021-00546-1 doi: 10.1186/s13223-021-00546-1

6. Guo J, Zhu W, Wang H, Holt PG, Zhang G, Liu C. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study. Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 14];15:38. Available from: https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-019-0351-4 doi: 10.1186/s13223-019-0351-4

7. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet. 2018;391(10122):783-800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1

8. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Engl J Med. 2017;377(10):965-76. doi: 10.1056/NEJMra1608969

9. Al-Moamary MS, Alhaider SA, Alangari AA, Idrees MM, Zeitouni MO, Al Ghobain MO, et al. The Saudi Initiative for Asthma – 2021 Update: Guidelines for the diagnosis and management of asthma in adults and children. Ann Thorac Med. 2021;16(1):4-56. doi: 10.4103/atm.ATM_697_20

10. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(2):429-40. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008

11. Bao Y, Chen Z, Liu E, Xiang L, Zhao D, Hong J. Risk factors in preschool children for predicting asthma during the preschool age and the early school age: a systematic review and meta-analysis. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. 2017[cited 2023 Aug 14];17(12):85. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-017-0753-7 doi: 10.1007/s11882-017-0753-7

12. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O'Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. Eur Respir J [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 14];54(2):1900598. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/erj/54/2/1900598.full.pdf doi: 10.1183/13993003.00598-2019

13. Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. Genes (Basel) [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 14];12(6):801. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4425/12/6/801 doi: 10.3390/genes12060801

14. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. Front Pediatr [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 14];7:320. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00320/full doi: 10.3389/fped.2019.00320

15. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo NL. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;129(2):169-80. doi: 10.1016/j.anai.2022.02.021

16. Makieieva N, Malakhova V, Vasylchenko Y, Tsymbal V. Are level of IL-13 and IL-4 predictive for formation of chronic inflammation in children with asthma? Adv Respir Med. 2020; 88: 320-6. doi: 10.5603/ARM.a2020.0108

17. Makieieva N, Malakhova V, Vasylchenko Y, Biriukova M. Is Willebrand Factor Indicative of Chronic Inflammation in Children with Asthma? Turk Thorac J. 2020;21(6):362-6. doi:10.5152/TurkThoracJ.2019.19051

18. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. Paediatr Respir Rev. 2020;36:118-27. doi: 10.1016/j.prrv.2019.08.002

19. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. Allergy. 2019;74(10):1835-51. doi: 10.1111/all.13806

20. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. Nat Rev Immunol. 2015;15(1):57-65. doi: 10.1038/nri3786

21. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, et al. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2018;31(2):44-55. doi: 10.1089/ped.2018.0886

22. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(8):835-52. doi: 10.1080/1744666X.2021.1940962

23. Pavord ID, Afzalnia S, Menzies-Gow A, Heaney LG. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. Clin Exp Allergy. 2017;47(2):148-60. doi: 10.1111/cea.12881

24. Syabbalo N. Biomarkers for Diagnosis and Management of Eosinophilic Asthma. Ann Clin Med Res [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 14];1(1):1003. Available from: https://www.remedypublications.com/open-access/biomarkers-for-diagnosis-and-management-of-eosinophilic-asthma-5986.pdf

25. Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon γ and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 14];11(3): a028480. Available from: https://cshperspectives.cshlp.org/content/11/3/a028480.long doi: 10.1101/cshperspect.a028480

26. Muntaka S, Almuhanna Y, Jackson D, Singh S, Afryie-Asante A, Cámara M, et al. Gamma Interferon and Interleukin-17A Differentially Influence the Response of Human Macrophages and Neutrophils to Pseudomonas aeruginosa Infection. Infect Immun. 2019;87(2): e00814-18. doi: 10.1128/IAI.00814-18

27. Huang M, Mehrabi Nasab E, Athari SS. Immunoregulatory effect of mesenchymal stem cell via mitochondria signaling pathways in allergic asthma. Saudi J Biol Sci. 2021;28(12):6957-62. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.071

28. Xu C, Song Y, Wang Z, Jiang J, Piao Y, Li L, et al. Pterostilbene suppresses oxidative stress and allergic airway inflammation through AMPK/Sirt1 and Nrf2/HO-1 pathways. Immun Inflamm Dis. 2021;9(4):1406-17. doi: 10.1002/iid3.490

29. Peters N, Peters AT. Atopic dermatitis. Allergy Asthma Proc. 2019;40(6):433-6. doi: 10.2500/aap.2019.40.4265

30. Nur Husna SM, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma. PeerJ [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 14];10: e13444. Available from: https://peerj.com/articles/13444/ doi: 10.7717/peerj.13444

31. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. Cell. 2021;184(6):1469-85. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.016

32. Kang S, Brown HM, Hwang S. Direct Antiviral Mechanisms of Interferon-Gamma. Immune Netw [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 14];18(5): e33. Available from: https://immunenetwork.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2018.18.e33 doi: 10.4110/in.2018.18.e33

33. Bol'bot YuK, Taran OM. Osoblyvosti funktsionuvannia systemy interferonu u ditei rann'oho viku [Features of the functioning of the interferon system in young children]. Medychni perspektyvy. 2007; XII(4):72-78 (in Ukrainian)

34. Muralidharan A, Uddin MB, Bauer C, Wu W, Bao X, Sun K. IFN-γ Attenuates Eosinophilic Inflammation but Is Not Essential for Protection against RSV-Enhanced Asthmatic Comorbidity in Adult Mice. Viruses[Internet]. 2022[cited 2023 Aug 14];14(1):147. Available from: https://www.mdpi.com/1999-4915/14/1/147 doi: 10.3390/v14010147

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

РІВНІ IL-4 ТА Г-ІНТЕРФЕРОНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ ЯК ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Н. І. Макєєва, В. В. Андрущенко, В. М. Малахова, В. М. Цимбал, Н. П. Алєксєєва

Харківський національний медичний університет
(м. Харків, Україна)

Резюме

Розповсюдженість астми продовжує зростати із року в рік. Серед хронічних захворювань астма займає лідируючу позицію. Формування запалення, як гострого так і хронічного, тісно пов›язане з дією цитокінів (прозапальних та протизапальних). Т-хелпери-2 -лімфоцитів вивільнює IL 4, що запускає вироблення імуноглобуліну-Е (IgE) антитіл, які створюють умови для виникнення алергії та активують запальні клітини. Регуляторами цього процесу є Т-хелпери-1 лімфоцитів, які генерують цитокіни (IFN-gamma), що пригнічує активність Th-2. Порушення співвідношення клонів Th-1/Th-2-го типу лімфоцитів є придметом для дискусій, щодо раннього виявлення астми та прогнозування формування цього захворювання.

Метою дослідження було оцінити рівні ІЛ-4 та γ-інтерферону в сироватці крові дітей з transient wheezing та хворих на астму.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 121 дитина. Пацієнтів розподілили на групи: 1 група – діти з transient wheezing (TW) (n = 81), 2 група – діти з лікар-діагностованою астмою (DDA) (n = 15), 3 група – практично здорові діти (n = 25).

IL-4 та γ-інтерферон в сироватці крові були проаналізовані методом ELISA за допомогою комерційних наборів (Human IL-4 та Human γ-інтерферон «Вектор Бест-Україна»).

Проведено аналіз даних за допомогою Statsoft Statistica версії 8 (Tulsa, OK) та статистичної програми MedCalc версії 17.2.

Заплановані клінічні дослідження були проведені після отримання схвалення місцевого комітету з етики (протокол № 2015/01 від 1.02.2015 р.) і проводилися відповідно до принципів Гельсінської декларації, зміненої в жовтні 2013 року.

Дане дослідження виконано в рамках НДР кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах. Прогнозування контролю бронхіальної астми у дітей з урахуванням маркерів запалення та стану аерогематичного бар›єру легень» (номер державної реєстрації 0120U102471).

Результати дослідження. Було встановлено, що у дітей першої та другої груп у розпалі клінічних проявів wheezing вірогідно підвищувалися рівні ІЛ-4 та знижувалися рівні γ-інтерферону у сироватці крові. Найвищі показники ІЛ-4 та найнижчі показники γ-інтерферону сироватки крові були виявлені у пацієнтів з DDA.

Рівні ІЛ-4 вище ніж 15,33 пг/мл та γ-інтерферону нижче ніж 98,62 пг/мл в сироватці крові у дітей з рецидивами wheezing можна розглядати, як можливий показник формування астми.

Висновки. ІЛ-4 та γ-інтерферон у сироватці крові приймає участь у регулюванні алергійних запальних процесів в організмі. Статистично значуще підвищення рівня ІЛ-4 та зниження рівня γ-інтерферону у сироватці крові пацієнтів з астмою імовірно вказує на формування хронічної форми запалення.

Ключові слова: бронхіальна астма; транзиторний візінг; IL-4; γ-інтерферон; діти.

Contact Information:
Nataliia Makieieva – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics № 2, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).
e-mail: makeevanataly313@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-3462-7808

Vira Andrushchenko – PhD Student of the Department of Paediatrics № 2, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).
e-mail: andrushenkoverav@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-5254-2501

Valeriia Malakhova – PhD, Assistant Professor of the Department of Pediatrics № 1 with Propaedeutics and Neonatology, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)
e-mail: malakhovavaleriia@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-2786-2471

Valentyn Tsymbal – PhD, Assistant Professor of the Department of Paediatrics № 2, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)
e-mail: tsymbalvn@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-0500-9322

Nataliia Alieksieieva – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Paediatrics № 2, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)
e-mail: alnata63@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-8419-3422

Контактна інформація:
Макєєва Наталія Івановна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).
e-mail: makeevanataly313@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-3462-7808

Андрущенко Віра Віталіївна – аспірантка кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).
e-mail: andrushenkoverav@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-5254-2501

Малахова Валерія Михайлівна – PhD, доцент кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (Полтава, Україна)
e-mail: malakhovavaleriia@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-2786-2471

Цимбал Валентин Миколайович – PhD, асистент кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету (Харків, Україна)
e-mail: tsymbalvn@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-0500-9322

Алєксєєва Наталія Павлівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)
e-mail: alnata63@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-8419-3422

CC BY

Received for editorial office on 03/06/2023
Signed for printing on 15/08/2023

UDC: 618.18-053.2-06-089.844
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.8

RESULTS OF SURGICAL CORRECTION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN ANORECTAL MALFORMATION IN CHILDREN

A. Zh. Khamraev, D. B. Rakhmonov, U. A. Khamroev

Tashkent Pediatric Medical Institute, Samarkand State Medical University (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Summary

The high frequency of postoperative complications (POC) in the anorectal zone remains an urgent problem of pediatric surgery. Satisfactory results after a single intervention are 50-80%. After the correction of anorectal postoperative malformation **(***APM), functional disorders of the sphincter apparatus of the rectum are observed in 30-60% of patients, which further leads to fecal incontinence (FI) and chronic constipation* **(CC).** *We retrospectively analyzed the causes of the most common recurrent pathological conditions in the anorectal zone in children as well as tactical approaches, methods of software correction, and considered ways to prevent them.*

The aim. The goal is to improve the results of surgical correction of postoperative complications (POC) in the anorectal zone in children.

Material and methods. 78 patients with POC in the anorectal zone after primary and repeated correction of anorectal malformations (ARM) were examined. 197 reconstructive operations were performed. The diagnostic algorithm consisted of clinical, X-ray, laboratory examination, MRI and endoscopic examination methods.

The study has been carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEK) of all participating institutions. The informed consent of the children's parents was obtained for the research. The authors declare that there is no conflict of interest.

Statistical processing of the study results was carried out using standard methods with the calculation of the absolute number of observations (n) and the percentage ratio (%).

Results and discussion. The analysis of long-term results after the primary and repeated correction of the ARM showed that unreliable primary diagnosis, inadequate preoperative preparation, and the choice of the operation method led to the development of postoperative anal sphincter insufficiency (PASI), which required a large number of repeated operations. The causes of complications were studied, errors were analyzed, indications, timing, accesses, volume and methods of repeated surgery were optimized. The optimization of tactical approaches, methods of surgical and rehabilitation treatment led to the improvement in the results of treatment of PASI up to 85.3%.

Conclusions: 1. Indications and the choice of method for repeated correction of pathological conditions in the anorectal zone in children are determined taking into account the degree of PNAS. 2. Analysis of the causes of errors, optimization of diagnostics, tactics of intraoperative surgical correction and postoperative preventive measures contribute to improving the results of treatment of children.

3. Optimization of tactical approaches, methods of surgical and rehabilitation treatment led to an improvement in the results of treatment of PNAS up to 85.4%.

Key words: *Anorectoplasty; Postoperative Complications; Anorectal Defects; Correction.*

Relevance

The high frequency of postoperative complications (POC) in the anorectal zone remains an urgent problem of pediatric surgery. Satisfactory results after a single intervention is 50-80% [2,5,10,16,22]. After APM correction, functional disorders of the sphincter apparatus of the rectum are observed in 30-60% of patients, which further leads to fecal incontinence (FI) and chronic constipation **(CC)** [1,3,4,6,15,20,21]. The software for ARM is caused by diagnostic, tactical and technical errors [7,8,9,19,24,25]. Performing reconstructive operations by surgeons without sufficient experience leads to the development of postoperative complications [11,12,13,14,17,23]. We retrospectively analyzed the causes of the most common recurrent pathological conditions in the anorectal zone in children, as well as tactical approaches, methods of software correction, and considered ways to prevent them.

The aim of the study is to improve the results of treatment of children with PO in the anorectal zone based on the study of their causes and to develop preventive measures.

Material and methods of research. Under our supervision at the bases (1-GKDB G.Tashkent and MDOB G.Samarkand) of the hospital of pediatric surgery of TashPMI and SamMI in 2007-2022, there were 197 patients with ARM who underwent various primary corrective operations. Retrospectively, the catamnesis of 78 (39,5%) patients admitted for repeated surgery in the anorectal area for anal and rectal cancer was studied on 37 boys and 41 girls. Age of patients: 3-12 months – 13 (16,6%); 1-3 years – 30 (38,5%); 3-7 years – 23 (29,4%); 8-14 years – 12 (15,4%). The patients underwent 139 reconstructive operations: 42 (53,8%) once, 23 (29,5%) twice, 11 (14,1%) three times and 2 (0,3%) four times.

All patients underwent a comprehensive examination which included anamnesis, clinical examination with rectal examination, laboratory diagnostics, ultrasound with diplography of the vessels of the abdominal cavity and pelvis, myography of the rectal locking apparatus, X-ray examination, MRI and endoscopic examinations.

We have conducted a clinical analysis of the causes of the occurrence of POC during the primary and repeated correction of ARM [anorectal malformation], studied miscalculations and errors, the risk of complications during surgery and developed ways to correct them. The patients were divided into two groups. The first group included 52 (66,7%) patients with PASI [postoperative anal sphincter insufficiency] as a result of the diagnostic, tactical, technical

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

and combined nature of errors during repeated corrective operations, the second group included 26 (33,3%) patients with PASI due to congenital inferiority of the rectal locking apparatus in combination with regional malformations.

The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee *(*LEC) of all participating institutions. The informed consent of the children's parents was obtained for the research.

Statistical processing of the study results was carried out using standard methods with the calculation of the absolute number of observations (n) and the percentage ratio (%).

Results and discussion. In the first group, retrospective and clinical data of examinations of 58 (74,3%) patients with POC in the anorectal zone after surgical correction of the ARM were studied. The following diagnostic, tactical, technical and combined errors have been identified:

I. Diagnostic: insufficient assessment of the somatic status, defects of neighboring organs and preoperative examination of patients; incorrect X-ray placement of the patient to determine the height of atresia; the extent of stenosis or deviation of the anorectal angle; undiagnosed congenital rectourethral fistulas (RUF); inaccurate identification of the anomaly; incomplete identification of the causes and poor-quality analysis of complications after the initial correction of the ARM.

II. Tactical: incorrect choice of indications, access, radical method of surgery or colostomy when correcting a defect and complications; excessive attempt by perineal access to search for a high atresia blind end of the intestine which in most cases leads to damage to the muscles of the sphincter; insufficient qualification of the surgeon.

III. Technical: incorrect choice of surgical access, violations of the technique of surgery leading to early POC: necrosis of the stump of the reduced intestine as a result of underestimation of the condition of the arcade vessels of the mesentery and, as a consequence, impaired blood supply in the reduced intestine; pelvic peritonitis in the early postoperative period; damage to the muscles of the sphincters as a result of excessive divulsion during intraperitoneal tunneling with a high form of atresia; complete overgrowth of the pelvic floor after repeated correction; accidental injury of the urethra during repeated mobilization of the colon against the background of a massive adhesive process at the bottom of the pelvis; extra-sphincter reduction of the distal part of the colon; relapses of recto vestibular fistulas (RVF) and ARM due to technical errors of the operation, inadequate choice of method and access; chronic ischemia of the reduced intestine after repeated mobilization and reduction of the short remnants of the colon; intestinal tension or hyperextension of mesenteric vessels and significant intersection of major vessels, leading to impoverishment of blood circulation.

IV. *Combined* – this includes a combination of all types of errors.

In a number of cases, diagnostic errors led to tactical ones regarding the choice of access, and they, in turn, led to technical ones. As a result, the following diseases occurred: stenosis of the anus and rectum; secondary megarectum, which occurs at a late date; prolonged inflammatory processes in the area of the perineal wound in the early postoperative period; discrepancies in the sutures of the wound often occurring against the background of poor preoperative preparation; deformation of the anus with cicatricial degeneration of the external sphincter and defects of the recto-vaginal septum after multiple perineal proctoplasty. The development of the scarring process is caused by tension of the mesentery and insufficient blood supply to the wall of the lowered colon. Defects in the septum of the perineal organs are anatomically manifested in the form of an "artificial cloaca", and clinically – incontinence of feces and gas. Excessive mucosa of the rectum that occurs after the rectum is reduced. Pararectal fistula that occurs in the early postoperative period against the background of increased pressure by fecal masses, "stones" or during retraction of the reduced intestine, leads to partial divergence of the anastomosis sutures. A pararectal fistula against the background of an inflammatory process or with an enema forms a course in the direction of the perineum and opens far from the anus or the gluteal region. Thus, local manifestations of secondary deformities and pathological conditions of the studied 78 patients were diverse. Our clinical data on the type and number of pathological conditions (nosology) leading to postoperative AAS during surgical correction of ARM in children are shown in Table No.1.

Table No.1

Types and number of pathological conditions leading to POAAS

№	Types of complications	n	%
1	Recto vaginal septum defect	6	7,6
2	Relapse RVF	10	12,8
3	Scarring of the anus and vagina	7	8,9
4	Untreated stenosis of the anus and rectum	12	15,4
5	Prolonged stenosis of the anus and rectum	5	6,4
6	The acquired «Artificial cloaca»	3	3,8
7	Postoperative anus dystopia	5	6,4
8	Relapse of RVS	7	8,9
9	Extra-sphincter reduction of the colon	3	3,8
10	Pararectal fistula with deformity of the anus	2	2,5
11	Scarring of the anus	7	8,9
12	Retention of the mucosa of the reduced intestine	7	8,9
13	Deformity of the anus with scarring of the external sphincter	4	5,1
	Total	78	100%

Thus, based on all the reasons listed for the unsatisfactory functional results of PONAS, we distinguish into two groups of patients: directly related to diagnostic, tactical and operational-technical errors and not related to them.

The first group of causes of PONAS include intraoperative trauma, unsuccessful repeated operations and purulent-inflammatory complications due to diagnostic, tactical and technical errors that lead to stenosis or dystopia of the anal canal, deformation of the parotid region, prolapse of the mucosa of the rectum, relapse of the fistula into the urinary or genital system.

We give clinical examples (Fig. 1):

A)

Patient D. 9 years old;
The reason is a technical error:
1) incomplete mobilization of a high form of RVS
2) omissions of anterior levatoroplasty and the imposition of a sigmostomy
led to AAS moving the anus in front

Patient S. 15 years old.
The reason is technical and tactical errors:
1) incomplete mobilization of the RVS,
2) omission of anterior levatoroplasty,
3) suppuration of the postoperative wound led to US and the "artificial cloaca"

Patient S. 7 years old.
The reason is diagnostic and tactical errors: 1) doubling of the vagina and rectovaginal fistula, incorrectly diagnosed as "RVS",
2) unreasonable choice of method,
3) intraoperative trauma.
4) suppuration of wounds led to US and the "artificial cloaca".

Patient S. 6 years old.
The reason is diagnostic and technical errors:
1) incomplete mobilization of the RVS,
2)omission of anterior levatoroplasty,
3) suppuration of wounds with divergence of sutures led to US and rectal stenosis

B)

Patient H.2g. Reason: technical errors in STD, incomplete strengthening of the external sphincters and excess mucosa at the perineal stage of pathology correction led to US and the retention of the mucous membrane of the anus.

Patient H.4g. Reason: technical errors in the correction of the fistless form of the MACAW and underestimation of coccyx agenesis. With STDs at the perineal stage – the omission of sphincterolevatoroplasty led to US and gaping and deformity of the anus

Patient M.12l. Causes of diagnostic and tactical errors in determining the height of the fistless form of ARA; underestimation of coccyx and sacrum agenesis and STD at the perineal stage omission of anterior and posterior levatoroplasty led to NAS and deformity of the anus

Patient M.12l. The causes of diagnostic and tactical errors in the correction of the fistless form of ARA; in PD of extra-sphincter bowel reduction and the formation of a pararectal fistula led to US and dystopia and deformity of the anus

Fig.1. Pathological conditions leading to PNAS, due to diagnostic and technical errors and complications after the primary correction of rectovestibular fistula-A); and high swish and non-fistulous forms of anorectal atresia -B).

The second group of causes of PNAS included: violations of the innervation of the pelvic organs due to thickening of the terminal thread of the spinal cord; underdevelopment of the caudal spine (aplasia or agenesis of the sacrum and coccyx) and muscle structures of the sphincter apparatus (aplasia or hypoplasia of the muscle complex); violation of the innervation of the pelvic organs, despite correct primary or repeated anorectoplasty (Fig.2).

Among the congenital pathology leading to PNAS, in 21 (26.9%) of the re-operated patients, we revealed agenesis of the coccygeal and sacrococcygeal vertebrae.

Treatment. Based on a comprehensive examination of 78 patients who underwent repeated operations, tactical approaches to surgical correction were developed, diagnostics and methods of surgical correction, intra- and postoperative measures of prevention of POAAS for each group of patients were optimized. Depending on the severity of POAAS, indications for conservative (rehabilitation) and surgical (re-correction) treatment are optimized.

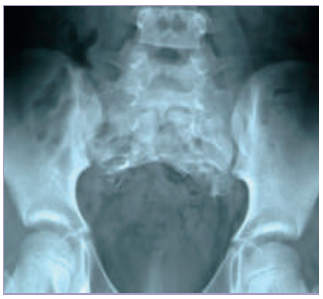
During the surgical correction of POAAS, we have always sought to ensure the safety of the sphincter apparatus of the rectum, to understand the subtleties of the topographic and anatomical relationships of the perineal organs, to restore the physiological state of the created rectum and anus, to prescribe adequate rehabilitation treatment.

Spinal hernia

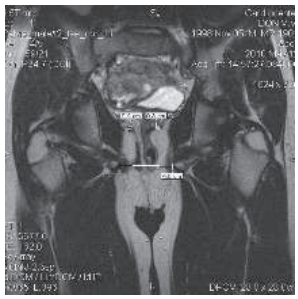
Spinal anomaly

Teratoma of the sacrococcygeal region

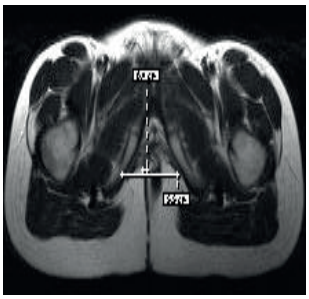
Absence of the right half of the sacrum



Sacral agenesis



Hypoplasia muscle complex



Thickening of the terminal thread

Fig. 2. Congenital pathologies leading to US (uncontrollable) against the background of impaired innervation of the pelvic organs, underdevelopment of the caudal spine and muscle structures of the sphincter apparatus.

Indications for surgical treatment of the first group of patients were determined by the severity of damage to the muscular structures of the anal sphincter, deformation of the anorectal area and mucosal prolapse. In the absence of pronounced deformity, treatment was started with conservative measures, and if they were ineffective, repeated correction was performed. Augmentation of the anal canal with boughs of increasing diameter from the 14th day after surgical treatment, the use of ointment and rectal candles with lidase. Electrical stimulation of the anal pulp. Rectal gymnastics and training enemas according to the principles of biofeedback for children older than 3-5 years. Development of an individual regime for a patient with an extremely severe form of the defect. In the presence of deformity (stenosis, ectopia, fistulas, defects) and mucosal prolapse, surgical treatment was performed regardless of the degree of damage to the sphincters.

For the prevention of PO during repeated corrective operations, we used the following techniques and intraoperative tactics: if possible, when correcting complications, do without abdominal access; to preserve full blood supply and innervation of the perineum, strive for minimal tissue dissection; accurately remove the rectum through the center of the retaining muscle complex; strive to restore the physiological anorectal angle; preservation of the internal anal sphincter; eliminate tension in the area of the newly formed neoanus. We performed repeated corrective operations with a smaller choice of proctoplasty in the classical version against the background of gross scarring of perineal tissues (Fig. No.3).

At the same time, we obtained significantly better results of treatment of children (Table No. 2).

Thanks to the optimization of diagnostics, tactics, methods of surgical correction and postoperative measures for the prevention of complications in the first group of patients, it was possible to correct PNAS in 36 cases out of 50, which is 86.2% of cases of good and satisfactory results. The optimal criteria were: optimization of the quality of preoperative diagnosis, preparation of the patient for surgery; timely detection of concomitant anomalies of other organs and systems, professional training of the surgeon, the adequacy of the choice of tactics and techniques for performing corrective surgery, high-quality rehabilitation treatment.

The second group consisted of 21 (26,6%) patients with PNAS due to congenital inferiority of the rectal locking apparatus in combination with regional malformations (aplasia, agenesis of the sacrum and coccyx, hypoplasia of the muscular complex); violation of the innervation of the pelvic organs, NC remained for a long time, despite correct primary anorectoplasty. In this group of patients, in 13 patients with coccyx agenesis, the anococcegial ligament was additionally restored during repeated corrective surgery. In this category of patients, prolonged electrical stimulation of the anal pulp, rectal gymnastics, training enemas, individual lifestyle, neurological treatment for 3 years led to a satisfactory result in 30% of cases.

Table 2

The results of surgical treatment of US in the first group of patients

Complication	Conservative treatment and methods of repeated correction	Results, number of patients (n, %)			Total (n, %)
		Good	Satisfied	Unsatisfied	
1. Without significant damage to the external sphincter and slight deformities of the anus (US 1 degree)	Conservative(bougie, anal pulp ESM, physiotherapy, rectal gymnastics and training enemas, neurological treatment)	14 (24,1)	7 (12)	-	21 (36,2)
2. Significant damage to muscle structures + mucosal retention (US 1-2 degrees)	Removal of excess mucosa + levatoroplasty or angioplasty + conservative	9 (15,5)	7 (12)	3 (5,2)	19 (32,8)
3. Significant damage to muscle structures + scarring of the anorectal area (AAS 2-3 degrees)	Anterior or posterior sagittal access is performed by sphincterolevatoroplasty otoplasty + multiple conservative	8 (13,8)	4 (6,9)	2 (3,4)	14 (24,1)
4.Повреждения всех элементов запирательного аппарата (НАС 3 степени)	STD, SARP, SARP or ARP with reconstruction of the anus with restoration of the puborectal loop, anatomical defects + multiple conservative treatment	-	2 (3,4)	3 (5,2)	5 (8,6)
TOTAL		31 (53,4)	19 (32,8)	8 (13,8)	58 (100)

Thus, tactical approaches to surgical correction of postoperative complications in the anorectal zone in children, leading to US, are not limited to improving surgical techniques, studying the causes of errors, complications, identifying congenital comorbidities, as well as during repeated operations to develop intraoperative and postoperative measures for their prevention, medical and social rehabilitation of patients.

Conclusions

1. Indications and the choice of method for repeated correction of pathological conditions in the anorectal zone in children are determined taking into account the degree of PNAS.

2. Analysis of the causes of errors, optimization of diagnostics, tactics of intraoperative surgical correction and postoperative preventive measures contribute to improving the results of treatment of children.

3. Optimization of tactical approaches, methods of surgical and rehabilitation treatment led to an improvement in the results of treatment of PNAS up to 85.4%.

Conflict of interest: none.

Financing: personal funds.

References:

1. Navruzov SN, Akhmedov MA, Navruzov BS, Shaymardanov EK. Oshibki i oslozhneniya pri vypolnenii operatsiy na anorektal'noy zone [Mistakes and complications on anorectal zone operations]. Khirurgiya Uzbekistana. 2014;1:65-9. (In Russian)

2. Geraskin AV, Dronov AF, Smirnov AN. Detskaya koloproktologiya [Pediatric coloproctology]. Moskva:«Kontent», 2012; 664 s. (In Russian)

3. Shiryaev ND, Kaganov IM. Ocherki rekonstruktivnoy khirurgii naruzhnykh polovykh organov u detey [Essays on reconstructive surgery of external genitalia in children]. Ch. 2. Syktyvkar, 2012; s. 81. (In Russian)

4. Creighton S, Chernausek SD, Romao R, Ransley P, Salle JP. Timing and nature of reconstructive surgery for disorders of sex development – introduction. J Pediatr Urol. 2012; 8(6):602-10. doi: 10.1016/j.jpurol.2012.10.001

5. Salle JL, Lorenzo AJ, Jesus LE, Leslie B, AlSaid A, Macedo FN, et al. Surgical treatment of high urogenital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes. J Urol. 2012;187(3):1024-31. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.162

6. González R, Ludwikowski B. Management of the high urogenital sinus – risk of overexposure? J Urol. 2012;187(3):787-8. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.002

7. Khamraev AZ, Rakhmonov DB. Repeated Reconstructive Surgeries for Postoperative Complications of Anorectal Malformations in Children. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. 2020;14(4):7270-8. doi: 10.37506/ijfmt.v14i4.12795

8. Khamraev AZh, Rakhmonov DB. Takticheskie podkhody k khirurgicheskoy korrektsii pri posleoperatsionnykh oslozhneniyakh v anorektal'noy zone u detey [Tactical approaches to surgical correction in postoperative complications in the anorectal zone in children]. Khirurgiya dityachogo viku. 2019;4(65):55-61. doi: 10.15574/PS.2019.65.55 (In Russian)

9. Khamraev AJ, Rakhmonov DB, Raupov FS. Reconstructive operations in postoperative complications of anorectal malformations in children. Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases. 2021; 10:117-25.

10. Bloemendaal AL, Gorissen K, Prapasrivorakul S, Jones OM, Hompes R, Cunningham C, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due to imperforate anus in VATER/VACTERL association. Int J Colorectal Dis. 2016;31(3):777-8. doi: 10.1007/s00384-015-2282-y

11. Khamraev ADj, Rakhmonov DB. Complications of the IPU of repeated correction of anorectal paroxysms in children. In: Materials of the annual XXV scientific and practical conference «Experience and prospects for the formation of public health»; 2019 Nov 8; Tadjikistan, Dushanbe; 2019. p. 192.

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

12. Zurbuchen U, Groene J, Otto SD, Kreis ME, Maerzheuser S. Sacral neuromodulation for fecal incontinence and constipation in adult patients with anorectal malformation – a feasibility study in patients with or without sacral dysgenesis. Int J Colorectal Dis. 2014;29(10):1297-302. doi: 10.1007/s00384-014-1942-7

13. Khamraev ADj, Rakhmonov DB. Repeated reconstructive operations for anorectal malformations in children. In: "Topical issues of colon surgery" Collection of abstracts international online conference. 2021 Mar 12-13; Andijan, 2021. p.102-5.

14. Khamraev ADj, Rakhmonov DB. Postoperative insufficiency of the anal sphincter in children and its surgical correction. In: Materials of the annual XXVII scientific and practical conference with international participation "Modern achievements of medical science and education over the years of independence" dedicated to the 30th anniversary of Independence of the Republic of Tajikistan, 2021. p.52-54.

15. Rakhmonov DB, Azizov MK, Khamraev ADj. Difficulties of repeated reconstructive operations after correction of complicated anorectal malformations in children. In: "Topical issues of pediatric surgery, traumatology, pediatrics and anesthesiology-resuscitation". Collection of theses of the scientific and practical conference dedicated to the 95th anniversary of the birth of the Doctor of Medical Sciences, MA. Akhmedov. 2021 May 28; Samarkand, 2021. p.90-4.

16. Rakhmonov DB. Postoperative complications of anorectal malformation in children. In: "Actual problems of pediatric surgery" and the First Central Asian Student Scientific and Practical Conference". Collection of abstracts. 2019 Jun 7; Tashkent, 2019. p. 101-3.

17. Bischoff A, Frischer J, Dickie BH, Peña A. Anorectal malformation without fistula: a defect with unique characteristics. Pediatr Surg Int. 2014;30(8):763-6. doi: 10.1007/s00383-014-3527-5

18. Shaul DB, Monforte HL, Levitt MA, Hong AR, Peña A. Surgical management of perineal masses in patients with anorectal malformations. J Pediatr Surg. 2005;40(1):188-91. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.09.027

19. Lagares-Tena L, Millán-Paredes L, Lázaro-García L, Navarro-Luna A, Delgado-Rivilla S, Muñoz-Duyos A. Sacral neuromodulation in patients with congenital faecal incontinence. Special issues and review of the literature. Tech Coloproctol. 2018;22(2):89-95. doi: 10.1007/s10151-017-1742-5

20. Lagares-Tena L, Corbella-Sala C, Navarro-Luna A, Muñoz-Duyos A. Sacral neuromodulation in a patient with faecal incontinence and unknown sacral partial agenesis. Colorectal Dis. 2017;19(5):502-4. doi: 10.1111/codi.13661

21. Brunner M, Cui Z, Matzel KE. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence in patients with sacral malformation. Int J Colorectal Dis. 2017;32(6):929-31. doi: 10.1007/s00384-016-2748-6

22. Yang L, Tang ST, Li S, Aubdoollah TH, Cao GQ, Lei HY, Wang XX. Two-stage laparoscopic approaches for high anorectal malformation: transumbilical colostomy and anorectoplasty. J Pediatr Surg. 2014;49(11):1631-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.05.014

23. Goossens WJH, de Blaauw I, Wijnen MH, de Gier RPE, Kortmann B, Feitz WFJ. Urological anomalies in anorectal malformations in The Netherlands: effects of screening all patients on long-term outcome. Pediatric Surgery International. 2011;27(10):1091-7. doi: 10.1007/s00383-011-2959-4

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ АНОРЕКТАЛЬНІЙ МАЛЬФОРМАЦІЇ У ДІТЕЙ

А. Ж. Хамраєв, Д. Б. Рахмонов, У. А. Хамроєв

**Ташкентський педіатричний медичний інститут,
Самаркандський державний медичний університет
(м.Ташкент, Узбекистан)**

Резюме

Актуальною проблемою дитячої хірургії залишається висока частота післяопераційних ускладнень (ПОУ) в аноректальній зоні. Задовільні результати після одноразового втручання становлять 50-80%. Після корекції АПМ у 30-60% пацієнтів спостерігаються функціональні порушення сфінктерного апарату прямої кишки, що в подальшому призводить до нетримання калу (НК) і хронічних запорів (ХЗ). Ретроспективно проаналізовано причини найбільш поширених рецидивуючих патологічних станів аноректальної зони у дітей, а також тактичні прийоми, методи програмної корекції та розглянуто шляхи їх профілактики.

Мета – покращення результатів хірургічної корекції післяопераційних ускладнень (ПОУ) в аноректальній зоні у дітей.

Матеріал та методи. Обстежено 78 хворих з ПОУ в аноректальній зоні після первинної та повторної корекції аноректальних мальформацій (АРМ). Проведено 197 реконструктивних операцій. Діагностичний алгоритм складався з клінічного, рентгенологічного, лабораторного обстеження, МРТ та ендоскопічні методи дослідження.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх установ, що беруть участь у дослідженні. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили стандартними методами з розрахунком абсолютної кількості спостережень (n) та відсоткового співвідношення (%).

Результати та обговорення. Аналіз віддалених результатів після первинної та повторної корекції АРМ показав, що недостовірна первинна діагностика, неадекватна передопераційна підготовка, вибір методу операції призвели до розвитку післяопераційної недостатності анального сфінктера (ПНАС), що вимагало проведення великої кількості повторних операцій. Вивчено причини ускладнень, проаналізовано помилки, оптимізовано показання, терміни, доступи, обсяг та методи повторної операції. Оптимізація тактичних підходів, методів хірургічного та реабілітаційного лікування сприяли покращанню результатів лікування ПНАС до 85,3%.

Висновки: 1. Показання та вибір методу повторної корекції патологічних станів аноректальної зони у дітей визначаються з урахуванням ступеня ПНАС. 2. Аналіз причин помилок, оптимізація діагностики, тактики інтраопераційної хірургічної корекції та післяопераційних профілактичних заходів сприяють покращенню результатів лікування дітей. 3. Оптимізація тактичних підходів, методів хірургічного та реабілітаційного лікування призвела до покращення результатів лікування ПНАС до 85,4%.

Ключові слова: аноректопластика; післяопераційні ускладнення; аноректальні вади; корекція.

Contact Information:
Abdurashid Khamraev – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatric Surgery of the Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Republic of Uzbekistan)
e-mail: abdurashid-56@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7651-8901

Dilshod Rakhmonov – PhD of the Deputy, Chief physician of the regional multidisciplinary children's hospital of Samarkand (Samarkand, Republic of Uzbekistan)
e-mail: dilshod.rahmonov81@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-8838-2855

Ulugbek Khamroev – PhD of the Department of Hospital neonnotals surgery of the Repablic Perinatals Center Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Republic of Uzbekistan)
e-mail: ulugbek307@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6269-5862

Контактна інформація:
Хамраєв Абдурашид Джуракулович – д.мед.н., професор кафедри госпітальної дитячої хірургії Ташкентського педіатричного медичного інституту (м. Ташкент, Республіка Узбекистан)
e-mail: abdurashid-56@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7651-8901

Рахмонов Ділшод Бурхонович – к.мед.н., заступник, головний лікар обласної багатопрофільної дитячої лікарні м. Самарканд (м. Самарканд, Республіка Узбекистан)
e-mail: dilshod.rahmonov81@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-8838-2855

Хамроєв Улугбек Абдурашидович – к.мед.н., завідувач кафедри госпітальної хірургії новонароджених республіканського перинатального центру Ташкентського педіатричного медичного інституту (м. Ташкент, Республіка Узбекистан)
e-mail: ulugbek307@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6269-5862

Received for editorial office on 12/05/2023
Signed for printing on 15/08/2023

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

UDC: 617.7-007.681-07-089-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.9

OPTIMIZATION OF THE METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY INFANTILE CONGENITAL GLAUCOMA IN CHILDREN

Yu. A. Khamroeva

Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Summary

Pediatric glaucoma is a term that encompasses several forms of congenital glaucoma and types of secondary glaucoma that differ in etiology, pathogenesis, and clinical presentation. Surgical treatment is the main method of IOP reduction in pediatric glaucoma. To date, no uniform method of surgical treatment of infantile glaucoma has been proposed, which makes the search for adequate methods of surgical intervention in this pathology most urgent.

The aim *of this work was to evaluate the efficacy of surgical treatment of primary congenital infantile glaucoma in children.*

Material and methods. *In the eye department of the clinic of the Tashkent Pediatric Medical Institute, the effectiveness of the method of surgical intervention in children from 3 to 10 years old with primary congenital infantile glaucoma was evaluated. Examined – 20 patients (40 eyes). Of these, 5 patients (10 eyes) entered the advanced stage, 10 patients (20 eyes) entered the far advanced stage, and 5 patients (10 eyes) entered the terminal stage, respectively. The patients underwent standard ophthalmological examination. The state of the optic nerve was investigated by optical coherence tomography Stratus OCT-3000 (Carl Zeiss Meditec), the visual fields – in 10 (20 eyes) patients aged over 8 years using standard automated and computer perimetry (SAP).*

Conclusions of the bioethical commission: *This article evaluates the effectiveness of the method of surgical treatment of primary congenital infantile glaucoma in children. And gives specific results of different operations at different stages of primary congenital infantile glaucoma. Surgical treatment was chosen according to the degree of goniodysgenesis and the stage of the disease, which showed a satisfactory result in stabilizing the glaucoma process.*

Statistical analysis method using Microsoft Excel and SPSS programs was used for processing the results of the ophthalmological study. Differences between the mean values (M±σ) were considered reliable at P≤0.05.

Results and Discussion. *All patients underwent surgical treatment, depending on the severity of morphometric changes in the anterior chamber angle, and in the postoperative period with an interval of 6 months – a course of neuroprotective therapy. According to the examinations, children with primary infantile glaucoma in advanced stage underwent non-penetrating deep sclerectomy in 10 eyes, with extensive – in 20 eyes and with terminal – in 10 eyes – sinusotrabeculotomy ab externo, sinusotrabeculectomy. In 2 eyes in the terminal stage, filtering surgery was performed according to the proposed method. Thus, the above methods of surgery reduce the number of intra- and postoperative complications by 12.5%, avoid reoperations, reduce IOP in 12.3% of cases, increase visual acuity by 0.15 compared to the original.*

Conclusion. *The above methods of surgical treatment were chosen according to the degree of goniodisgenesis and the stage of the disease, which showed a satisfactory result in stabilizing the glaucoma process.*

Key words: *Primary congenital infantile glaucoma; surgery; anterior-posterior axis of the eye; primary congenital glaucoma; ocular rigidity; optic disc excavation; myopia; intraocular pressure.*

Relevance

Pediatric glaucoma is a term that encompasses several forms of congenital glaucoma and types of secondary glaucoma that differ in etiology, pathogenesis, and clinical presentation [7,8,15,16]. Juvenile open-angle glaucoma (JOAG) is a form of open-angle glaucoma diagnosed in individuals older than 3 years and younger than 40 years of age. It is characterized by more severe elevations in intraocular pressure (IOP) and rapidly progressive visual field loss compared to adult primary open-angle glaucoma (POAG). Infantile (so-called delayed congenital) glaucoma manifests at the age of 3-10 years. Its pathogenesis and inheritance are similar to those of true congenital glaucoma. Gonioscopy shows signs of goniodysgenesis, but less pronounced than in true congenital glaucoma. The ophthalmotonus is increased, but the size of the cornea and globe are not altered, which is associated with greater scleral strength and resistance to IOP elevation compared to young children [7,3,25,9].

As glaucoma progresses, optic disc excavation (D/E) increases and visual function decreases [23]. Due to the high rate of disability in children with infantile glaucoma, the study of the pathogenesis of this severe congenital disease and the mechanisms of visual impairment is an important task in pediatric ophthalmology. Glaucomatous optic neuropathy (GON) in this disease is defined by a combined compressive effect of elevated IOP on the membranes, optic nerve and other ocular structures, causing their stretching, deformation and dystrophy. As infantile glaucoma develops and progresses, there are increasing changes in the optic nerve and retina, and morphologic abnormalities occur in all structures [5,3]. Surgical treatment is the main method of IOP reduction in pediatric glaucoma. To date, no uniform method of surgical treatment of infantile glaucoma has been proposed, which makes the search for adequate methods of surgical intervention in this pathology very urgent [6,23].

Aim. The aim of the work was to evaluate the efficacy of surgical treatment of primary congenital infantile glaucoma in children.

Materials and methods. We studied 20 patients (40 eyes), boys 14 (70%) and girls 6 (30%) aged 3-10 years old with primary infantile glaucoma at the eye department of the clinic of Tashkent Pediatric Medical Institute. Diagnosing was guided by the classification of N. A. Kachan, T. K. Toikulieva [9,20], children were divided into stages of ocular disease as follows: advanced stage – 5 (10 eyes),

very advanced stage – 10 (20 eyes), terminal stage – 5 patients (10 eyes). Primary infantile glaucoma was associated with various degrees of myopia in 7 patients (14 eyes). Pigment dispersion syndrome was diagnosed in 1 patient (2 eyes). Anatomical classification of anterior chamber angle (AAC) according to Jr. Hoskins clinically determined anatomical defects of AAC development in patients [11]. All patients underwent surgical treatment and a course of neuroprotective therapy every 6 months for 1.5 years in the postoperative period [19].

Once a child is diagnosed with glaucoma, the goal is to provide lifelong vision if possible. Medications are an important part of management; they are usually the first line of treatment for most glaucomas, they temporize IOP control prior to surgery, for example in primary congenital glaucoma (PCG), and they are often required as adjunctive therapy after partially successful surgery for IOP control [17,22]. However, surgery is the mainstay of treatment for childhood glaucoma and is often unavoidable in a child's lifetime [4,15].

Recognition of the importance of measuring the impact of disease, disability and treatment from the patient's perspective has led to the development and evaluation of patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures for use in pediatric ophthalmology [12,2], but there is a paucity of vision-specific instruments. It is hoped that the fact that patient-reported assessment of the impact of disease has developed a high profile in health service planning and policy in some countries will lead to increased funding for this research [13,24,14,1].

Patients underwent a standard ophthalmic examination. The condition of the optic nerve was examined by optical coherence tomography Stratus OCT-3000 (Carl Zeiss Meditec), visual fields – in 10 (20 eyes) patients older than 8 years by standard automated and computer perimetry (SAP).

Statistical analysis using Microsoft Excel and SPSS programs was used to process the results of the ophthalmologic study. Differences between means (M±σ) were considered reliable at $P \leq 0.05$.

Results and discussion. The study showed that the average visual acuity of the patients before surgery was 0.3±0.56. IOP was 26.8±2.01 mm Hg in advanced glaucoma, 28.8±1.01 mm Hg in very advanced glaucoma, and 34.01±1.53 mm Hg in end stage glaucoma. The average anteroposterior dimension (APD) of the eye was 23.6±1.2 mm in the advanced stage, 24.6±2.1 mm in the most advanced stage, 25.7±2.2 mm in the final stage. On gonioscopy: isolated trabeculodysgenesis was found in 10 eyes (25%) in the advanced stage, anterior iris attachment in 20 eyes (50%) and posterior iris attachment in 10 eyes (25%) in the most advanced stage. Optic disc excavation (D/E) was 0.4±0.05 in advanced stage, 0.7±0.1 in advanced stage and 0.95±0.002 in terminal stage (Table 1).

Table1

Biometric parameters of eyes at different stages of infantile glaucoma before surgical treatment (M±σ)

Stages / indicator	Development (n=10)	Fare gone (n=20)	Terminal (n=10)
P_t (mmHg.	26,8±2,01	28,8±1,01	34,01±1,53
APD (mm)	23,6±1,2	24,6±2,1	25,7±2,2мм
D/E	0,5±0,05	0,7±0,1	0,95±0,002
P	≤0,05	≤0,05	≤0,005

n – number of eyes

Patients with advanced stage primary congenital infantile glaucoma underwent non-penetrating deep sclerectomy in 10 eyes. In our opinion, such a procedure is appropriate for the advanced stage of primary congenital infantile glaucoma because it improves the outflow of aqueous humor through the uveoscleral pathway under the conjunctiva. In 20 eyes in the advanced stage and in 10 eyes in the terminal stage, a combined filtration surgery was performed: sinusotrabeculotomy ab externo and sinusotrabeculectomy, while the aqueous humor is absorbed into the supraciliary space through the opened trabecular meshwork. A filtering operation was performed on 2 eyes at the terminal stage according to the method we proposed: sinusotrabeculotomy, sclerectomy, cycloretraction with autoscleral drainage (Patent for the invention "Method of surgical treatment of congenital glaucoma" No. IAP 04890 dated 12.05.2014). In our opinion, this method is most indicated in the terminal stage, as it improves the outflow of aqueous humor through the trabecular network, the uveoscleral pathway into the intrascleral space and under the conjunctiva, and autoscleral drainage prevents scarring of the outflow pathways.

We observed the following intraoperative complications: partial hyphema in 5 (12.5%) eyes with advanced and end-stage glaucoma; vitreous prolapse and choroidal detachment in 2 (5%) eyes with end-stage glaucoma. Partial hyphema resolved after 4 days and choroidal detachment resolved after 6 days.

After surgery, IOP indicators were maintained for 6-18 months in eyes with advanced stage in the range of –21.8 ± 0.9 mmHg, with advanced stage –23.1 ± 0.2 mmHg, with final stage –25.2 ± 2.1 mmHg.

With optical coherence tomography (OCT), morphometric data of the optic nerve head (ONH) showed that retinal tomography is a sensitive method for early diagnosis (indicator of neuroretinal rim area and volume) of primary infantile glaucoma, especially with an initial and unstable IOP elevation. In the case of a combination of primary infantile glaucoma and myopia, the degree of damage to the OD may be underestimated, so the use of OCT is informative and highly suggestive.

For dynamic observation of retinal and OD changes, we used a glaucoma damage likelihood scale (DDLS) [21]. After surgery for 6-18 months, morphometric indicators of

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

the OD showed an increase in the ratio of excavation area to disc area (0.35±0.09) in 7 (17.5%) eyes, and a decrease in the neuroretinal rim area (0.12±0.013 mm2) at the final stage. In 26 eyes (65%), the excavation area decreased (0.153±0.003 mm2) and the neuroretinal rim volume increased (0.08±0.005 mm3).

In 10 patients (20 eyes) over 8 years of age, during 6-18 months after surgery, we were able to evaluate visual field indicators using static automated perimetry (SAP) in the threshold strategy phase within 300 from the fixation point. In the advanced stage of infantile glaucoma with tolerable IOP, the number of normal perceived points increased by 10 (25%) eyes to 16, in the advanced stage by 10 (25%) eyes to 6, and in the terminal stage by 4 (10%) eyes to 2 points. In the process of dynamic observation in terms of 6-18 months. there was an increase in the area of cattle by 4 (10%) eyes in the terminal stage of infantile glaucoma. This research method cannot be objective due to the age of our patients and the lack of sufficient number of observations before surgery.

The dynamics of visual acuity, IOP, retinal OCT, and OD indicators in patients after surgery are reflected in Tables 2,3,4.

Table 2

Dynamics of visual acuity in patients with primary infantile glaucoma (M±σ)

Observation period / Stages of glaucoma	Before the operation	Postoperative period		
		6 months	12 months	18 months
Developed n=10	0,1±0,002*	0,2±0,04	0,3±0,07	0,4±0,01
Far gone n=20	0,03±0,01*	0,2±0,09*	0,3±0,15	0,3±0,008
Terminal n=10	2 ranks	3 ranks	*3 ranks	4 ranks

*Note. *– significant differences in indicators (P≤0.05)*
n – number of eyes – visual acuity indicators below 0.005 are given in the ranks; which were not subjected to statistical processing.

Table 3

Dynamics of IOP (mm Hg) in patients with primary infantile glaucoma (M±σ)

Observation period / Stages of glaucoma	Before the surgery	Postoperative period		
		6 months	12 мес.	6 months
Developed n=10	26,8±2,01	21,0±0,04	21,5±0,07	21,8±0,9*
Far gone n=20	28,8±1,01	20,6±0,09*	22,5±0,15	23,1±0,2
Terminal n=10	34,01±1,53	22,5±1,3	24,9±,09	25,2±2,1*

*Note. *– significant differences in indicators (P≤0.05).*
n – number of eyes

Table 4

Dynamics of morphometric parameters of the retina in patients with primary infantile glaucoma (M±σ)

Observation period / Morphometric indicators	Development (n=10)		Fare gone (n=20)		Terminal (n=10)	
	Before the surgery.	18 months after the surgery.	Before the surgery.	18 months after the surgery.	Before the surgery.	18 months after the surgery
The area of the discal nerve, mm^2	2,31±0,2	2,33±0,15	2,26±0,5	2,31±0,14*	2,25±0,41	2,30±0,2
Excavation area, mm^2	0,76±0,36	1,05±0,15*	1,1±0,36	1,44±0,4	1,3±0,36	1,51±0,3*
The ratio of the excavation area to the area of the discal nerve	0,6±0,12*	0,62±0,06	0,64±0,1*	0,66±0,1	0,74±0,1*	0,77±0,09
The area of the neuroretinal ring, mm^2	0,82±0,12*	1,26±0,42	0,65±0,12*	0,82±0,33	0,45±0,12*	0,65±0,08*
Volume of the neuroretinal ring, mm^3	0,22±0,08	0,28±0,08	0,18±0,08	0,21±0,1*	0,18±0,09	0,20±0,2
Average excavation depth, mm	0,42±0,12*	0,31±0,2	0,72±0,12*	0,61±0,12	0,92±0,12*	0,89±0,4

*Note. *– significant differences in indicators (P≤0.05)*
n – number of eyes

The observation of 20 patients (40 eyes) for 1.5 years showed that in the surgical treatment of primary infantile glaucoma it is necessary to take into account the degree of goniodisgenesis and to use an adequate method to improve the aqueous humor outflow. Thus, in the advanced stage (isolated by trabeculodisgenesis), improvement of aqueous humor outflow through the uveoscleral pathway and under the conjunctiva was achieved by non-penetrating deep sclerectomy. In the advanced stage (anterior attachment of the iris) – aqueous humor, outflow from the anterior chamber into the supraciliary space due to sinusotrabeculotomy ab externo and sinusotrabeculectomy. At the terminal stage (posterior iris attachment), the outflow of aqueous humor through the trabecular meshwork, the uveoscleral pathway into the intrascleral space and under the conjunctiva improved when using the method we proposed. Thus, using the above mentioned methods of surgery, we managed to reduce the number of intraoperative and postoperative complications by 12.5%, avoid repeated operations, reduce IOP in 12.3% of cases and increase visual acuity by 0.15 of the initial one.

Conclusion. The above methods of surgical treatment were chosen according to the degree of goniodisgenesis and the stage of the disease and showed satisfactory results in stabilizing the glaucoma process.

References:

1. Bayoumi NH. Deep sclerectomy in pediatric glaucoma filtering surgery. Eye (Lond). 2012;26(12):1548-53. doi: 10.1038/eye.2012.215

2. Freedman SF, Buckley EG, Shields MB. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation for refractory pediatric glaucomas. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1997;34(4):235-9. doi: 10.3928/0191-3913-19970701-11

3. Weinreb RN, Grajewski A, Papadopoulos M, Grigg J, Freedman S, editors. Childhood Glaucoma. Amsterdam, The Netherlands: Kugler Publications; 2013. Dada T, Rahi J, Bali SJ, Freedman S. Addendum – Patients, parents and providers as partners in managing childhood glaucoma; p. 249-54.

4. Dada T, Aggarwal A, Bali SJ, Wadhwani M, Tinwala S, Sagar R. Caregiver burden assessment in primary congenital glaucoma. Eur J Ophthalmol. 2013;23(3):324-8. doi: 10.5301/ejo.5000238

5. Ciociola EC, Klifto MR. Juvenile open angle glaucoma: current diagnosis and management. Curr Opin Ophthalmol. 2022;33(2):97-102. doi: 10.1097/ICU.0000000000000813

6. Fung DS, Roensch MA, Kooner KS, Cavanagh HD, Whitson JT. Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. Clin Ophthalmol. 2013;7:1739-46. doi: 10.2147/OPTH.S45480

7. Guercio JR, Martyn LJ. Congenital malformations of the eye and orbit. Otolaryngol Clin North Am. 2007;40(1):113-40. doi: 10.1016/j.otc.2006.11.013

8. Kargi SH, Koc F, Biglan AW, Davis JS. Visual acuity in children with glaucoma. Ophthalmology. 2006;113(2):229-38. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.029

9. Kachan N.A., Toykuliev T. K. Klassifikatsiya vrozhdennoy glaukomy [Classification of congenital glaucoma]. Glaukoma. 2004; 4:46-7. (In Russian)

10. Kirwan JF, Shah P, Khaw PT. Diode laser cyclophotocoagulation: role in the management of refractory pediatric glaucomas. Ophthalmology. 2002;109(2):316-23. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00898-3

11. Musaev Galbinyr P. I., Alizade L. V., Akhmedova S. N. Blizorukost' i glaucoma [Myopia and glaucoma]. Oftal'mologiya. 2014;2:94-106. (In Russian)

12. Neely DE, Plager DA. Endocyclophotocoagulation for management of difficult pediatric glaucomas. J AAPOS. 2001;5(4):221-9. doi: 10.1067/mpa.2001.116868

13. Ong T, Chia A, Nischal KK. Latanoprost in port wine stain related paediatric glaucoma. Br J Ophthalmol. 2003;87(9):1091-3. doi: 10.1136/bjo.87.9.1091

14. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT; BIG Eye Study Investigators. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(9):4100-6. doi: 10.1167/iovs.06-1350

15. Rahi JS, Tadić V, Keeley S, Lewando-Hundt G; Vision-related Quality of Life Group. Capturing children and young people's perspectives to identify the content for a novel vision-related quality of life instrument. Ophthalmology. 2011;118(5):819-24. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.034

16. Wilson EM, Trivedi RH, Saunders RA, editors. Pediatric Ophthalmology. Berlin Heidelberg: Springer; 2009. Freedman SF, Johnston SC. Glaucoma in Infancy and Early Childhood; p. 345-74.

17. Serle JB, Katz LJ, McLaurin E, Heah T, Ramirez-Davis N, Usner DW, et al. Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients With Elevated Intraocular Pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). Am J Ophthalmol. 2018;186:116-27. doi: 10.1016/j.ajo.2017.11.019

18. Swampillai AJ, Booth AP. Manifestation of papilloedema secondary to intracranial hypertension following trabeculectomy in juvenile open angle glaucoma. Can J Ophthalmol. 2019;54(4): e186-8. doi: 10.1016/j.jcjo.2018.11.009

19. Allingham RR, Moroi SE, Shields MB. Shields Textbook of Glaucoma. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020. 661 p.

20. Shchuko A.G., Yur'eva T. N. Klassifikatsiya redkikh form glaukomy, svyazannykh s izmeneniyami v raduzhnoy obolochke glaza. Glava 2. Redkie formy glaukomy [Classification of rare forms of glaucoma associated with changes in the iris. Chapter 2. Rare forms of glaucoma]. Irkutsk. 2021. p. 31-7. (In Russian)

21. Spaeth GL, Henderer J, Liu C, Kesen M, Altangerel U, Bayer A, et al. The disc damage likelihood scale: reproducibility of a new method of estimating the amount of optic nerve damage caused by glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc. 2002;100:181-5.

22. Taylor RH, Ainsworth JR, Evans AR, Levin AV. The epidemiology of pediatric glaucoma: the Toronto experience. J AAPOS. 1999;3(5):308-15. doi: 10.1016/s1091-8531(99)70028-5

23. Urban B, Bakunowicz-Łazarczyk A, Michalczuk M, Krętowska M. Evaluation of corneal endothelium in adolescents with juvenile glaucoma. J Ophthalmol [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 28];2015:895428. Available from: https://www.hindawi.com/journals/joph/2015/895428/ doi: 10.1155/2015/895428

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

24. Weinreb RN, Araie M, Susanna R, Goldberg I, Migdal C, Liebmann J, editors. Medical Treatment of Glaucoma. Consensus Series 7. Amsterdam, The Netherlands: Kugler Publications; 2010. Chapter, Medical management of glaucoma in infants and children; p.267-71.

25. Yeung HH, Walton DS. Clinical classification of childhood glaucomas. Arch Ophthalmol. 2010;128(6):680-4. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.96

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ІНФАНТИЛЬНОЇ ВРОДЖЕННОЇ ГЛАУКОМИ У ДІТЕЙ

Ю. А. Хамроєва

Ташкентський педіатричний медичний інститут
(Ташкент, Республіка Узбекистан)

Резюме

Дитяча глаукома – термін, що включає різні форми вродженої глаукоми та види вторинної глаукоми, різноманітні за етіологією та патогенезом, клінічною картиною. Хірургічне лікування є основним методом зниження внутрішньоочного тиску при глаукомі у дітей. На сьогоднішній день не запропоновано уніфікованого методу хірургічного лікування дитячої глаукоми, що робить пошук адекватних методів хірургічного втручання при цій патології найбільш актуальним.

Мета роботи – оцінити ефективність хірургічного лікування первинної вродженої інфантильної глаукоми у дітей.

Матеріал і методи. В очному відділенні клініки Ташкентського педіатричного медичного інституту проведена оцінка ефективності методу оперативного втручання у дітей від 3 до 10 років з первинною вродженою дитячою глаукомою. Обстежено 20 хворих (40 очей). З них 5 пацієнтів (10 очей) увійшли в пізню стадію, 10 пацієнтів (20 очей) увійшли в далеко запущену стадію і 5 пацієнтів (10 очей) увійшли в термінальну стадію відповідно. Пацієнти проходили стандартне офтальмологічне обстеження. Стан зорового нерва досліджували за допомогою оптичної когерентної томографії Stratus OCT-3000 (Carl Zeiss Meditec), полів зору – у 10 (20 очей) пацієнтів віком від 8 років за допомогою стандартної автоматизованої та комп'ютерної периметрії (SAP).

Висновки біоетичної комісії: У статті оцінено ефективність методу хірургічного лікування первинної вродженої інфантильної глаукоми у дітей. І наводить конкретні результати різних операцій на різних стадіях первинної вродженої дитячої глаукоми. Відповідно до ступеня гоніодисгенезу та стадії захворювання було обрано оперативне лікування, яке показало задовільний результат щодо стабілізації глаукомного процесу.

Для обробки результатів офтальмологічного дослідження використовували метод статистичного аналізу з використанням програм Microsoft Excel та SPSS. Відмінності між середніми значеннями (M±σ) вважалися достовірними при P≤0,05.

Результати і обговорення. Усім хворим проведено оперативне лікування залежно від вираженості морфометричних змін кута передньої камери, а в післяопераційному періоді з інтервалом 6 місяців – курс нейропротекторної терапії. За даними обстеження, дітям з первинною інфантильною глаукомою в пізній стадії виконано непроникаючу глибоку склеректомію на 10 очах; при далеко запущеній стадії – у 20 очах і при термінальній – у 10 очах – синусотрабекулотомія ab externo, синусотрабекулектомія. На 2 очах у термінальній стадії проводили фільтрацію за запропонованою методикою. Зазначені вище способи хірургічного втручання дозволяють зменшити кількість інтра- та післяопераційних ускладнень на 12,5%, уникнути повторних операцій, знизити внутрішньо очний тиск у 12,3% випадків, підвищити гостроту зору на 0,15 від вихідної.

Висновок. За ступенем гоніодизгенезу та стадією захворювання підібрано наведені методи хірургічного лікування, які показали задовільний результат щодо стабілізації глаукомного процесу.

Ключові слова: первинна вроджена інфантильна глаукома; хірургія; передньо-задня вісь ока; первинна вроджена глаукома; ригідність очей; екскавація диска зорового нерву; короткозорість; внутрішньоочний тиск.

Contact Information:
Yulduz Khamroeva – Doctoral Candidate Competitor of chair of ophthalmology, children's ophthalmology Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Republic of Uzbekistan)
e-mail: namozov.azizjon@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7412-8088

Контактна інформація:
Хамроєва Юлдуз Абдурашидівна – докторант кафедри офтальмології, дитячої офтальмології Ташкентського педіатричного медичного інституту (м. Ташкент, Республіка Узбекистан)
e-mail: namozov.azizjon@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7412-8088

CC BY

Received for editorial office on 10/05/2023
Signed for printing on 14/08/2023

UDC: 616-071.4+616.8-009.621+613.95+612.821.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.10

MANAGEMENT OF CHRONIC POSTSURGICAL PAIN AND HYPERALGESIA IN CHILDREN AND ITS INFLUENCE ON COGNITIVE FUNCTIONING

Ya. V. Semkovych

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

Summary

Introduction. *Persistent postsurgical pain (PPSP) or chronic postsurgical pain (CPSP) is recognized as a relevant postoperative complication. Inadequate pain management in the early postoperative period may contribute to the development of hyperalgesia and the use of local anesthetics in regional anesthesia can help in its treatment and prevention.*

The aim of the study *was to study the effectiveness of regional analgesia techniques in preventing PPSP and hyperalgesia in children after anterior abdominal wall surgery and to assess quality of life (QoL) using the Cognitive Functioning Scale.*

Material and Methods. *The study included 87 children at the age of 7-18 years who underwent anterior abdominal wall surgery with different anesthetic techniques. Group I included 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the transversalis fascia plane block (TFPB), combined with the quadratus lumborum block 4 (QLB-4). Group II comprised 33 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using fentanyl. Group III consisted of 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the TFPB. General anesthesia included either inhalation anesthesia or propofol infusion. The control group included 30 healthy children whose cognitive functioning was assessed.*

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 Adaption of Children from the Precarpathian Region with Somatic Diseases, Their Prevention" (state registration number 0121U111129; 2021-2026).

Results. *A significantly higher mechanical pain threshold was observed in children of Group I and Group III both three (226.4±22.2, 220.3±18.6, and 182.4±14.2 g/mm^2, respectively, $p_{I-II}<0.05$, $p_{II-III}<0.05$) and six months (288.2±14.4, 276.4±14.8, and 174.2±16.4 g/mm^2, respectively, $p_{I-II}<0.05$, $p_{II-III}<0.05$) after surgery.*

The surface area of hyperalgesia in children of Group I and Group III was significantly smaller as compared to children of Group II three (68.6±9.4, 79.4±11.4, and 116.8±14.0 mm^2, respectively, $p_{I-II}<0.05$, $p_{II-III}<0.05$) and six months (70.2±13.0, 77.2±13.2, and 117.2±12.6 mm^2, respectively, $p_{I-II}<0.05$, $p_{II-III}<0.050$) after surgery.

The frequency of CPSP was higher in children of Group II (21%) as compared to children in Group I (4%) and Group III (11%). Additionally, assessing chronic pain with the DN4 questionnaire showed its significantly lower level in children of Group I and Group III as compared to Group II six months after surgery (5.46±0.42, 8.69±0.78, and 13.69±0.38 points, respectively, $p_{I-II}<0.05$, $p_{II-III}<0.05$, $p_{I-III}<0.05$).

No statistically significant difference in QoL assessment on the Cognitive Functioning Scale was observed on the 7th day following surgery; the QoL scores in all the groups were significantly lower compared to the control group. Three months after surgery, QoL was significantly lower in children of Group II (69.38±6.93 points) as compared to children of Group I (92.08±4.46 points, $p_{I-II}<0.001$) and Group III (83.54±4.16 points, $p_{II-III}<0.01$). Six months following surgery, the lowest QoL was diagnosed in children of Group II (72.08±6.64) as compared to those in Group I (94.17±4.36 points, $p<0.001$) and Group III (91.67±4.27, $p<0.001$).

Conclusions.

1. The use of general analgesia in combination with regional anesthesia techniques (TFPB or TFPB+QLB) was associated with a higher mechanical pain threshold and a smaller area of hyperalgesia around the postoperative wound three and six months after anterior abdominal wall surgery, compared to conventional anesthesia.

2. In addition, combined use of regional (TFPB or QLB+TFPB) with general anesthesia demonstrated a lower frequency of CPSP, a lower level of chronic pain, and a higher level of cognitive functioning in children throughout these time intervals.

3. The results obtained provide a foundation for introducing these analgesia techniques (TFPB or TFPB+QLB) in pediatric patients undergoing anterior abdominal wall surgery, with the aim of mitigating the effects of pain syndrome and improving their Qo L.

Key words: *Chronic Postsurgical Pain; Hyperalgesia; Regional Anesthesia; Myofascial Block; Children.*

Introduction

Neuropathic pain is defined as pain caused by a lesion or disease of the somatosensory system, followed by impaired perception of touch, pressure, pain, temperature, position, and vibration [1]. A disease, trauma, or medication can affect the peripheral and/or central nervous system [2, 3], resulting in acute or persistent pain, the intensity of which is maintained by a trigger and/or changes in nociceptive signaling and modulation. Peripheral nerve injury can alter the function of sensory nerves and enhance the transmission

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

of nerve signals. The ascending pain pathways project to brain areas involved in sensory, affective, and autonomic pain responses, while the descending pain pathways can have both facilitatory and inhibitory effects on spinal nociceptive transmission. Increased excitability and reduced inhibition at multiple levels from the periphery to the brain may contribute to the development of neuropathic pain. As a result, patients may experience hyperalgesia (increased pain in response to a normally noxious stimulus), allodynia (pain caused by a normally non-noxious stimulus), or pain in areas with reduced sensitivity or sensory loss. The diagnosis of neuropathic pain requires a relevant neurological disease or lesion and a neuroanatomically plausible distribution of pain [4], while altered nociception and sensitization without clear signs of peripheral nociceptor activation or somatosensory nerve disorder/lesion are classified as nociplastic pain [5]. Chronic neuropathic pain can be challenging to treat in children as current pharmacological treatments are extrapolated from adult data [6] and often have limited efficacy and/or significant side effects. Pain is often severe and prolonged, and there may be associated impairments in physical, emotional, and social functioning that require interdisciplinary management [7, 8]. In adults, the prevalence of chronic pain is about 30-50%, while neuropathic pain affects approximately 6-11% of the adult population [9]. In children, chronic recurrent pain is common (overall 40-50%), with a tendency to increase during adolescence [10, 11]. Chronic pain that interferes with patient's functioning occurs in 5-6% of cases [12], but the prevalence of neuropathic pain in children is unknown and requires clarification.

Persistent postsurgical pain (PPSP) or chronic postsurgical pain (CPSP) is recognized as a relevant postoperative complication in adults. There is no universally accepted definition of PPSP. The definition proposed by Macrae [13], and later updated by Werner [14], is usually used, which states that PPSP is pain that persists at least three months after surgery (various authors propose different threshold values ranging from two to six months), significantly differs in characteristics and intensity from any other perioperative pain localized to the surgical site or a referred area, and cannot be attributed to other possible causes of pain (e.g., cancer recurrence, infection). In adults, the reported incidence of PPSP for different surgical procedures ranges from 10% to 80% [15]. Persistent pain can lead to significant suffering and functional disability as well as pose a significant burden for healthcare and the economy. Today, there is an increasing awareness of the impact of PPSP and its consequences in the pediatric patient group. A recent meta-analysis based on four studies involving a total of 628 participants undergoing all types of surgery has found the average PPSP prevalence to be 20% twelve months after surgery [16].

Differentiating neuropathic pain from nociceptive pain in adults using screening tools demonstrates high sensitivity and specificity [17]; however, their assessment and application in children are limited. For example, the Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) [18, 19], the Identification Pain Questionnaire (ID-Pain) [20], and the painDETECT Questionnaire [21] rely solely on questionnaire responses. The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Pain Scale [22] and the Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4) [23] use both questionnaire responses and physical tests; therefore, they are more sensitive and specific compared to the previous questionnaires.

Inadequate pain management in the early postoperative period exacerbates the clinical course and prognosis of children by increasing the risk of postoperative complications and contributing to the development of hyperalgesia. Hyperalgesia is a state of increased pain sensitivity induced by intense nociceptive stimulation or exposure to opioids. Hyperalgesia primarily arises at the spinal cord level and is associated with an increase in pain intensity, and, consequently, the development of a stress response to pain, an increased risk of pain chronicization, opioid tolerance, and the necessity for higher opioid doses [24]. Regional anesthesia can impact central sensitization and reduce hyperalgesia after surgery as well. In addition to reducing acute postsurgical pain, local anesthetics reduce acute inflammation, early cytokine production, and central markers of pain sensitization [25, 26]. 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 opioid-induced hyperalgesia [27]. 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 [28, 29]. Local anesthetics have been found to act as n-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists; therefore, their use in regional anesthesia may contribute to the treatment and prevention of opioid-induced hyperalgesia [30-36].

The aim of the study was to study the efficacy of regional analgesia techniques in preventing CPSP and hyperalgesia in children after anterior abdominal wall surgery and to assess quality of life (QoL) using the Cognitive Functioning Scale.

Material 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; children whose parents refused to give consent and children who gave no consent.

All children were divided into 3 groups: Group I included 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the transversalis fascia plane block (TFPB), combined with the quadratus lumborum block 4 (QLB-4) via a single injection; Group II included 33 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using fentanyl; Group III comprised 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia using the TFPB alone. General anesthesia included either inhalation anesthesia or propofol infusion. The control group included 30 healthy children whose cognitive functioning was assessed.

To diagnose hyperalgesia, the pain threshold was determined using a kit of 10 Von Frey monofilaments (VFMs) 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 [16]. 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.

To assess the presence of chronic or neuropathic pain, the DN4 neuropathic pain diagnostic questionnaire and the LANSS pain scale (M. Bennett, 2001) were used. The DN4 and LANSS scale scores were determined three and six months after surgery, respectively.

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 authors obtained official permission to use a licensed version of the PedsQL™ 3.0 Cognitive Functioning Scale from the Mapi Research Trust, as evidenced by a corresponding letter.

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 Adaption of Children from the Precarpathian Region with Somatic Diseases, Their Prevention" 2021-2026, state registration number 0121U111129; the author is a co-researcher.

Results and Discussion

An analysis of group distribution revealed that the average age of children was 11.8±0.11 years, 12.78±0.22 years, and 11.29±0.29 years in Group I, Group II, and Group III, respectively. Body weight was found to be 38.14±1.83 kg, 39.03±1.44 kg, and 37.28±2.99 kg in Group I, Group II, and Group III, respectively. When assessing gender differences, a higher prevalence of the condition was observed in boys across all groups (56.21±2.31%, 51.4±0.84%, and 62.11±1.22%, respectively).

Postoperative pain management was conducted following the principles of multimodal analgesia. Children who received conventional opioid anesthesia were found to require greater doses of analgesics in the early postoperative period. Thus, children of Group II required paracetamol injections at a dose of 366.93±69.46 ml that significantly exceeded paracetamol dosage in children of Group I (166.63±20.05 ml, $p_{I-II}<0.05$) and Group III (209.38±47.12 ml, $p_{II-III}<0.05$), who received regional anesthesia.

To study the manifestations of hyperalgesia in the postoperative period, the mechanical pain threshold and the area of hyperalgesia around the postoperative wound were examined three and six months after surgery, depending on the anesthesia type. The assessment of data on the mechanical pain threshold three and six months after surgery revealed higher indicators in patients of Group I and Group III as compared to children in Group II (Table 1).

Table 1

Mechanical pain threshold and hyperalgesia area (M±m)

Indicators	Study Period		
	Immediately after surgery	Three months after surgery	Six months after surgery
Group I (n=27)			
Mechanical pain threshold (g/mm^2)	196.1±20.4	226.4±22.2*	288.2±14.4*
Area of hyperalgesia around the postoperative wound (mm^2)	-	68.6 ±9.4*	70.2 ±13.0*
Group II (n=33)			
Mechanical pain threshold (g/mm^2)	195.3±18.9	182.4±14.2	174.2±16.4
Area of hyperalgesia around the postoperative wound (mm^2)	-	116.8±14.0	117.2±12.6
Group III (n=27)			
Mechanical pain threshold (g/mm^2)	195.8±19.7	220.3±18.6**	276.4±14.8**
Area of hyperalgesia around the postoperative wound (mm^2)	-	79.4±11.4**	77.2 ±13.2**

*Notes: *– a statistically significant difference between Group I and Group II (pI-II <0.05); ** – a statistically significant difference between Group III and Group II (pII-III<0.05).*

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

It should be noted that the determination of the surface area of hyperalgesia zone three and six months after surgery revealed its 1.7-fold reduction in patients who received the TFPB or the combined regional nerve block, TFPB+QLB, in combination with conventional anesthesia, as opposed to selective conventional analgesia.

According to the analysis of questionnaires for chronic pain assessment in children (DN4 questionnaire, LANSS pain scale), in patients of Group II, the prevalence of chronic pain was greater (21%) as compared to Group I and Group III (4% and 11%, respectively), which certainly confirmed the efficacy of the combined QLB+TFPB in conjunction with general anesthesia for the prevention and treatment of both acute pain and chronic pain syndrome.

The comparison of the studied groups revealed a statistically significant difference in the DN4 indicator six months after surgery and the LANSS indicator three and six months after surgery (Table 2). The Fisher's least significant difference (LSD) test for pairwise comparison of groups found a statistically significant difference in the DN4 indicator six months after surgery between all the studied groups ($p<0.001$). There was a statistically significant difference in the LANSS pain scale indicator three months after surgery between Group I and Group II ($p_{I-II}<0.001$) as well as Group II and Group III ($p_{II-III}<0.001$). The Fisher's LSD test for pairwise comparison of groups found a statistically significant difference in the LANSS pain scale indicator six months after surgery between all the studied groups.

Table 2

Chronic pain assessment scales (M±m)

Indicator		Group I	Group II	Group III
DN4	Three months after surgery	4.85±0.19	4.62±0.18	4.54±0.18
	Six months after surgery	5.46±0.42	13.69±0.38*	8.69±0.78 **Δ
LANSS	Three months after surgery	6.62±0.66	12.08±0.31*	7.38±0.76 **
	Six months after surgery	6.38±0.5	13.54±0.33*	10.46±0.35 **Δ

*Notes: * – a statistically significant difference between Group I and Group II (pI-II<0.05); ** – a statistically significant difference between Group III and Group II (pII-III<0.05);Δ – a statistically significant difference between Group I and Group III (pI-III<0.05).*

The results of the assessment using the PedsQL™ 3.0 Cognitive Functioning Scale questionnaires on the scale of Cognitive Functioning showed differences both compared to the control groups and among the study groups.

In healthy children of the corresponding age (the control group), the average QoL on the Cognitive Functioning Scale scored 91.46±5.97 points.

Compared to the control group, in children of Group I, QoL on the Cognitive Functioning Scale reduced by 40.32% on the seventh day after surgery (54.58±6.75 points, $p<0.01$) and approached the values of the control group three (92.08±4.46 points, $p>0.05$) and six months (94.17±4.36 points, $p>0.05$) following surgery.

Compared to the control group, in children of Group II, QoL on the Cognitive Functioning Scale reduced by 40.77% on the seventh day after surgery (54.17±7.4 points, $p<0.01$), by 24.15% three months following surgery (69.38±6.93 points, $p<0.01$), and by 21.18% six months postoperatively (72.08±6.64 points, $p<0.01$).

In children of Group III, compared to the control group, QoL on the Cognitive Functioning Scale reduced by 41% on the seventh day of the study (53.96±7.21 points, $p<0.01$) and by 8.66% three months following surgery (83.54±4.16 points, $p<0.01$), approaching the control values six months postoperatively (91.67±4.27 points, $p>0.05$).

When comparing the study groups, no statistically significant difference in QoL assessment on the Cognitive Functioning Scale was observed on the 7th day following surgery; the QoL scores in all the groups were significantly lower compared to the control group.

Three months after surgery, QoL was significantly lower in children of Group II (69.38±6.93 points) – by 24.66% as compared to children of Group I (92.08±4.46 points, $p_{I-II}<0.001$) and by 24.15% as compared to children of Group III (83.54±4.16 points, $p_{II-III}<0.01$). It should be noted that while using regional anesthesia techniques, TFPB+QLB, QoL approached the control values as early as three months after surgery.

Six months following surgery, the lowest QoL on the Cognitive Functioning Scale was diagnosed in children of Group II (72.08±6.64), which was 23.45% lower as compared to children in Group I (94.17±4.36 points, $p<0.001$) and 21.17% lower than in children of Group III (91.67±4.27, $p<0.001$). Moreover, six months after surgery, QoL on the Cognitive Functioning Scale approached the control values when using both the TFPB and TFPB+QLB and remained the lowest when using conventional analgesia.

Thus, the analysis conducted has demonstrated that, compared to conventional opioid analgesia, combined use of regional (TFPB, QLB+TFPB) with general anesthesia increases the mechanical pain threshold, reduces the area of hyperalgesia around the postoperative wound as well as the incidence of chronic pain syndrome, and contributes to maintaining a sufficient QoL level on the Cognitive Functioning Scale three and six months after anterior abdominal wall surgery.

Conclusions

1. The use of general analgesia in combination with regional anesthesia techniques (TFPB or TFPB+QLB) was associated with a higher mechanical pain threshold and a smaller area of hyperalgesia around the postoperative wound three and six months after anterior abdominal wall surgery, compared to conventional anesthesia.

2. In addition, combined use of regional (TFPB or QLB+TFPB) with general anesthesia demonstrated a lower frequency of CPSP, a lower level of chronic pain, and a higher level of cognitive functioning in children throughout these time intervals.

3. The results obtained provide a foundation for using these analgesia techniques (TFPB or TFPB+QLB) in pediatric patients undergoing anterior abdominal wall surgery, with the aim of mitigating the effects of pain syndrome and improving their Qo L.

4. When choosing a regional anesthesia technique, we consider TFPB+QLB as a more priority option due to its ease of administration (via a single injection), higher mechanical pain threshold, lower incidence of chronic pain syndrome, and better Qo L.

Prospects of further research

Further research on the impact of regional anesthesia techniques on hyperalgesia processes and triggers for the development of CPSP is promising.

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.

References:

1. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2017[cited 2023 Aug 10];3:17002. Available from: https://www.nature.com/articles/nrdp20172 doi: 10.1038/nrdp.2017.2

2. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain. 2019;160(1):53-9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365

3. Howard RF, Wiener S, Walker SM. Neuropathic pain in children. Arch Dis Child. 2014;99(1):84-9. doi: 10.1136/archdischild-2013-304208

4. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain. 2016;157(8):1599-606. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000492

5. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 10];33(3):101415. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694219300610?via%3Dihub doi: 10.1016/j.berh.2019.04.007

6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0

7. Liossi C, Howard RF. Pediatric chronic pain: biopsychosocial assessment and formulation. Pediatrics [Internet]. 2016[cited 2023 Aug 10];138(5): e20160331. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/138/5/e20160331/60324/Pediatric-Chronic-Pain-Biopsychosocial-Assessment?redirectedFrom=fulltext doi: 10.1542/peds.2016-0331

8. Verriotis M, Peters J, Walker SM. Characterisation of neuropathic pain in children: preliminary results. Proceedings of the 7th International Congress on Neuropathic Pain (NeuPSIG) Abstracts. London: IASP; 2019.

9. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. Lancet Neurol. 2018;17(5):456-66. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30071-1

10. King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L, et al. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. Pain. 2011;152(12):2729-38. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.016

11. Gobina I, Villberg J, Välimaa R, Tynjälä J, Whitehead R, Cosma A, et al. Prevalence of self-reported chronic pain among adolescents: evidence from 42 countries and regions. Eur J Pain. 2019;23(2):316-26. doi: 10.1002/ejp.1306

12. Huguet A, Miro J. The severity of chronic pediatric pain: an epidemiological study. J Pain. 2008;9(3):226-36. doi: 10.1016/j.jpain.2007.10.015

13. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. Br J Anaesth. 2008;101(1):77-86. doi: 10.1093/bja/aen099

14. Werner MU, Kongsgaard UEI. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? Br J Anaesth. 2014;113(1):1-4. doi: 10.1093/bja/aeu012

15. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. Chronic postsurgical pain. Ann Fr Anesth Reanim. 2013;32(6):422-35. doi: 10.1016/j.annfar.2013.04.012

16. Williams G, Howard RF, Liossi C. Persistent postsurgical pain in children and young people: prediction, prevention, and management. PAIN Reports. 2017;2(5): e616. doi: 10.1097/PR9.0000000000000616

17. CADTH Rapid Response Reports. Diagnostic methods for neuropathic pain: a review of diagnostic accuracy. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.

18. Backonja MM, Krause SJ. Neuropathic pain questionnaire-short form. Clin J Pain. 2003;19(5):315-6. doi: 10.1097/00002508-200309000-00005

19. Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. Clin J Pain. 2003;19(5):306-14. doi: 10.1097/00002508-200309000-00004

20. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. Curr Med Res Opin. 2006;22(8):1555-65. doi: 10.1185/030079906X115702

21. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488

22. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain. 2001;92(1-2):147-57. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00482-6

23. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010

24. Lee M, Silverman S, Hansen H, Patel V, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician. 2011;14(2-3):145-61. doi: 10.36076/ppj.2011/14/145

25. 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 Aug 10];9(5): e94498. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935250/pdf/aapm-9-5-94498.pdf doi: 10.5812/aapm.94498

26. 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

27. 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

28. Gomez-Brouchet A, Blaes N, Mouledous 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 Aug 10];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

29. Barreveld 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

30. 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

31. 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

32. 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

33. Semkovych Ya, Dmytriiev D. Elevated serum TLR4 level as a potential marker for postsurgical chronic pain in pediatric patients with different approaches to analgesia. Front Med [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 10];9:897533. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.897533/full doi: 10.3389/fmed.2022.897533

34. Semkovych Ya, Dmytriiev D. Genetic influences on pain mechanisms. Wiad Lek. 2022;75(7):1776-80. doi: 10.36740/WLek202207130

35. Semkovych Ya. Changes in the indicators of abdominal arterial circulation when applying various anesthetic techniques in children. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 2023;13(47):18-24. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.3

36. Keizer D. Quantifying allodynia with Von Frey monofilaments: a diagnostic tool in pain research. Thesis. 2009. Available from: https://research.rug.nl/en/publications/7122ca0f-0a93-4da7-aa8d-53fb35f63fc6

МЕНЕДЖМЕНТ ХРОНІЧНОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ І ГІПЕРАЛГЕЗІЇ У ДІТЕЙ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА КОГНІТИВНУ АКТИВНІСТЬ

Я. В. Семкович

**КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
(м. Івано-Франківськ, Україна)[1]**

Резюме

Вступ. Постійний післяопераційний біль (persistent postoperative pain, PPSP) або хронічний післяопераційний біль (chronic postsurgical pain, CPSP) визнано важливим післяопераційним ускладненням. Неадекватне лікування болю в ранньому післяопераційному періоді може сприяти розвитку гіпералгезії, а використання місцевих анестетиків у регіональній анестезії може допомогти її запобіганню та лікуванню.

Метою дослідження було оцінити ефективність методик регіонарної аналгезії в профілактиці PPSP та гіпералгезії у дітей після хірургічного втручання на передній черевній стінці та оцінити якість життя (quality of life, QoL) за шкалою когнітивної активності.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 87 дітей віком 7-18 років, які перенесли операцію на передній черевній стінці з використанням різних методик знеболювання. І групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (transversalis fascia plane block, TFPB) у поєднанні з блокадою квадратного м'яза попереку (quadratus lumborum block 4, QLB-4); ІІ групу склали 33 дітей, оперованих на передній черевній стінці під загальним знеболенням із використанням фентанілу; ІІІ групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB). Загальне знеболення включало або інгаляційний наркоз, або інфузію пропофолу. Контрольну групу склали 30 здорових дітей, у яких оцінювалась когнітивна активність.

Усі клінічні та лабораторні дослідження проводились відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людей». Відповідно до законодавства перед участю в дослідженні кожний суб'єкт (батько/опікун) підписував письмову інформовану згоду. Рукопис погоджено Етичною комісією КП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», про що свідчить витяг з протоколу засідання комісії № 2 від 24 лютого 2002 р.

Отримані результати були статистично оброблені з використанням показників статистичної варіації, кореляційного аналізу, t-критерію Стьюдента. Відмінності вважалися статистично значущими при $p<0,05$. Пропорції статистично порівнювали за z-тестом.

Дослідження є частиною наукового проекту кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної медичної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Стан здоров'я та адаптація дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика» (державний реєстраційний номер 0121U111129; 2021-2026 рр.).

Результати дослідження. Встановлено достовірно вищий поріг механічного болю у дітей І та ІІІ груп, порівняно з дітьми ІІ групи, як через 3 місяці (відповідно 226,4±22,2, 220,3±18,6 та 182,4±14,2 г/мм^2, p_{I-II} <0,05, p_{II-III}<0,05), так і через 6 місяців (відповідно 288,2±14,4, 276,4±14,8 та 174,2±16,4 г/мм^2, p_{I-II} <0,05, p_{II-III}<0,05) після оперативного втручання.

Периметр зони гіпералгезії у дітей І та ІІІ груп, порівняно з дітьми ІІ групи, був достовірно меншим через 3 місяці (відповідно 68,6±9,4, 79,4±11,4 та 116,8±14,0 мм^2, p_{I-II} <0,05, p_{II-III}<0,05) та 6 місяців (відповідно 70,2 ±13,0, 77,2 ±13,2 та 117,2±12,6 мм^2, p_{I-II} <0,05, p_{II-III}<0,050).

Частота хронічного післяопераційного болю була вищою у дітей II групи (21%) порівняно з дітьми I групи (4%) та III групи (11%). При цьому, оцінка хронічного болю відповідно до тесту DN-4 показала достовірно менший його рівень у дітей I та III груп порівняно з дітьми II групи через 6 місяців після оперативного втручання (відповідно 5,46 ± 0,42, 8,69 ± 0,78 та 13,69 ± 0,38 балів, p_{I-II} <0,05, p_{II-III}<0,05, p_{I-III} <0,05).

Встановлена відсутність достовірної різниці оцінки якості життя за шкалою когнітивної активності на 7 добу життя після оперативного втручання, яка в усіх групах була достовірно нижчою, порівняно з контрольною групою. Через 3 місяці після оперативного втручання дана оцінка була достовірно нижчою у дітей II групи (69,38 ± 6,93 балів), порівняно з дітьми I групи (92,08 ± 4,46 балів, p_{I-II}<0,001) та з дітьми III групи (83,54 ± 4,16 балів, p_{II-III}<0,01). Через 6 місяців найнижча оцінка якості життя за шкалою когнітивної активності також була діагностована у дітей II групи (72,08 ± 6,64) порівняно з дітьми I групи (94,17 ± 4,36 балів, p<0,001) та з дітьми III групи (91,67 ± 4,27 p<0,001).

Висновки.

1. Використання методів комбінованої загальної та регіональної анестезії (TFPB або TFPB+QLB) асоційовано з вищим порогом механічного болю та меншою площею поверхні гіпералгезії через 3 та 6 місяців після оперативного втручання на передній черевній стінці, порівняно з традиційною анестезією.
2. Застосування комбінованої загальної та регіональної анестезії (TFPB або TFPB+QLB) також продемонструвало меншу частоту формування хронічного післяопераційного болю, менший рівень хронічного болю та вищий рівень когнітивних здібностей у дітей через дані проміжки часу.
3. Отримані результати надають підґрунтя щодо впровадження даних методик знеболення (TFPB або TFPB+QLB) у педіатричних пацієнтів, які потребують оперативного втручання на передній черевній стінці, для зменшення наслідків больового синдрому та покращення їх якості життя.

Ключові слова: хронічний післяопераційний біль; гіпералгезія; регіонарна анестезія; міофасціальний блок; діти.

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

Контактна інформація:
Семкович Ярослав Васильович – кандидат медичних наук, медичний директор КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня», 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

Received for editorial office on 12/05/2023
Signed for printing on 15/08/2023

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

УДК: 618.2:612.115.1:577. 164.17:577.112.386: [616.98:578.834.1]-06
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.11

КОНЦЕНТРАЦІЇ Д-ДИМЕРУ, ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

Ю. Б. Якимчук, А. В. Бойчук, О. М. Якимчук

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

Резюме

У сучасній Україні проблема зниження народжуваності виходить на перший план. Тому збереження кожної вагітності є головним завданням акушерської спільноти. Спалах глобальної пандемії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, війна, міграція населення як за кордон, так і в середині країни створили безпрецедентні медичні та економічні проблеми.

***Мета дослідження** – вивчити показники Д-дімеру, фолієвої кислоти (вітамін В9) та гомоцистеїну у вагітних з постковідним синдромом, а також дослідити взаємозв'язки між ними та основними ускладненнями вагітності в третьому триместрі.*

***Матеріал та методи дослідження.** У дослідженні взяли участь 60 вагітних жінок (основна група) із перенесеним SARS-CoV-2, позитивний Ig A, M чи G до SARS-CoV-2. Контрольну групу склало 25 жінок з фізіологічною вагітністю.*

Сироваткові рівні фолієвої кислоти та гомоцистеїну вимірювали методом кількісного імуноферментного аналізу (ІФА) згідно з інструкцією виробника. Для визначення фолієвої кислоти використовували тест-систему Monobind Inc. (США), гомоцистеїну – тест-систему Axis-Shield Diagnostics LTD (Великобританія). Дослідження Д-димеру проводились на аналізаторі Coag Chrom 3003.

Дослідження схвалено Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 61 від 13.11.2020 р.).

Результати кількісних вимірювань для даних з нормальним розподілом представлені як середнє арифметичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Результати якісних вимірювань були відображені у вигляді числа (n) та відсотків (%). Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням статистичного пакета програми Statistica.10 для Windows.

Дослідження виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021-2023).

***Результати дослідження.** За даними наших досліджень пацієнти обох груп за критеріями віку, показників індексу маси тіла (IMT), еритроцитів та гемоглобіну крові між собою не відрізнялися (p>0,05). Серед вагітних основної групи коронавірусна хвороба діагностована у 25 вагітних (41,7%) у легкій формі, 14 (23,3%) вагітних, які мали пневмонію та були госпіталізовані та 21 (35,0%) вагітна, що мала пневмонію та потребувала кисневої підтримки. Вірус SARS-CoV-2 розбалансовує коагулянтну систему гомеостазу вагітних жінок. Середнє значення Д-димеру у здорових вагітних було 0,56±0,16 мкгФЕО/мл, тоді як в основній групі цей показник становив 16,48±4,25 мкгФЕО/мл (p<0,001). У нашому дослідженні в групі контролю рівень фолатів складав 5,88±0,08 мкг/л, тоді як в основній групі цей показник достовірно знижався і становив 2,56±0,09 мкг/л (p<0,05), у порівнянні з показниками у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що можна вважати фактором ризику розвитку ускладнень перебігу вагітності на фоні постковідного синдрому. Середній рівень гомоцистеїну в групі контролю складав 7,8±2,28 мкмоль/л. Вірус SARS-CoV-2 мав негативний вплив на обмін гомоцистеїну та викликав у вагітних в 3 триместрі помірну гіпергомоцистеїнемію (47,8±4,36 мкмоль/л, p<0,05).*

***Висновки.** Отже, вірус SARS-CoV-2 під час вагітності має негативний вплив на перебіг вагітності та розбалансовує коагулянтну систему гомеостазу. Гіпергомоцистемію та зниження рівня фолатів можна вважати перспективним маркером оцінки ризику розвитку ускладнень перебігу вагітності на фоні постковідного синдрому.*

***Ключові слова:** вагітність; SARS-CoV-2; гомоцистеїн; фолієва кислота; Д-димер.*

Вступ

У сучасній Україні проблема зниження народжуваності виходить на перший план. Тому збереження кожної вагітності є головним завданням акушерської спільноти. Спалах глобальної пандемії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, війна, міграція населення як за кордон, так і в середині країни створили безпрецедентні медичні та економічні проблеми [1, 7, 9, 11, 19]. Вивчення посковідного синдрому дозволить попередити ускладнення перебігу вагітностей та покращить перинатальні наслідки [6, 8, 14, 21, 23, 26]. Відомо, що SARS-CoV-2 безпосередньо впливає на ендотеліальні клітини з подальшою імунною відповіддю, що супроводжується масивною секрецією прозапальних цитокінів, призводить до дисрегуляції ендотелію, активації лейкоцитів і підвищеного споживання тромбоцитів [5, 7, 25]. Стан гіперкоагуляції є основним патологічним механізмом при COVID-19, тромбоцити є головними ефекторними клітинами гемостазу та патологічного тромбозу. Більшість досліджень показує головним чином залежним від сильної системної запальної реакції (цитокіновий шторм) та ураження ендотелію і пригнічення системи фібринолізу [3, 13, 15, 16]. До факторів ризику несприятливого результату вагітності також слід віднести дефіцит фолієвої кислоти (ФК), материнський вік старше 35 років, обтяжений генетичний анамнез, безпліддя,

анеуплоїдію плода, гестаційний діабет, прееклампсію та мертвонародження в анамнезі а також порушення коагуляції [1, 2, 12]. За даними ряду досліджень рекомендовані дози ФК для вагітних складають 400 мкг/добу, а за наявності репродуктивних втрат – 800 мкг/добу. Починати прийом слід за 3 міс до запланованої вагітності й щонайменше протягом І-го триместру гестації [12].

Гомоцистеїн тісно зв'язаний з обміном фолатів [4, 10, 12, 17, 18, 20, 22, 24]. Він є ключовим проміжним продуктом у реакціях метилювання, перетворення в метіонін або амінокислоту цистеїн за участю 4 ферментів (метилентетрагідрофолатредуктаза, метіоніінсинтаза, цистатіонсинтаза, метилтрансфераза), кофакторами яких є фолієва кислота, а також вітаміни групи В. За порушення роботи однієї або декількох ферментних систем (дефіциту фолієвої кислоти) надлишок гомоцистеїну накопичується спочатку в клітинах, а потім потрапляє до плазми крові, спричиняючи розвиток гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) [12].

Фізіологічний вміст гомоцистеїну в плазмі складає 5,0 та 15,0 мкмоль/л. Підвищення його концентрації >15 мкмоль/л свідчить про розвиток ГГЦ. Діапазон показників гомоцистеїну від 16 до 30 мкмоль/л класифікується як легкий ступінь ГГЦ, 31100 мкмоль/л – помірний, >100 мкмоль/л – тяжкий [18].

Потребує подальшого дослідження проблема обміну фолатів, гіпергомоцистеїнемії та гіперкоагуляції у розвитку ускладнень при постковідному синдромі у вагітних.

Мета дослідження – вивчити показники Д-дімеру, фолієвої кислоти (вітамін В9) та гомоцистеїну у вагітних з постковідним синдромом, а також дослідити взаємозв'язки між ними та основними ускладненнями вагітності в третьому триместрі.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 60 вагітних жінок (основна група) із перенесеним SARS-CoV-2, підтвердженим методом ПЛР протягом вагітності, що перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня № 2» з листопада 2020 по січень 2022 року та кафедрі акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (затверджено Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського – протокол № 61 від 13 листопада 2020 р.). Контрольну групу склало 25 жінок з фізіологічною вагітністю.

При виконанні роботи були дотримані основні положення міжнародних стандартів етичних норм, якості наукових досліджень та належної клінічної практики GCP (1996 р.), Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (2001 р.), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007). Всі учасники були поінформовані про цілі, організацію, методи дослідження та підписали інформовану згоду на участь у ньому, а також вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критерії включення в основну групу: перенесеним SARS-CoV-2, підтвердженим методом ПЛР протягом вагітності, позитивний Ig A, M чи G до SARS-CoV-2. Критерії включення в контрольну групу: фізіологічний перебіг вагітності, відсутність Ig A, M, G до SARS-CoV-2. Критерії виключення для обох груп: 1. Відмова підписати інформовану згоду на участь у дослідженні. 2. Приймання препаратів фолієвої кислоти впродовж останнього року , будь-які інші гострі або хронічні захворювання, артеріальну гіпертензію, анемію.

Сироваткові рівні фолієвої кислоти та гомоцистеїну вимірювали методом кількісного імуноферментного аналізу (ІФА) згідно з інструкцією виробника на базі науково-клінічної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Для визначення фолієвої кислоти – тест-систему Monobind Inc. (США), гомоцистеїну – тест-систему Axis-Shield Diagnostics LTD (Великобританія). Дослідження Д-димеру проводились на аналізаторі Coag Chrom 3003.

Результати кількісних вимірювань для даних з нормальним розподілом представлені як середнє арифметичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Результати якісних вимірювань були відображені у вигляді числа (n) та відсотків (%). Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням статистичного пакета програми Statistica.10 для Windows.

Дослідження виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021-2023 рр.)

Результати дослідження та їх обговорення

За даними наших досліджень пацієнти обох груп за критеріями віку, показників індексу маси тіла (ІМТ), еритроцитів та гемоглобіну крові між собою не відрізнялися (p>0,05).

Серед вагітних основної групи коронавірусна хвороба діагностована у 25 вагітних (41,7%) у легкій формі (HQM – Home Quarantined with Mild simptoma (хворі з легким перебігом, що лікувались дома), із них 10 вагітних хворіли в період 1 триместру вагітності, 10 вагітних хворіли в другому триместрі вагітності, а 5 вагітних – хворіли в 3 триместрі вагітності. Вагітні (14 (23,3%)), які мали пневмонію та були госпіталізовані (HMO – Hospitalized with Medirate course (госпіталізовані пацієнти з симптомами середньої тяжкості)) розподілились наступним чином: 8 вагітних у другому триместрі та 6 вагітних – у третьому триместрі. Вагітні (21 (35,0%)), які мали пневмонію та потребували кисневої підтримки (HVS – Hospitalized oxygen-dependent patients with Severe symptoms (госпіталізовані кисневозалежні пацієнти з тяжкими симптомами)) перенесли SARS-Cov-2 у другому триместрі – 7 хворих і 14 вагітних у третьому триместрі.

Основними скаргами пацієнток були гарячка у 68,3% (41 вагітна), кашель – у 70,0% (42 вагітні), міалгія – у 58,3% (35 вагітних), головний біль – 71,7% (43 вагітні), біль у горлі. – у 40,0% (24 вагітні), загальна

слабкість у 61,7% (37 вагітних). У 6 вагітних (10,0%) обстежених захворювання мало легкий безсимптомний перебіг.

Аналіз показників крові дав змогу виявити достовірно високі рівні Д-димеру та гомоцитеїну в основній групі у порівнянні зі здоровими вагітними. При цьому при вивчені статусу фолієвої кислоти визначено статистично значиме переважання дефіциту фолієвої кислоти у пацієнтів основної групи з постковідним синдромом у порівнянні з групою контролю (табл. 1).

Таблиця 1

Показники Д-димеру, фолієвої кислоти та гомоцистеїну у периферійній крові вагітних контрольної групи та у вагітних з позитивним SARS-CoV-2 в першому, другому та третьому триместрі вагітності (M±m)

Показники	Здорові вагітні	Вагітні з позитивним SARS-CoV-2
	3 триместр	3 триместр
	n=25	n=60
Д-димер, мкгФЕО/мл	0,56±0,16	16,48±4,25 p<0,001
Фолати, мкг/л	5,88±0,08	2,56±0,09 p<0,05
Гомоцистеїн, мкмоль/л	7,8±2,28	47,8±4,36 p<0,05
p	достовірність між показниками у вагітних фізіологічним перебігом та пацієнтами з SARS-CoV-2	

Найбільш значущим відхиленням від норми за результатами лабораторних досліджень гемостазу у 46% пацієнток із COVID-19 було підвищення концентрації D-димеру в 10 і більше разів у порівнянні з показниками здорових вагітних. Середнє значення Д-димеру у здорових вагітних було 0,56±0,16 мкгФЕО/мл, тоді як в основній групі цей показник становив 16,48±4,25 мкгФЕО/мл, (p<0,001). Отже, вірус SARS-CoV-2 розбалансовує коагулянтну систему гомеостазу вагітних жінок.

Існують лише поодинокі наукові повідомлення щодо впливу дефіциту фолатів на розвиток ускладнень перебігу вагітностей [20, 21]. При цьому ми не зустріли в літературі досліджень з вивчення можливих взаємозв'язків між ускладненнями вагітності та перебігом постковідного синдрому у вагітних. У нашому дослідженні в групі контролю рівень фолатів складав 5,88±0,08 мкг/л, тоді як в основній групі цей показник достовірно знижався і становив 2,56±0,09 мкг/л (p<0,05), у порівнянні з показниками у жінок з фізіологічним перебігом вагітності), що можна вважати фактором ризику розвитку ускладнень перебігу вагітності на фоні постковідного синдрому. А вагітним, що мають в анамнезі коронавірусну хворобу під час вагітності, слід визначати рівень фолатів і проводити корекцію його рівня продовж усього терміну вагітності.

Ми вважали за доцільне дослідити рівень гомоцистеїну при постковідному синдромі у вагітних, враховуючи, що обмін гомоцистеїну тісно зв'язаний з фолатним обміном. У нашому дослідженні середній рівень гомоцистеїну в групі контролю складав 7,8±2,28 мкмоль/л. Вірус SARS-CoV-2 мав негативний вплив на обмін гомоцистеїну та викликав у вагітних в 3 триместрі помірну гіпергомоцистеїнемію (47,8±4,36) мкмоль/л, p<0,05).

Деякі додаткові міркування можна зробити, критично проаналізувавши результати цих опублікованих досліджень. У дослідженні, проведеному Понті та його колеги виявили, що підвищення рівня гомоцистеїну було пов'язане з лікарняним ризиком смертності, але співвідношення шансів також було відносно скромним (тобто 1,06), з концентрацією гомоцистеїну, яка відрізнялася лише на 2,6 мкмоль у тих, хто не вижив, і тих, хто вижив [23]. Особливо важливо відзначити, що хоча більш високі рівні гомоцистеїну пов'язані з серцево-судинними подіями або венозною тромбоемболією [22, 23], рандомізовані дослідження показали, що втручання, що знижують гомоцистеїн, не є ефективними для значного зниження частоти серцево-судинних захворювань [26]. Загалом, різниця між середніми значеннями пацієнтів із нетяжким та важким перебігом COVID-19, про які повідомлялося в трьох статтях, завжди була позитивною, становлячи 15,1% [23].

На завершення, незважаючи на обмежені докази, які були зібрані на даний момент, підвищення рівня гомоцистеїну та фоні дефіциту фолатів є потенційно корисним маркером для прогнозування ризику несприятливого прогресування у пацієнтів з COVID-19.

Висновки. Отже, вірус SARS-CoV-2 під час вагітності має негативний вплив на перебіг вагітності та розбалансовує коагулянтну систему гомеостазу. Гіпергомоцистемію та зниження рівня фолатів можна вважати перспективним маркером оцінки ризику розвитку ускладнень перебігу вагітності на фоні постковідного синдрому.

Перспективи подальших досліджень

Антифосфоліпідний синдром, різні види тромбофілій та гіпергомоцистеїнемія у вагітних в рутинному обстежені не проводиться, але саме ці пацієнти потрапляють в групу ризику тромботичних ускладнень та розладів гомеостазу, а також таких ускладнень вагітності, як гестози, фетоплацентарні порушення, дистрес та синдром затримки розвитку плода. Тому, нанашу думку, в подальших досліджень є важливим вивчення цих коморбідних станів у вагітних, особливо у категорії пацієнтів з постковідним синдромом.

Конфлікт інтересів: автори не мають конфлікту інтересів, про який слід повідомляти.

Фінансування: автори заявили, що це дослідження не отримало фінансової підтримки.

Література

1. Міщенко ВП, Лавриненко ГЛ, Ібрагімова ЛІ, Швага МЮ. Особливості прегравідарної підготовки майбутніх батьків після перенесеного захворювання Covid-19. Збірник наукових праць акушер-гінекологів України. 2022; 2(50):64-71. doi: 10.35278/2664-0767.2(50).2023.274995

2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Наказ МОЗ України від 24.01.2022р. № 151 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2022 [цитовано 2023 Сер 20]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_151_ykpmd_giprozlvagitn.pdf

3. Aabakke AJM, Petersen TG, Wøjdemann K, Ibsen MH, Jonsdottir F, Rønneberg E, et al. Risk factors for and pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 in pregnancy according to disease severity: A nationwide cohort study with validation of the SARS-CoV-2 diagnosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2023;102(3):282-93. doi: 10.1111/aogs.14512

4. Abu-Farha M, Al-Sabah S, Hammad MM, Hebbar P, Channanath AM, John SE, et al. Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. Front Pharmacol [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 20];11:587451. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.587451/full doi: 10.3389/fphar.2020.587451

5. Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, Ogbourne SM, Sit ML, Fuchs S, et al. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. Thromb Haemost. 2003;89(3):561-72.

6. 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

7. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, Jimenez D, Burton JR, Der Nigoghossian C, et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. Thromb Haemost. 2020;120(7):1004-24. doi: 10.1055/s-0040-1713152

8. Blitz MJ, Gerber RP, Gulersen M, Shan W, Rausch AC, Prasannan L, et al. Preterm birth among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021;100(12):2253-9. doi: 10.1111/aogs.14269

9. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.14817

10. Carpenè G, Negrini D, Henry BM, Montagnana M, Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. Diagnosis (Berl). 2022;9(3):306-10. doi: 10.1515/dx-2022-0042

11. Castro P, Matos AP, Werner H, Lopes FP, Tonni G, Júnior AJJ. Covid-19 and pregnancy: an overview. Rev Bras Ginecol Obstet. 2020;42(7):420-6. doi: 10.1055/s-0040-1713408

12. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. Arch Neurol. 1998;55(11):1449-55. doi: 10.1001/archneur.55.11.1449

13. Dashraath P, Wong JLJ, 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

14. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021;27(1):36-46. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.007

15. Einarsdóttir K, Swift EM, Zoega H. Changes in obstetric interventions and preterm birth during COVID-19: A nationwide study from Iceland. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021;100(10):1924-30. doi: 10.1111/aogs.14269

16. Facciolà A, Micali C, Visalli G, Venanzi Rullo E, Russotto Y, Laganà P, et al. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes and scientific evidence about vaccination. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(7):2610-26. doi: 10.26355/eurrev_202204_28499

17. Fouda EM, Wahba NS, Elsharawy AIM, Ishak SR. Serum homocysteine level in pediatric patients with COVID-19 and its correlation with the disease severity. Pediatr Pulmonol. 2022;57(7):1701-8. doi: 10.1002/ppul.25920

18. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. Lancet. 1999;354(9176):407-13. doi: 10.1016/S0140-6736(98)11058-9

19. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med. 2020;48(9):1358-64. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458

20. Kalan Sarı I, Keskin O, Seremet Keskin A, Elli Dağ HY, Harmandar O. Is Homocysteine Associated with the Prognosis of Covid-19 Pneumonia. Int J Clin Pract [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 20];2023:9697871. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9998149/pdf/IJCLP2023-9697871.pdf doi: 10.1155/2023/9697871

21. Sahu KK, Lal A, Mishra AK. COVID-2019 and pregnancy: A plea for transparent reporting of all cases. Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 20];99(7):951. Available from: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/aogs.13850 doi: 10.1111/aogs.13850

22. Keskin A, Ustun G, Aci R, Duran U. Homocysteine as a marker for predicting disease severity in patients with COVID-19. Biomark Med. 2022;16(7):559-68. doi: 10.2217/bmm-2021-0688

23. Menter T, Mertz KD, Jiang S, Chen H, Monod C, Tzankov A, et al. Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. Pathobiology. 2021;88(1):69-77. doi: 10.1159/000511324

24. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020;57(6):389-99. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685

25. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5

26. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? Diagnostics (Basel) [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 20];11(1):94. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4418/11/1/94 doi: 10.3390/diagnostics11010094

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

CONCENTRATIONS OF D-DIMER, FOLIC ACID AND HOMOCYSTEIN IN PREGNANT WOMEN WITH POST-COVID SYNDROME

Yu. B. Yakymchuk, A. V. Boychuk, O. M. Yakymchuk

Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky (Ternopil, Ukraine)

Summary

Introduction. The problem of decreasing birth rate is becoming the main medical and social problem of modern Ukraine. Therefore, the preservation of each pregnancy is the main task of obstetrics. The outbreak of a global pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus, war, population migration abroad and within the country have created unprecedented medical and economic problems.

The aim of the study was to investigate the relationship between D-dimer, folic acid (vitamin B9) and homocysteine levels and major pregnancy complications in the third trimester in pregnant women with post-COVID syndrome.

Material and methods. 60 pregnant women (the main group) with SARS-CoV-2, positive Ig A, M or G to SARS-CoV-2 participated in the study. The control group consisted of 25 women with normal pregnancies. The test system used for the determination of folic acid was from Monobind Inc. (USA) and Axis-Shield Diagnostics LTD (UK) for homocysteine. D-dimer studies were performed on a Coag Chrom 3003 analyzer. Statistical analysis of the study results was performed using the Statistica.10 program package for Windows.

The study was approved by the Ethics Committee of the Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevskii (protocol No. 61 dated November 13, 2020).

Quantitative results for normally distributed data are presented as arithmetic mean (M) ± root mean square deviation (m). Results of qualitative measurements were presented as number (n) and percentage (%). Statistical analysis of the research results was performed using the Statistica.10 statistical package for Windows.

The study was conducted within the framework of the National Development Program "Improvement of Diagnosis and Treatment of Pregnant Women with Burdened Somatic History" of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Ternopil State Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky (state registration number N 0121U100153, performance period 2021-2023).

Results. According to our research, patients of both groups did not differ from each other in terms of age, body mass index (BMI), erythrocyte and hemoglobin levels ($p>0.05$). Among the pregnant women in the main group, 25 pregnant women (41.7%) had a mild form of coronavirus disease, 14 (23.3%) pregnant women had pneumonia and were hospitalized, and 21 (35.0%) pregnant women had pneumonia and required oxygen support. The SARS-CoV-2 virus upsets the coagulation homeostasis system of pregnant women. The average value of D-dimer in healthy pregnant women was 0.56±0.16 μgFEO/ml, while in the main group this indicator was 16.48±4.25 μgFEO/ml ($p<0.001$). In our study, the folate level in the control group was 5.88±0.08 μg/L, while in the main group this indicator significantly decreased and was 2.56±0.09 μg/l ($p<0.05$), compared with indicators in women with a physiological pregnancy, which can be considered a risk factor for the development of complications during pregnancy against the background of post-COVID syndrome. The average level of homocysteine in the control group was 7.8±2.28 μmol/l. The SARS-CoV-2 virus had a negative effect on homocysteine metabolism and caused moderate hyperhomocysteinemia (47.8±4.36 μmol/l, $p<0.05$) in pregnant women in the 3rd trimester.

Conclusions. Therefore, SARS-CoV-2 virus during pregnancy has a negative effect on the course of pregnancy and upsets the coagulation system of homeostasis. Hyperhomocysteinemia and a decrease in folate levels can be considered a promising marker for assessing the risk of complications during pregnancy against the background of post-COVID syndrome.

Key words: Pregnancy; SARS-CoV-2; Homocysteine; Folic Acid; D-dimer.

Контактна інформація:
Якимчук Юлія Богданівна – доктор філософії, асистент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).
e-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-3905-1310

Бойчук Алла Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).
e-mail: boychuk_alla@tdmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-2191-0383
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/W-1870-2017
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603457364

Якимчук Олександр Миколайович – доктор філософії, асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).
e-mail: yakymchuk_om@tdmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-6369-042X

Contact Information:
Yulia Yakymchuk – PhD, Assistant Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky (Ternopil, Ukraine).
e-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-3905-1310

Alla Boychuk – Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky (Ternopil, Ukraine).
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-2191-0383
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/W-1870-2017
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603457364

Oleksandr Yakymchuk – PhD, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky (Ternopil, Ukraine).
e-mail: yakymchuk_om@tdmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-6369-042X

CC BY

Надійшло до редакції 13.05.2023 р.
Підписано до друку 16.08.2023 р.

УДК: 618.175-055.25-056.257
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.12

ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ПОРУШЕННЯМ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ

О. І. Боднарюк[1], О. А. Андрієць[1], А. В. Семеняк[1], А. А. Боршуляк[2], А. В. Андрієць[1]

Буковинський державний медичний університет[1]
(м. Чернівці, Україна),
Кам'янець-подільський медичний фаховий коледж[2]
(м. Кам'янець-Подільський, Україна)

Резюме

Нормалізація менструальної функції у дівчат-підлітків є профілактикою порушень репродуктивного здоров'я в майбутньому, що обумовлює необхідність у нових методах терапії.

Мета дослідження. *Нормалізувати менструальний цикл та зменшити масу тіла у дівчат-підлітків із порушенням менструальної функції та ожирінням різного ступеню шляхом розроблення ефективного удосконаленого комплексу лікування.*

Матеріал та методи дослідження. *Сформовано дві групи: контрольну – 31 здорова дівчина-підліток та основну – 79 дівчат-підлітків із порушенням менструальної функції та ожирінням, яких розподілено на дві підгрупи: I – 44 отримували розроблене нами лікування, II – 35 отримували традиційну загальноприйняту терапію.*

Методи дослідження: *загальноклінічне, гінекологічне, УЗД. Статистичний аналіз за загальноприйнятими методами варіаційної статистики.*

Схвалення наукової роботи отримано від Біоетичної комісії Буковинського державного медичного університету (Україна).

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Профілактика, діагностика та лікування розладів перинатального періоду та репродуктивної системи жінок і дівчат-підлітків» (No 201110H, номер державної реєстрації 0111U006499).

Результати дослідження. *Запропоноване лікування призводить до достовірного зниження індексу маси тіла не залежно від ступеню ожиріння, глюкози при другому ступеню з 4,86 ± 0,43 ммоль/л до 4,65 ± 1,1 ммоль/л ($p < 0.05$) і при третьому з 5,81 ± 0,12 ммоль/л до 4,93 ± 0,7 ммоль/л. ($p < 0.05$), встановленню регулярного менструального циклу у 90,3% при олігоменореї менше двох років і 79,3%, якщо більше двох років, при традиційній терапії – 78,0%, 58,9% ($p < 0,05$).*

Висновки. *Удосконалений комплекс лікування направлений на нормалізацію менструального циклу у 90,3%, зменшення маси тіла та попередження синдрому полікістозних яєчників.*

Ключові слова: *лікування дівчат-підлітків; порушення менструальної функції; ожиріння.*

Вступ.

Порушення менструальної функції (ПМФ) у дівчат-підлітків призводить до розладів функціонування репродуктивної системи у фертильному віці, що робить проблему актуальною для вивчення.

Пубертатний період характеризується активним пристосування всіх ланок репродуктивної системи до циклічного функціонування та встановлення тісного взаємозв'язку між параметрами овариального резерву і гормонального фону. Дієвим заходом профілактики порушень репродуктивного здоров'я в майбутньому, що обумовлює необхідність до нових підходів саме негормональної терапії й своєчасного її призначення є встановлення нормальної менструальної функції у дівчат-підлітків. В сучасних умовах дівчатам-підліткам із ПМФ призначаються загальнозміцнююча терапія, гомеопатичні засоби (базисна терапія), і лише при неефективності лікування – гормональна терапія [1-3].

Встановлено, що порушення гормонально-метаболічного статусу у підлітковому віці, розвиток клініко-гормональних ознак, характерних для СПКЯ, залежать від тривалості порушення менструальної функції, особливо у випадках відсутності лікувальних заходів [4, 5].

Призначене лікування повинно бути суто індивідуальним із урахуванням патогенетичних особливостей розвитку і перебігу порушення менструальної функції у кожному окремому випадку. В основі розвитку оваріальної гіперандрогенії та хронічної ановуляції при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) полягає неадекватна секреція гонадотропінів, ожиріння, гіперінсулінізм та інсулінорезистентність, що також має значення при лікування ПМФ [6-10]. Згідно даних літератури підходи до лікування є різними, однак за даними Sanchez-Garrido M. A. та Tena-Sempere M. метаболічна дисфункція, яка є в основі СПКЯ, повинна корегуватися в першу чергу [11].

Важливість міоінозитола та його похідних для підтримки фізіологічного перебігу багатьох процесів в організмі людини встановлена в результаті систематичного аналізу публікацій про міоінозитол. Основна функція міоінозитолу та його похідних полягає у забезпеченні функціонування таких найважливіших рецепторів, як рецептори інсуліну, репродуктивних гормонів, факторів росту, катехоламінів та участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу. Більше половини інозітолзалежних білків необхідні для підтримки функціонування серцево-судинної системи, імунітету та центральної нервової системи. Однак значна кількість похідних міоінозитолу взаємодіють зі специфічними білками, які беруть участь у функціонуванні репродуктивної системи і розвитку ембріона. Міоінозитол є важливим синергистом фолатів і інших вітамінів (B_5, PP) і мінералів (кальцій, магній). Всі ці ефекти вказують на суттєві перспективи його застосування в акушерсько-гінекологічній практиці [12, 13].

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

Дія міо-інозитолів спрямована на відновлення і підтримання вітамінно-мінерального балансу, нормалізацію співвідношення вітамінів, мікроелементів; регуляцію метаболічних процесів (ліпідний, вуглеводний обмін); полегшують розщеплення і виведення жирів з організму; оптимізують репродуктивну здатність. Вказані ефекти в результаті регулюють менструальний цикл та зменшують масу тіла.

Відомо, що темпи та строки статевого дозрівання, стан менструальної функції у дівчат тісно пов'язані з наявністю різного ступеню ожиріння, що має неабиякий вплив на процес стероїдогенезу [14-16].

Розвиток порушень менструальної функції у дівчат із ожирінням має стадійність, де мають місце гіпергонадотропінемія в першій фазі менструального циклу, яка до лютеїнової фази циклу нормалізується і супроводжується гіперандрогенією, гіперкортизолемією, при нормальних значеннях естрадіолу з прогестероном [17-19].

Деякі автори стверджують, що основним нейрогормональним відхиленням є значні порушення в ритмі секреції гонадотропінів, їх прогресуюче зниження по мірі того, як відбувається збільшення індексу маси тіла, що обумовлено гіперпролактинемією і, можливо, зниженням секреції гонадолиберинів гіпоталамуса. Вони вважають, що інсулінорезистентність та гіперінсулінемія підвищують синтез ЛГ-залежних андрогенів в яєчниках, що мають вплив на інсуліноподібний фактор росту-1 тека-клітин яєчників і спричиняють запуск всього каскаду генетично запрограмованих і обумовлених зовнішніми факторами порушень менструальної функції. На сьогоднішній день, як визначальні чинники в порушеннях менструальної функції при ожирінні, розглядаються центральні механізми регуляції гонадотропної функції гіпофіза, місцеві яєчникові фактори та метаболічні порушення. Таким чином, крім наростання ступеня тяжкості ожиріння, захворювання призводить до виникнення різних форм порушень менструальної функції з моменту становлення менархе [20, 21].

Важливим для лікування ожиріння є метформін, відомий, як патогенетичний засіб для лікування ожиріння, за рахунок впливу на показники вуглеводного і ліпідного обмінів, що в свою чергу призводить до зменшення маси тіла і апетиту. Метформін зменшує інсулінорезистентність, нормалізує рівень глюкози крові, пригнічує її продукцію, покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну, пригнічує окиснення жирних кислот, підсилює інсулінозалежну утилізацію глюкози, має анорексигенний ефект, нормалізуючи обмін речовин, регулює інсулін плазми крові [22-25]. Зменшення маси тіла зрештою призводить до нормалізації менструального циклу [26-28].

Аналізуючи літературні дані щодо лікування ПМФ слід відзначити, що більшість досліджень висвітлюють вивчення впливу лише одного препарату, який має вплив на одну з ланок патогенетичного механізму. Тому розробка нових та удосконалених комплексів лікувальних заходів із урахуванням його різних ланок може значно покращити ефективність терапії захворювання [29-31].

Детальний аналіз літературних даних свідчить про великий інтерес до ПМФ у пубертатному періоді, що вказує на актуальність проблеми та відсутність єдиної думки щодо лікування дівчат-підлітків з ПМФ та ожирінням [32-34].

Метою даного дослідження є нормалізувати менструальний цикл та зменшити масу тіла у дівчат-підлітків із ПМФ та ожирінням різного ступеню шляхом розроблення ефективного удосконаленого комплексу лікування.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети пацієнтки розподілені на дві групи: котрольну (КГ) – 31 здорова дівчина-підліток без ПМФ та ожиріння та основну – 79 дівчат-підлітків із ПМФ на фоні ожиріння, яких розподілено методом рандомізації на 2 підгрупи I (I ПГОГ) n = 44, пацієнтки якої, крім базисної терапії, додатково отримували розроблений нами удосконалений комплекс лікування, II – порівняння (II ПГОГ) n = 35, пацієнтки якої отримували традиційну загальноприйняту терапію.

При проведенні досліджень використані такі методи: загальноклінічне обстеження (скарги, збір анамнезу, загальносоматичний огляд), та спеціальні методи дослідження для визначення гормонального фону, УЗД. Усім дівчаткам-підліткам проводилося гінекологічне дослідження.

Статистичний аналіз проводився 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 НДР кафедри акушерства та гінекології, УДК 618.1-053.34 + 618.1-0536 /.8] –07-084-08 «Профілактика, діагностика та лікування розладів перинатального періоду та репродуктивної системи жінок і дівчат-підлітків» (No 201110H, номер державної реєстрації 0111U006499, термін виконання 02.2011-12.2015).

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження встановлено: час настання менархе в контрольній групі у межах від 12 до 14 років, що відповідає звичайним термінам, майже у половини хворих (53,3%) основної групи настання першої менструації запізнювалося, менархе починалася після 14 років, що було в 5 разів частіше, ніж в контрольній групі (табл. 1).

Скарги у ОГ на затримку менструації від 42 днів до 6 місяців ($126,7 \pm 2,5$), ($p < 0,05$). Тривалість менструації у ОГ $2,1 \pm 0,05$ днів, і була достовірно коротше, ніж у КГ – $4,1 \pm 0,05$ днів ($p < 0,05$) (табл. 2). Обсяг менструації, який визначається за методом Yanssen J. R. (2001), у ОГ $10,2 \pm 0,05$; 0,4 бали (в середньому 1-2 прокладки в день) і був достовірно нижче, ніж у КГ – $17,3 \pm 0,07$; 1,5 бали (2-3 прокладки в день) ($p < 0,05$).

На момент звернення до лікаря дівчата із ожирінням різного ступеню (табл. 3)

Таблиця 1

Час настання менархе

Вік Менархе	Основна група (n=79)	Контрольна рупа (n=31)
10-12 років	9 (11,5%)	2 (6,45%)
12-14 років	59 (74,3%)	11 (35,48%)
14-16 років	8 (10,2%)	17 (54,83%)
пізніше 16 років	1 (1,28%)	1 (3,24%)

Таблиця 2

Тривалість затримки менструації у дівчат з порушенням менструальної функції на фоні ожиріння

Ознака		Основна група (n=79)
Тривалість затримки менструації	1-2 місяці	32 (40,51%)
	2-3 місяці	24 (30,38%)
	3-4 місяці	16 (20,25%)
	4-5 місяців	5 (6,33%)
	5-5,5 місяців	2 (2,53%)

Таблиця 3

Частота та ступінь ожиріння у дівчат-підлітків

Характеристика	Основна група (n = 79)	Контрольна група (n=31)
ІМТ	34,7±4,2	26,3±2,1
ОТ	102,3±9,6 см	76,3±4,6 *см
Надлишкова маса тіла (n,%)	0	5 (16,1%)*
Ожиріння I ступеня (n,%)	44 (55,6%)	0
Ожиріння II ступеня (n,%)	24 (30,3%)	0
Ожиріння III ступеня (n,%)	11 (13,9%)	0

При проведення УЗД органів малого тазу встановлено, що середні значення розмірів матки у пацієнток з ПМФ на фоні ожиріння, виявилися нижчими, ніж у дівчат КГ. Також у пацієнток ОГ було відмічено зменшення всіх параметрів розміру матки у порівнянні з дівчатами КГ. Гіпоплазія матки спостерігалась майже у кожної другої хворої з ПМФ на фоні ожиріння 36 (45,46%).

Встановлено, що у ОГ має місце суттєве збільшення розмірів яєчників у порівнянні із дівчатами з регулярним МЦ і відповідним менструальним віком.

При аналізі структури яєчників встановлено, що у дівчат-підлітків з ПМФ на фоні ожиріння ехографічна структура яєчників характеризувалася мультифоллікулярною будовою – дифузне розташування фолікулів середнього діаметра 1,2 ± 0,12 см на тлі збільшення обсягу яєчників. Виявлені ехографічні зміни структурної морфології яєчників є ранніми ознаками формування полікістозних яєчників у дівчат-підлітків з ПМФ на фоні ожиріння, незалежно від клінічної форми.

Основною стратегію розробки підходів до лікування дівчат-підлітків із ПМФ на фоні ожиріння, які були включені в ОГ, є корекція порушень гормонально-метаболічного стану та зниження маси тіла.

Про репрезентативність між підгрупами обстежених свідчить відсутність вірогідних відмінностей за віком, ІМТ, менархе, відсутністю або наявністю вираженого гірсутизму, ультразвуковими параметрами матки і яєчників, та надає можливість використання в подальшому для об'єктивної оцінки відмінностей у ефективності різних схем застосованої терапії в групах.

Пацієнтки II ПГОГ отримували лише традиційну, загальноприйняту терапію, до якої входив збалансований режим харчування, та контрольовані фізичні навантаження. З метою регуляції менструальної функції пацієнткам застосовувався гомеопатичний засіб, що містить Agnus castus, Pulsatilla D3, Rosmarini officianlis D2, Apis mellifica D3 і призначається по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 3 місяців.

Пацієнткам I ПГОГ запропоновано до комплексу загальноприйнятої терапії додатково включити препарати міоінозітолу і метформін. Міоінозітол призначали по 2 капсули на добу протягом 3-6 місяців. Для лікування можливим є застосування інших препаратів з аналогічним складом.

Враховуючи наявність абдомінального ожиріння, ознаки гіперінсулінізму, порушення толерантності до глюкози, призначали препарати метформіну в початковій дозі 500-750 мг на добу (250 мг 2-3 рази на день). Курс лікування 3-6 місяців, потім проведення контрольного обстеження.

Оцінку ефективності лікування проводили за динамікою регресії основного клінічного симптому захворювання та нормалізацією маси тіла. Задовільним вважали результат лікування, коли у пацієнтки на тлі проведеної терапії з'являлись регулярні менструації та зберігалися впродовж 12 місяців, незадовільним – збереження нерегулярних менструацій з тривалістю циклу більше 38 днів. Побічних явищ у пацієнток із ПМФ при застосуванні запропонованого лікувального комплексу зафіксовано не було.

В результаті проведеного лікування у всіх пацієнток I ПГОГ знизився ІМТ, достовірно при ожирінні

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

другого і третього ступеня ($p < 0.05$), що свідчить про високу ефективність проведеного комплексного лікування. Змінився і коефіцієнт відношення обсягу талії до об'єму стегон в бік зниження у всіх досліджуваних групах, але при ожирінні третього ступеня відмічалося його найбільше зниження 0,99 ± 0,2, даний факт свідчить про значне зменшення вісцерального жиру на передній черевній стінці.

Дані зміни інсулінорезистентності позитивно позначилися і на вуглеводному обміні, зокрема рівень глюкози в крові знизився у пацієнток при всіх ступенях ожиріння, достовірно при другого ступеня з 4,86 ± 0,43 ммоль / л до 4,65 ± 1,1 ммоль / л ($p < 0.05$) і при третій з 5,81 ± 0,12 ммоль / л до 4,93 ± 0,7 ммоль / л ($p < 0.05$), чого не спостерігалося у II ПГОГ.

Призначення запропонованого нами комплексу лікувальних заходів пацієнткам ОГ є патогенетично обгрунтованим, оскільки внаслідок проведеного лікування виявлена раніше інсулінорезистентність значно знизилася у всіх групах, але максимально і достовірно в групах з ожирінням другого і третього ступеню і стала практично в межах норми 21,48 ± 1,1 і 24,28 ± 1,9 ($p \leq 0,05$) відповідно.

Після проведення загальноприйнятого комплексу лікування позитивні зміни виявлені і в II ПГОГ. ІМТ знизився при всіх ступенях ожиріння, але достовірно знизилася маса тіла у жінок з другим ступенем ожиріння ($p < 0.05$). Зниження маси тіла переконливо підтверджено і зменшенням індексу відношення обсягу талії до об'єму стегон, достовірно він знизився саме в групі з другим ступенем ожиріння і склав 0,91 ± 0,2 ($p < 0.05$).

Встановлено, що у дівчат-підлітків I ПГОГ з різною тривалістю ПМФ як через 3 місяці від початку лікування, так і через 1 рік, встановлення регулярного менструального циклу, його ефективність реєструвалась практично з однаковою частотою (рис. 1).

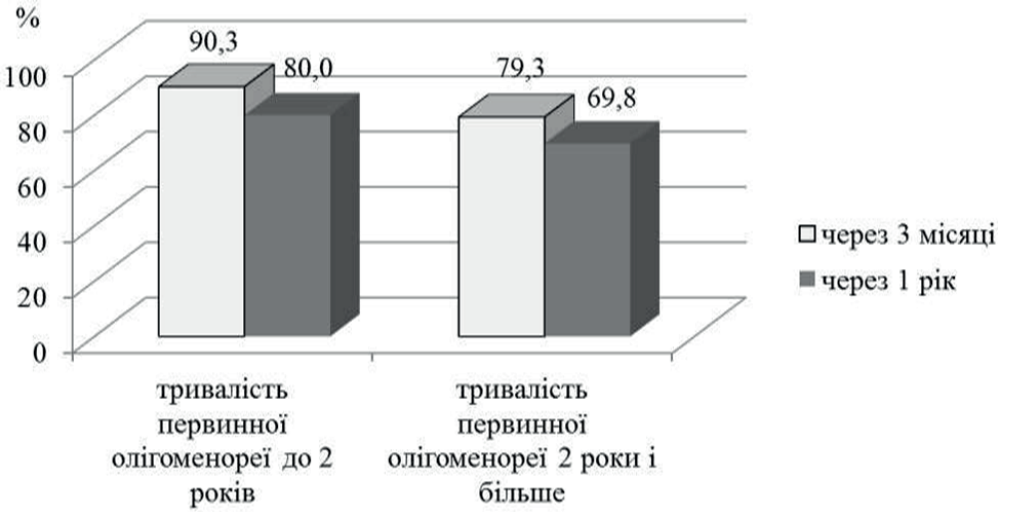


Рис. 1. Частота ефективного лікування ПМФ на фоні ожиріння у дівчат, що отримували удосконалений комплекс, %

Однак у деяких пацієнток, незважаючи на здавалося б досягнутий ефект, їх стан не стабілізувався, що потребувало продовження терапії.

Привертала увагу залежність частоти ефективного лікування хворих, які отримували базисну терапію, від тривалості ПМФ (до 2 років та 2 роки і більше) (рис. 2).

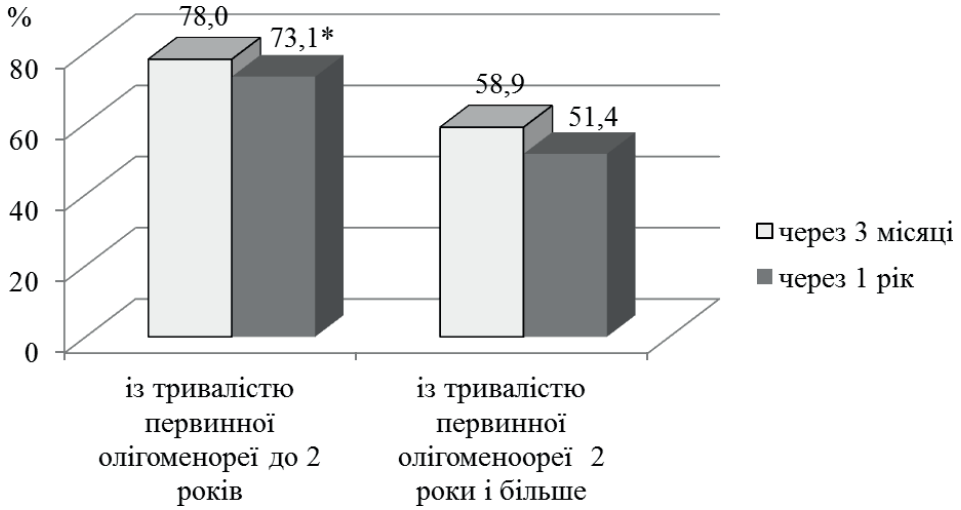


Рис. 2. Частота ефективного лікування ПМФ на фоні ожиріння у дівчат, що отримували традиційну терапію, %

**p < 0,05 у порівнянні із хворими з тривалістю існування первинної олігоменореї 2 роки і більше*

Так, якщо у хворих з тривалістю ПМФ 2 роки і більше, які отримували базисну терапію, ефективність лікування через рік становила лише 51,4%, то в пацієнток, які отримували вдосконалене лікування, позитивний ефект було досягнуто у 69,8%.

Висновки:

1. Встановлено, що у дівчат-підлітків І ПГОГ з різною тривалістю ПМФ як через 3 місяця від початку лікування, так і через 1 рік, встановлення регулярного менструального циклу, ефективність лікування реєструвалась практично з однаковою частотою. Отримані дані вказують на високу ефективність лікування у тому випадку, коли воно було розпочато у максимально ранні строки від моменту виникнення захворювання.

2. В результаті запропонованого нами удосконаленого комплексу лікування у всіх пацієнток знизився ІМТ, однак у пацієток І ПГОГ, достовірно при ожирінні другого і третього ступенів, у ІІ ПГОГ тільки при ожирінні другого ступеню. що свідчить про вищу ефективність проведеного комплексного лікування.

3. Зниження ефективності лікування у дівчат ІІ ПГОГ із тривалістю ПМФ 2 роки і більше, на наш погляд, може бути обумовлено тим фактом, що у деяких з них зі збільшенням тривалості захворювання починає формуватися СПКЯ. Слід зазначити, що вдосконалений комплекс спрямований саме для вирішення цих проблем.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується розроблення інших методів лікування для зменшення маси тіла та нормалізації менструальної функції.

Конфлікт інтересів. Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

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

Література:

1. Nooh AM, Abdul-Hady A, El-Attar N. Nature and Prevalence of Menstrual Disorders among Teenage Female Students at Zagazig University, Zagazig, Egypt. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016;29(2):137-42. doi: 10.1016/j.jpag.2015.08.008

2. Honour JW. 17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults. Ann Clin Biochem. 2014;51(4):424-40. doi: 10.1177/0004563214529748

3. State of hormonal balance in adolescent girls with menstrual function disorders associated with Obesity Borshuliak, A.V., Andriiets, O.A., Bakun, O.V., Sheremet, M.I., Varlas, V. N. Journal of medicine and life, 2021, 14(6), стр. 834-840 doi: 10.25122/jml-2021-0312

4. Barbieri RL. The endocrinology of the menstrual cycle. Methods Mol Biol. 2014;1154:145-69. doi: 10.1007/978-1-4939-0659-8_7

5. Glueck CJ, Morrison JA, Wang P, Woo JG. Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later. Metabolism. 2013;62(11):1597-606. doi: 10.1016/j.metabol.2013.07.005

6. Бачинська ІВ. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат-підлітків, хворих на аутоімунний тиреоїдит. Репродуктивна ендокринологія. 2016;5(31):60-4. doi: 10.18370/2309-4117.2016.31.60-64 Bachynska I. V.(2016) [Development of menstrual function and hormonal homeostasis in adolescent girls with autoimmune thyroiditis]. Reproductive endocrinology. doi: 10.18370/2309-4117.2016.31.60-64 (in Ukrainian)

7. Боршуляк А.А., Андрієць О. А., Боднарюк О. І., Андрієць А. В., Медицина сьогодні і завтра 90(2)2021, м. Харків. ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua. Borshulyak AA, Andriyets′ OA, Bodnaryuk OI, Andriyets′ AV.(2021) [Risk factors of menstrual function disorders against obesity]. Medicine Today and Tomorrow. In press. https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.2.bab (in Ukrainian).

8. Боршуляк А. А., Андрієць О. А., Приймак С. Г., Андрієць А. В. Корекція порушень менструальної функції у дівчат на тлі ожиріння //Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – Том 20, № 1 (75) 2021. – С. 5. doi: 10.24061/1727-0847.20.1.2021.01 Borshuliak A. A., Andriiets O. A., Pryimak S. H., Andriiets A. V.(2021) [Correction of disorders of menstrual function in girls against the background of obesity] Clinical anatomy and operative surgery. – Volume 20, № 1 (75) 2021. – S.5 doi: 10.24061/1727-0847.20.1.2021.01(in Ukrainian]).

9. Carroll J, Saxena R, Welt CK. Environmental and genetic factors influence age at menarche in women with polycystic ovary syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25(5-6):459-66. doi: 10.1515/jpem-2012-0047

10. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. Pediatrics [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 23];151(2): e2022060640. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/151/2/e2022060640/190443/Clinical-Practice-Guideline-for-the-Evaluation-and?autologincheck=redirected doi: 10.1542/peds.2022-060640

11. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. Mol Metab [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 23];35:100937. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221287782030003X?via%3Dihub doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001

12. Jamilian M, Foroozanfard F, Bahmani F, Talaee R, Monavari M, Asemi Z. Effects of Zinc Supplementation on Endocrine Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Biol Trace Elem Res. 2016;170(2):271-8. doi: 10.1007/s12011-015-0480-7

13. Lie Fong S, Schipper I, Valkenburg O, de Jong FH, Visser JA, Laven JS. The role of anti-Müllerian hormone in the classification of anovulatory infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;186:75-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.007

14. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Effects of a holistic yoga program on endocrine parameters in adolescents with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. J Altern Complement Med. 2013;19(2):153-60. doi: 10.1089/acm.2011.0868

15. Aydin Y, Hassa H, Burkankulu D, Arslantas D, Sayiner D, Ozerdogan N. What is the Risk of Metabolic Syndrome in Adolescents with Normal BMI who have Polycystic Ovary Syndrome? J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015;28(4):271-4. doi: 10.1016/j.jpag.2014.08.011

16. Itriyeva K. The effects of obesity on the menstrual cycle. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 23];52(8):101241. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1538544222001109?via%3Dihub doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101241

17. Facchinetti F, Orrù B, Grandi G, Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. Gynecol Endocrinol. 2019;35(3):198-206. doi: 10.1080/09513590.2018.1540578

18. Vigod SN, Strasburg K, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Systematic review of gamma-aminobutyric-acid inhibitory deficits across the reproductive life cycle. Arch Womens Ment Health. 2014;17(2):87-95. doi: 10.1007/s00737-013-0403-6

19. Costa-Barbosa FA, Telles-Silveira M, Kater CE. Congenital adrenal hyperplasia in the adult women: management of old and new challenges. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(2):124-31. doi: 10.1590/0004-2730000002987

20. Начьотова ТА, Шелудько ОЮ. Комплексна негормональна терапія при вторинній аменореї у дівчаток-підлітків. Здоров'я жінки. 2015;8:64-6. doi:10.15574/HW.2015.103.157 Nach'otova TA, Shelud'ko OIu. Kompleksna nehormonal'na terapiia divchat-pidlitkiv iz vtorynnoiu amenoreieiu [Complex non-hormonal therapy of adolescent girls with secondary amenorrhea]. Zdorov'e zhenshchiny. 2015;7:157-9. doi: 10.15574/HW.2015.103.157 (in Ukrainian).

21. Macut D, Bjekić-Macut J, Savić-Radojević A. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. Front Horm Res. 2013;40:51-63. doi: 10.1159/000341683

22. Arentz S, Abbott JA, Smith CA, Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2014[cited 2023 Aug 23];14:511. Available from: https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1472-6882-14-511.pdf doi: 10.1186/1472-6882-14-511

23. Fux Otta C, Fiol de Cuneo M, Szafryk de Mereshian P. Polycystic ovary syndrome: physiopathology review. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2013;70(1):27-30.

24. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea VL, Hudita D. Metformin-clinical pharmacology in PCOs. J Med Life. 2015;8(2):187-92.

25. Sabbadin C, Andrisani A, Zermiani M, Donà G, Bordin L, Ragazzi E, et al. Spironolactone and intermenstrual bleeding in polycystic ovary syndrome with normal BMI. J Endocrinol Invest. 2016;39(9):1015-21. doi: 10.1007/s40618-016-0466-0

26. Latronico AC, Arnhold IJ. Gonadotropin resistance. Endocr Dev. 2013;24:25-32. doi: 10.1159/000342496

27. Wu Y, Robinson N, Hardiman PJ, Taw MB, Zhou J, Wang FF, et al. Acupuncture for treating polycystic ovary syndrome: guidance for future randomized controlled trials. J Zhejiang Univ Sci B. 2016;17(3):169-80. doi: 10.1631/jzus.B1500301

28. Diri H, Karaburgu S, Acmaz B, Unluhizarci K, Tanriverdi F, Karaca Z, et al. Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2016;32(1):42-5. doi: 10.3109/09513590.2015.1080679

29. Asadi-Pooya AA. Reproductive disorders in patients with epilepsy; we need high-quality studies. Epilepsia. 2016;57(1):165-6. doi: 10.1111/epi.13260

30. Ashoush S, Abou-Gamrah A, Bayoumy H, Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42(3):279-85. doi: 10.1111/jog.12907

31. Slopień R, Warenik-Szymankiewicz A. Premature ovarian failure: diagnosis and treatment. Clin Exp Obstet Gynecol. 2014;41(6):659-61.

32. Viollet B, Foretz M. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. Ann Endocrinol (Paris). 2013;74(2):123-9. doi: 10.1016/j.ando.2013.03.006

33. Kort DH, Lobo RA. Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(5):487.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.009

34. Hillman JB, Huang B, Pinney SM, Biro FM. Early pubertal development and insulin sensitivity among school-aged girls: mediation via adiposity. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013;26(1):47-50. doi: 10.1016/j.jpag.2012.09.007

TREATMENT OF ADOLESCENT GIRLS WITH DISORDER OF MENSTRUAL FUNCTION DUE TO OBESITY

O. I. Bodnaryuk, O. A. Andriiets, A. V. Semeniak, A. A. Borshulyak, A. V. Andriiets

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Introduction. Normalization of menstrual function in adolescent girls is a prevention of reproductive health disorders in the future, which determines the need for new methods of therapy.

Aim of the study. To normalize the menstrual cycle and reduce body weight in adolescent girls with menstrual dysfunction and obesity of various degrees by developing an effective and advanced treatment complex.

Materials and methods. Two groups were formed: the control group – 31 healthy teenage girls and the main group – 79 teenage girls with menstrual disorders and obesity, divided into two subgroups: I – 44, who received the treatment developed by us, II – 35, who received the traditional, generally accepted therapy.

Research methods: general clinical, gynecological, ultrasound.

Statistical analysis according to generally accepted methods of variational statistics.

Approval of the scientific work was obtained from the Bioethics Committee of the Bukovyna State Medical University (Ukraine).

The work is a fragment of the research work «Prevention, diagnostics and treatment of disorders of perinatal period and reproductive system of women and adolescent girls» (201110H, state registration number 0111U006499).

Research results. The proposed treatment leads to a significant decrease in body mass index regardless of the degree of obesity, glucose in the second degree from 4.86 ± 0.43 mmol/l to 4.65 ± 1.1 mmol/l ($p < 0.05$) and in the third degree from 5. 81 ± 0.12 mmol/l to 4.93 ± 0.7 mmol/l ($p < 0.05$), establishing a regular menstrual cycle in 90.3% with oligomenorrhea for less than two years and 79.3% for more than two years, with traditional therapy – 78.0%, 58.9% ($p < 0.05$).

Conclusions. The improved treatment complex leads to normalization of the menstrual cycle in 90.3%, reduction of body weight and prevention of polycystic ovary syndrome.

Key words: Treatment of Teenage Girls; Menstrual Disorders; Obesity.

Контактна інформація:
Боднарюк Оксана Іванівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).
e-mail: bodnarjuk-oksana@bsmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0310-6874

Андрієць Оксана Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).
e-mail: oandriiets@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9103-8546

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

Боршуляк Алла Анатоліївна – викладач, Кам'янець-подільський медичний фаховий коледж
(м. Кам'янець-Подільський, Україна)
e-mail: akusherstvo1@bsmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6879-2652

Андрієць Анатолій Володимирович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).
e-mail: akusherstvo1@bsmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0717-1529

Contact Information:
Oksana Bodnariuk – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: bodnarjuk-oksana@bsmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0310-6874

Oksana Andriiets – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: oandriiets@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9103-8546

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

Alla Borshulyak – teacher, Kamianets-Podilskyi Medical College (Kamianets-Podilskyi, Ukraine).
e-mail: akusherstvo1@bsmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6879-2652

Anatolii Andriiets – PhD, Docent, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: akusherstvo1@bsmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0717-1529

Надійшло до редакції 20.05.2023 р.
Підписано до друку 15.08.2023 р.

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

УДК: 618.3-06:[616.9:578.822]:618.33
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.13

РИЗИК ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ ВНАСЛІДОК ПАРВОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА ШЛЯХИ ЇХ ПОПЕРЕДЖЕННЯ

***В. В. Біла*[1,2], *Н. П. Бондаренко*[2],**
В. М. *Тишкевич*[1], *Я. М. Вітовський*[2],

Т. В. Цапенко[2], С. В. Осадчук[2]
Перинатальний центр[1] м. Києва, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця[2] (м.Київ, Україна)

Резюме

Перебіг вагітності у інфікованих жінок в умовах ендемічних та епідемічних ситуацій пов'язаний з високим ризиком перинатальних втрат. Проте специфічної етіотропної терапії парвовірусної інфекції не існує. Недостатня реєстрація клінічних форм інфікування, можливий субклінічний або безсимптомний перебіг під час вагітності, відсутність чітких показань для обстеження вимагають впровадження ефективних методик, спрямованих на попередження негативного наслідку парвовірусної інфекції під час вагітності. Безперечно, в умовах сучасних медичних досягнень, здобуття нових знань щодо впливу парвовірусної інфекції дозволяє провести ранню діагностику ПВ19 у вагітних жінок. Зростаюча доступність такої процедури, як внутрішньоутробне переливання еритроцитарної маси, значно поліпшила прогноз щодо виживання для плодів з неімунною водянкою, індукованою ПВ19, проте має багато суперечливих даних, оскільки цей спосіб лікування не забезпечував у повній мірі упередження загибелі плоду. Це зумовило необхідність визначення та розробки критеріїв ефективності для даного методу лікування.Таким чином, з огляду на неухильне зростання частоти перинатальних втрат плода внаслідок парвовірусної інфекції, на сьогоднішній день не є вирішеними проблеми клінічного перебігу вагітності та прогнозування наслідків парвовірусної інфекції для плода у різних термінах вагітності, алгоритм ведення вагітності при можливому інфікуванні ПВ19 є актуальним вивчення цього питання. Вище викладене стало обґрунтуванням для проведення даного наукового дослідження.

***Мета роботи** – зниження частоти перинатальних втрат внаслідок внутрішньоутробного інфікування шляхом розробки алгоритму тактики ведення вагітності при парвовірусній інфекції.*

***Матеріали і методи дослідження.** Дослідження проводилось у рамках науково-дослідної теми кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця "Відновлення та збереження репродуктивного здоров'я і якості життя жінки в сучасних умовах при акушерській і гінекологічній патології" (№ держреєстрації 0113U007336). Задля вирішення поставленої мети було виконане скринінгове обстеження 1090 вагітних жінок з метою виявлення материнської вразливості до парвовірусної інфекції. Об'єм обстеження охоплював жінок, які мали симптоматику вірусного захворювання під час вагітності або високий ризик контакту з інфікованими (працювали в галузі охорони здоров'я, дитячих закладах, вдома мали дітей до 14 років). На другому етапі дослідження, була сформована основна група зі 129 пацієнток із позитивним результатом обстеження напарвовірус В19. Проаналізовано подальший перебіг вагітності, спосіб розродження та перинатальні наслідки у даних жінок. За висновком комісії з біоетики № 1 від 30.02.2020 року матеріали дослідження відповідають вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством та чинним нормативно-правовим актам України, вимогам Етичного кодексу лікаря України.*

***Результати дослідження.** На підставі результатів дослідження вагітних жінок з групи ризику інфікування встановлено, що частота виявлення парвовірусної інфекції в структурі акушерської патології становить – 11,8%. Особливо високий показник перинатальної смертності при реалізації неімунної водянки плода внаслідок інфікування парвовірусом В19, що є 108,6‰. Розроблено алгоритм тактики ведення вагітних жінок, який дозволив зменшити частоту перинатальних втрат при парвовірусній інфекціїзавдяки завдяки ранній діагностиці данної патології серед вагітних жінок з високим ризиком інфікування, серійному визначенню показників альфа-фетопротеїну в материнській крові, щотижневому ультразвуковому контролю за станом плода з допплерометрією кровоплину у СМА та венозній протоці плода протягом 10 тижнів. При маніфестації розвитку тяжкої фетальної анемії у плода з неімунною водянкою проводили сеанси внутрішньоутробної гемотрансфузії, оптимально у 23-25 тижнів вагітності. Ефективність виконання гемотрансфузії плода з неімунною водянкою внаслідок ПВ19 буде успішною за дотриманням таких критеріїв, а саме: вірусне обтяження в пуповинній крові не перевищує 4×10×5 МО/ml, max ПСШК СМА – 1,95±0,4 МоМ, гестаційний термін – 24±1,0 (23-25) тиждень, нормальні показники кровоплину у венозній протоці плода, відсутні ехографічні ознаки міокардиту. Застосування внутрішньоутробної гемотрансфузії плоду з неімунною водянкою внаслідок парвовірусної інфекції у II триместрі вагітності, було успішним у 72,7% (p=0,005). У разі виявлення, як компенсованого, так і декомпенсованого порушення в артерії пуповини, в терміні 27-32 тижні при наявності порушень кровоплину у венозній протоці проводили завчасне розродження шляхом кесарського розтину.*

***Висновки.** Ведення вагітності за розробленим алгоритмом у порівнянні з рутинним веденням вагітності знижує відносний ризик антенатальної загибелі плода на 21% (p=0,590), ризик ранньої неонатальної смертності на 84% (p=0,003), ризик перинатальної смертності на 77% (p=0,0004).Отримані дані засвідчують переважаючу ефективністьзапропонованого алгоритму.*

***Ключові слова:** перинатальна смертність, внутрішньоутробне інфікуваня (ВУІ), парвовірусна інфекція (ПВ19), неімунна водянка плода (НВП)*

Вступ

Серед причин смертності новонароджених упродовж останніх років внаслідок ВУІ (внутрішньоутробного інфікування) посідає одне з чільних місць, обумовлюючи від 11 до 45% дитячих втрат. Ризик ВУІ плода коливається значною мірою – від 0,01 до 75%, що зумовлено видом і типом збудника, характером інфекції в матері, супутньою патологією. Аналізуючи динаміку перинатальної смертності за останнє десятиріччя, нами виявлено зменшення цього показника в 2,6 рази, завдяки удосконаленню лікувально-діагностичних методів, проте загальний рівень зареєстрованої перинатальної смертності в Україні в 1,5 рази вищий за європейські показники [3,4,5, 20,22].

Згідно з Клінічним протоколом з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції» № 906 від 27.12.2006 р., перинатальними інфекціями вважаються захворювання плода або новонародженого, що виникають внаслідок гематогеної, амніальної, висхідної або низхідної інфекції в пізньому фетальному періоді (після 22-го тижня гестації) з клінічними проявами захворювання протягом раннього неонатального періоду. Одним із провідних факторів захворюваності та смертності в пери- та неонатальному періодах розвитку плода та новонародженого є парвовірусна інфекція (ПВ19). ПВ19-інфекція зустрічається приблизно у 8% загиблих плодів з неімунним набряком і у 27% плодів без вад розвитку [1,18,28]. Вірогідний ризик загибелі плода при цьому захворюванні вище, оскільки випадки безсимптомної інфекції у вагітних й досі не враховують, що спонукало нас до проведення проспективного та ретроспективного скринінгового дослідження на парвовірусну інфекцію у вагітних жінок з ризиком ВУІ [17,23]. Діагностика парвовірусної інфекції досить суперечлива, низка робіт підтверджують високий рівень серонегативності по IgM до парвовірусу у вагітних жінок інфікованих В19. За даними літератури рівень серонегативності Ig M у інфікованих парвовірусом жінок варіював від 14-62%. Для вдосконалення серологічних методів була застосована та оцінена нова тестова система «recombine parvovirus», яка базується на використанні рекомбінантних антигенів. Дана система поєднує переваги твердо фазного імуноферментного аналізу та Вестерн-блот методики. [24,25]

За даними сучасної літератури, вертикальна передача парвовірусу В19 від матері до плоду відбувається у 25-55% [6,10]. Механізм розвитку неімунної водянки внаслідок парвовірусу, довго залишався нез'ясованим. Гістологія ембріонів, інфікованих парвовірусом, показала значне зменшення еритропоетичних островців у паренхімі печінки. Вчені зробили висновок, що вплив ПВ19 може бути небезпечним для гемопоетичної системи плода, оскільки кількість незрілих попередників еритроцитів та інтенсивність гемопоезу плода в 3-5 разів перевищують дорослу форму гемопоезу у плода з тяжкою фетальною анемією (ФА) [14,21,31]. Цитоморфологічні дослідження плаценти та тканини серця інфікованих загиблих плодів доводять, що ПВ19 має цитолітичний вплив на ендотеліальні клітини плаценти, викликає апоптоз клітин трофобласту, вражає печінку плода, а також є чинником фетального міокардиту [9,15].Внаслідок ураження ланок кровоутворення у плода розвивається стійка лейкопенія за рахунок різкого зменшення нейтрофілів та тромбоцитопенія [16]. Водночас, розвиток водянки плода (hidropsfetalis) посилюється гіпоальбумінемією на фоні печінкової недостатності. Серцева недостатність пов`язується з розвитком тяжкої гіпоксії, а також ураженням серцевого м`яза [2]. Іноді у новонароджених, інфікованих під час вагітності, виявляються кальцинати у внутрішніх органах, в тому числі у ЦНС[27].

Очевидно, ризик загибелі плода є найбільшим, коли інфекція з'явилася до 20-го тижня вагітності, це пояснюється перевагою незрілих попередників еритропоезу характерною для цього гестаційного віку, оскільки існування життя еритроцитів екстрамедулярного походження, є, зрозуміло, коротшим, ніж червоних тілець на стадії гемопоезу в кістковому мозку. Велику роль відіграє фактор імунної відповіді плода, оскільки на 27-28 тижні вагітності мієлопоез згасає та посилюється лімфопоез. Відомо, що кількість лімфоцитів у плода збільшується по мірі збільшення терміну гестації. Вміст лімфоцитів до 22-27 тижня вагітності вже складає 10%. Екстрамедулярний гемопоез у плода триває до 24 тижня вагітності, потім поступово збільшується кількість гемопоетичних стволових клітин у кістковому мозку, що значною мірою сприяє виживанню плодів [12].

Оскільки, тільки в 1/3 випадків неімунної водянки плода, внаслідок парвовірусу В19, спостерігається спонтанне одуження, числені наукові дослідження були спрямовані на вдосконалення лікарняних заходів щодо запобігання втрати інфікованих плодів. У 1998 році внутрішньоутробна трансфузія еритроцитів була застосована, як метод терапії тяжкої форми ФА при парвовірусній інфекції з персистенцією вірусної ДНК в материнській крові при невиразних серологічних тестах. A. Z. Al-Riyami та низка інших авторів зазначили, що у випадках парвовірусного інфікування зазвичай проводиться обмежений курс внутрішньоматкової терапії, оскільки цей спосіб лікування не забезпечує повною мірою упередження загибелі плода від інфікування та має багато ризиків щодо збереження вагітності. Загальний коефіцієнт виживання плодів з неімунною водянкою становив 61,5% [7,11].Згідно з даними інших досліджень, успіх при внутрішньоутробному переливанні крові може досягати 84%. Коефіцієнт неврологічного розвитку в цих дітей варіювався в межах 2-х стандартних відхилень нормальної популяції та перевищував одне стандартне відхилення у трьох дітей [30] Ці дані свідчили на користь застосування внутрішньоутробної трансфузій еритроцитів для корекції фетальної анемії, викликаної ПВ19-інфекцією.

Нажаль, на сьогоднішній день специфічної етіотропної терапії парвовірусної інфекції у матері не існує.В залежності від клінічної форми парвовірусної

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

інфекції В19 проводиться посиндромна терапія (нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїдні препарати, трансфузія еритромаси) [23, 26, 29].При ураженні нервової системи, міокардиті, гепатиті лікування проводять шляхом внутрішньовенного введення людського імуноглобуліну[8,13].

Недостатня реєстрація клінічних форм інфікування, можливий субклінічний або безсимптомний перебіг інфекції у матері під час вагітності, відсутність чітких показань для обстеження вимагають більш детального контролю перинатальних наслідків парвовірусної інфекції та впровадження ефективних методик для їх запобігання.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальних втрат внаслідок внутрішньоутробного інфікування шляхом розробки алгоритму тактики ведення вагітності при парвовірусній інфекції.

Методи та матеріали

Дослідження було проведено в 2 етапи, шляхом проспективного та ретроспективного аналізу. На першому етапі було проведено скринінгове обстеження 1090 вагітних жінок з метою знайти материнську вразливість до парвовірусу В19. Об'єм обстеження охоплював жінок, які мали симптоматику вірусного захворювання під час вагітності, високий ризик контакту з хворими на інфекційну еритему (працювали в галузі охорони здоров'я, дитячих закладах, вдома мали дітей до 14 років). Діагностику (ПВ19) проводили ПЛР (inrealtime)у комплексі з імуноферментним аналізом вмісту IgM та IgG до ПВ19 за методикою Імуноблот та ELISA.

На другому етапі було відібрано інфікованих парвовірусом 129 (11,8%.) жінок, яких було розподілено на 3 основні групи відповідно до триместру вагітності – I, II та III. Ці групи поділено на підгрупи за наявністю клінічної симптоматики ПВ19 інфекції у відповідно на два варіанти: на два варіанти: "а" – асимптомного перебігу вірусної інфекції у матері (Іа, ІІа, ІІІа); "б" – з материнською симптоматикою гострого вірусного захворювання (Іб, ІІб, ІІІб) (табл. 1)

Таблиця 1

Розподіл основної групи залежно від клінічної симптоматики парвовірусу 19 і терміну гестації

Групи за клінічною формою прояву ПВ19	I триместр вагітності (n=45)		II триместр вагітності (n=48)		III триместр вагітності (n=36)		Загалом (n=129)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Асимптомна ("а")	6	33,3	19 p<0,01	39,6	30 p<0,01 p1<0,01	83,4	45	42,6
Симптомна ("б")	39	86,7	29 p<0,01	60,4	6 p<0,01 p1<0,01	16,6	74	57,4

Примітка. n – кількість спостережень у певній групі; p – вірогідність точного критерію Фішера порівняно з I триместром вагітності; p1 – вірогідність значущості точного критерію Фішера порівняно з II триместром.

Контрольну групу складали 90 здорових вагітних жінок у різних триместрах вагітності, з нормальним перебігом вагітності, не інфікованіTORCH, по 30 вагітних жінок в кожній підгрупі відповідно триместру (Ік, ІІк, ІІІк). У роботі аналізували зміни рівня концентрації АФП в материнській сироватці крові при інфікуванні, показники клітинного та гуморального материнського імунітету, щотижнево проводили ультразвуковий контроль стану плода, не пізніше 4 тижнів від встановленого інфікування матері з визначенням пікової систолічної швидкості кровоплинув середній мозковій артерії плода та у венозній протоці протягом 10 тижнів до повного покриття IgG до ПВ19. При неінвазивній діагностиці тяжкої анемії у плода з НВ (ПСШК СМА≥1,5 МоМ) рекомендували кордоцентез, при Ht≤30 – внутрішньоутробну гемотрансфузію плодові. Процедуру внутрішньоутробної гемотрансфузії (ВГТ) виконано у 11 випадках розвитку НВП, за методикою, регламентованою протоколом наказу МОЗ України № 255 (2006).Середній гестаційний термін плода при виконанні 24±1,0 тижнів. Показами до проведення кордоцентеза були ПСШК СМА плода понад 1,5 МоМ та полісерозит/водянка плода. Під час процедури набирали зразки для визначення Hb, Hct, кількості тромбоцитів та ретикулоцитів плода, а також ПЛР на ПВ19. У терміні вагітності понад 24+0 тижні перед проведенням кордоцентезу чи внутрішньоутробної гемотрансфузії проводили введення бетаметазону (12 мг двічі через 24 години). За день до операції замовляли еритроцитарну масу, що відповідає таким критеріям: перша (0) група крові, резус-негативна, гематокрит не менше 80%, в ідеалі лейкофільтрована. Показами виконання ВГТ вважається зниженні гемоглобіну менше 100 г/л або гематокриті плода < 30%,. Критерієм досягнення успіху був гематокрит плода, що відповідає 45-50%. Формула для визначення необхідного об'єму крові для переливання: Об'єм(мл)=(Бажаний рівень Hb – реальний Hb плода)×фето-плацентарний об'єм крові/Hb донорської крові=бажаний рівеньHb.

У виборі терміну розродження орієнтувалися на ранні (збільшення пульсаційного індексу 95 процентиль) та пізні (реверсний кровоплин) ознаки порушення кровоплину у венозній протоці плода. Перинатальні наслідки розглянуто з точки зору ефективності лікування НВП шляхом ВГТ. Порівнювався стан народжених малюків у вагітних жінок, які мали симп-

томатику парвовірусної інфекції під час вагітності, порівняно з асимптомним перебігом інфекції в матерів і контрольною групою. Гестаційний термін при розродженні вагітних жінок основної групи коливався в межах 27-40 тижнів, середній термін пологів складав 35,7 тижнів. Був проаналізований стан у 82/129 малюків, народжених від жінок основної групи, порівняно з 87/90 народжених з контрольної групи

На підставі отриманих результатів дослідження, розроблена тактика ведення вагітності при ПВ19 інфікуванні. Результати спостережень та обстеження кожної вагітної жінки заносили врозроблену індивідуальну карту та в електронну таблицю в програмі MSExcel. Статистичний аналіз проводили з використанням ліцензійної версії статистичного пакету Stata 12 На першому етапі аналізу оцінювали характер розподілу досліджуваних параметрів з метою визначення оптимальних алгоритмів статистичного аналізу. Описова статистика для якісних параметрів представлена у вигляді абсолютних величин та їх розподілу (частки, %). Кількісні ознаки представлено узагальнюючими характеристиками з оцінкою варіабельності: середнє значення (M), стандартне відхилення (SD) ознак, що мають розподіл близький до нормального, медіана (Me) і міжквартильний розмах (25-й і 75-й перцентилі) для відмінного від нормального розподілу ознак. Порівняння двох груп за кількісними ознаками при відповідності первинних даних параметрам нормального розподілу (оцінка за критерієм Шапіро-Уілка), проводили з використанням t-тесту. При не відповідності даних параметрам нормального розподілу порівняння груп проводили за критерієм Манна-Уітні (Mann-Whitney). При порівнянні трьох вибірок використовували критерій Краскела-Уолліса. Для порівняння розподілів характеристик якісних параметрів використовували критерій Хі-квадрат ($\chi 2$). При частотах менше 5 застосовувався двосторонній точний критерій Фішера p (Fisherexact p) та при розрахунку показників відносного ризику поправку Haldane-Anscombe при числі випадків «0» в одній з груп. Оцінка відносного ризику проводилась шляхом визначення показника відношення шансів (OR) та 95% довірчого інтервалу. Статистичну вірогідність результатів порівняльного аналізу оцінювали з рівнем ймовірності похибки першого роду до 5% ($p<0,05$) та похибки другого роду до 20%.

Проведення дослідження погоджене Етичним комітетом НМУ імені О. О. Богомольця, протокол № 1 від 13.02.2020 року .

Дослідження здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки на проведення діагностики й лікування.

Результати дослідження та їх обговорювання

Особливості перебігу вагітності при інфікуванні ПВ19 характеризувались зростанням явищ загрози викидня, частоти хибних перейм, розвитком плацентарної дисфункції, НВП та затримки росту плода. Ускладнений перебіг вагітності, у інфікованих ПВ19 жінок має місце у 83,7% (108) проти 8,9% (89) в групі без інфікування. Відносний ризик інфікування при ускладненому перебігу вагітності – OR=52,33 (31,19-87,77). Встановлено, що парвовірусна інфекція супроводжується збільшенням несприятливих наслідків гестації: вагітністю, що не розвивається, мимовільними викиднями у 20,9% (27/129), вадами розвитку плода у 4,6% (7/129), неімунної водянки плода у 27,9% (36/129). Частота передчасних пологів у вагітних жінок з парвовірусною інфекцією зростає в 2,2 раза, плацентарної недостатності в 1,8 раза, ЗРП в 1,5 раза по відношенню до неінфікованих вагітних жінок.

Результати перинатальних втрат ПВ19-інфікування у вагітних жінок дослідних груп показали, що антенатальна загибель плода відбувалася в 14,9% (7/47) при наявності у матері клінічної симптоматики гострого ПВ19 захворювання та 4,1% (2/48) при асимптоматичному клінічного перебігу материнської інфекції за відсутності в контрольній групі (табл. 2).

Таблиця 2

Перинатальні втрати у вагітних жінок досліджувальних груп

Показник	Групи Iб, IIб, IIIб	Групи Iа, IIа, IIIа	Групи Iк, IIк, IIIк
Антенатальна загибель плода	14,9% (7)	4,1% (2)	0
Рання неонатальна загибель плода	20,6% (7)	0	0
Загалом у групах	29,8% (14)	4,1% (2)	0

Загалом частота перинатальних втрат була суттєво вищою в групі Симптомні (29,8%; 14), ніж Асимптомні (4,1%; 2) (p=0,0006; OR=10,4 (2,1-98,2)).

Показник перинатальної смертності внаслідок інфікування ПВ19 становив 124‰, що є достатньо вагомим показником у структурі перинатальної смертності порівняно з іншими чинниками.

Гестаційний термін при розродженні інфікованих вагітних жінок основної групи коливався в межах 27-40 тижнів, середній термін пологів складав 35,7 тижнів. Було проаналізовано стан у 82/129 малюків, народжених від жінок основної групи, порівняно з 87/90 народжених з контрольної групи. Структура порушень стану і захворюваність новонароджених представлені в табл. 3.Результати наслідків ПВ19 для новонароджених показали, що асфіксія виникала у 20,7% (17/82) новонароджених дітей від жінок основної групи, порівнюючи з симптоматикою гострої вірусної інфекції (29,4%; 10/82), при асимптоматиці ПВ19 (14,6%; 7) та новонароджених у контрольній групі здорових жінок (1,15%; 1/87). Основною причиною асфіксії при народженні були розвиток неімунної водянки плода (14,6%; 12/82) та затримки росту плода (29,3%; 24/82). Рання неонатальна смерть відбулась у 8,5% (7/82) новонароджених з неімунною водянкою, що розвивалася на тлі гострої клінічної симптоматики ПВ19 у вагітних жінок.

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

Таблиця 3

Структура порушень стану та захворюваність новонароджених у дослідних групах

Ускладнення раннього неонатального періоду	Новонароджені від матерів з асимптоматикою ПВ19 під час вагітності (48)	Новонароджені від матерів із симптоматикою ПВ19 під час вагітності (34)	Контрольна група, здорові жінки (87)
Асфіксія	14,6% (7) OR=14,8(1,7-676) p=0,0014*	29,4% (10) OR=35,8(4,5-572,0) p=0,0001*	1,15% (1)
ЗРП	31,2% (15) OR=19,3 (4,1-179,0) p=0,0001*	26,5% (9) OR=15,3(2,8-150,2) p=0,0001*	2,3% (2)
НВП	6,2% (3)	26,5% (9)	0
Сепсис	0	8,8%(3)	0
Міокардит	0	5,9%(2)	0
Рання неонатальна смерть	0	20,6% (7)	0

Результати проведеного дослідження стану плода при інфікуванні ПВ19 показали, що неімунна водянка, може реалізуватись на різних термінах гестації. Детальна сонографія, ехокардіографія, лабораторні показники й інвазивні процедури (амніо-кордоцентез) доводили, що парвовірусна інфекція під час вагітності розвиває внутрішньоутробну симптоматику НВП в більшості випадків на тлі фетальної анемії. НВП, інфікованого. Ехографічнорозвиток НВП базувався на тлі фетальної анемії або фетального міокардиту, та супроводжувався багатоводдям, плацентамегалією, гепатоспленомегалією у плода. Навіть помірна фетальна анемія у плода, інфікованого ПВ19, завжди супроводжувалась розвитком НВП, що є відмінним від гемолітичної анемії при ізосенсибілізації матері за резус-фактором. Визнано, що доплерометрична оцінка показників ПСШК СМА в плода – це надійний метод дослідження для передбачення розвитку НВП, індукованої ПВ19. ВизначенняПСШК СМА ≥1,5 МоМ демонструвала розвиток тяжкої ФА (RR 7,22 (5,8-9,55) при СІ 95%).Порушення венозного кровотоку у ВП (відсутня/зворотна а-хвиля) так само, як і в артеріях пуповини, тісно були пов'язані з репродуктивними та перинатальними втратами під час вагітності, ускладненої ПВ19-інфікуванням плода. Ультразвуковим предиктором розвитку застійної серцево-судинної недостатності в плода була поява реверсної хвилі кровотоку (а-реверс) у венозній протоці в момент скорочення передсердя, а також поглибленої та в кінцевому випадку реверсної фази ІВР. Очевидно, що вірус не обмежується враженням системи кровотворення плода, а також здатний вражати клітини ендотелію плода та кардіоміоцити, що супроводжується ендотеліїтом з виразним розвитком полісерозиту та дилятаційноюкардіомегалією. Слід зауважити, що розвиток дилятаційноїкардіомегалії зі змінами кровотоку у ВП є основним загрозливим фактором розвитку застійної серцево-судинної недостатності, що впливає на перинатальні втрати при ВУІ плода ПВ19. Предиктором розвитку НВП є АФП. Серійне визначення рівнів концентрації АФП в материнській сироватці крові характеризує підвищення концентрації АФП до рівнів ≥2,5 МоМ за (2,5±0,5) 2 тижні до реалізації НВП на тлі тяжкої фетальної анемії. При встановленні тяжкої анемії в плода за доплерометричними показниками (МоМ ≥1,5) проводили кордоцентез, при Ht≤30 були проведені сеанси внутрішньоутробного переливання крові плодові. Запропонований метод лікування НВП за допомогою ВГТ є високоефективним у II триместрі вагітності, при дотриманні ключових параметрів, які необхідно контролювати при ультразвуковому дослідженні плода: доплерометрія кровотоку у середній мозковій артерії, розвиток дилятаційної кардіомегалії зі змінами кровотоку у венозній протоці, оскільки розвиток внутрішньоутробної серцевої декомпенсації є основним загрозливим фактором, що впливає на перинатальні наслідки при ВУІ плода ПВ19. Для проведення сеансу ВГТ треба розглядати критерії, як-от тривалість інфікування, термін вагітності, симптоматика інфікування ПВ19 матері, показники віремії, компенсаторні можливості плода за доплерометричними показникам.

Таблиця 3

Критерії ефективності внутрішньоутробної гемотрансфузії при неімунній водянці плода, індукованій парвовірусом В19

Показник	Ефективно	Неефективно	Критерії ефективності
Вірусна ДНК в пуповинній крові (медіана)	3,5×10×4 МО/мл	8,2×10×7 МО/мл	<4×10×5 МО/мл
ПСШК СМА	1,8±0,3 МоМ	2.2±0,3 МоМ	1,95±0,04 МоМ
Термін вагітності	24±2,0	≤22 Х ≥27	23-25
Характер кровотоку у ВП	Норма	Реверсний	Норма

При дотриманні даного режиму можна сподіватися на сприятливі перинатальні наслідки в більшості інфікованих плодів, навіть у випадку тяжких форм анемії. Використання доплерометричного дослідження кровотоку у ВП в плода з НВП, індукованою ПВ19, досить коректно відображає тяжкість гіпоксичного ураження плода (розвиток серцевої недостатності) та дозволяє спрогнозувати інтервал часу його антенатального життя.В ході проведеного дослідження отримані такі варіанти наслідків НВП індукованій ПВ19: самостійна внутріш-

ньоутробна редукція НВП відбувається у 8,3% (3/36); летальність у 58,3% (21/36) з них – в I триместрі у 100%, в II триместрі у 41,7%, в III триместрі – 5,6%; успішно пролікованих НВП 33.4% (12/36) з них – завдяки проведенню ВГТ II триместрі сприяло виживанню 72,7% (8/12), успішне лікування НВП в III триместрі після дострокового розродження у 33,3% (4/12). Порівнюючи отримані дані проведеного дослідження, можна зробити висновок, що запропонований алгоритм тактики ведення вагітності (рис. 1) при парвовірусному інфікуванні сприяє виживанню плода з неімунною водянкою у 80% проти 14,3% у разі рутинного ведення вагітності.

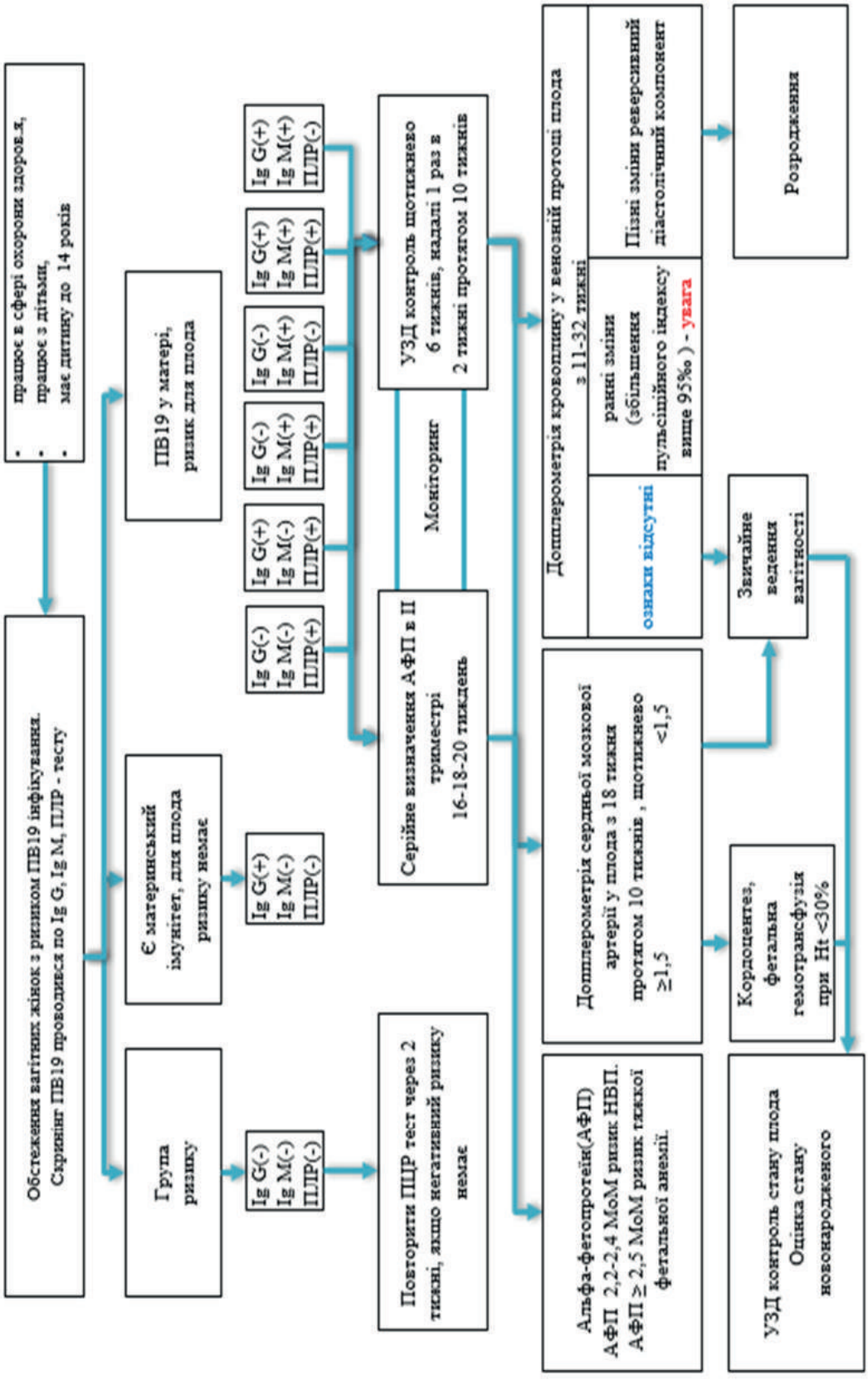


Рис. 1. Алгоритм тактики ведення вагітних жінок з парвовірусною інфекцією.

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

Критичну швидкість кровоплину у венозній протоці доцільно визначати в разі виявлення компенсованого тадекомпенсованого порушення у артерії пуповини, в терміні 27-32 тижні за наявності зворотного кровотоку у ВП, розродження є альтернативою внутрішньоутробній загибелі плода.При реалізації НВП в ІІІ триместрі виконувалось дострокове розродження, шляхом кесарського розтинуВедення вагітності за розробленим алгоритмом порівняно з рутинним веденням вагітності знижує відносний ризик антенатальної загибелі плода на 21% (p=0,590), ризик ранньої неонатальної смертності на 84% (p=0,003), ризик перинатальної смертності на 77% (p=0,0004), що засвідчує переважаючу ефективність алгоритму (табл. 4)

Таблиця 4

Перинатальні наслідки неімунної водянки плода при веденні інфікованих вагітних жінок основної за розробленим алгоритмом тактики дії порівняно з рутинним веденням вагітності

Наслідок	Ведення вагітності за розробленим алгоритмом (n=15)	Рутинне ведення вагітності (n=14)	Відносний ризик RR (95% ДІ)	Ефективність алгоритму, 100%* (1-RR), Еф, p
Антенатальна загибель плода	20,0% (3)	28,6% (4)	0,79 (0,3-2,0)	Еф=21% P=0,590
Рання неонатальна смертність	0	50,0% (7)	0,16 (0,02-1,0)	Еф=84% P=0,003*
Перинатальна смертність	20,0% (3)	85,7% (12)	0,23 (0,08-0,66)	Еф=77% P=0,0004*

*Примітка. Ефективність алгоритму – зниження відносного ризику перинатальних наслідків (%); * – p<0,05.*

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів щодо комерційних чи фінансових відносин з організаціями та/або фізичними особами.

Висновки:

Визнано, щоперебіг вагітності у інфікованих жінок в умовах ендемічних та епідемічних ситуацій пов'язується з високим ризиком перинатальних втрат. Враховуючи, що на сьогодні ще не впроваджена вакцинація проти людського ПВ19, нами були розроблені та запропоновані профілактичні заходи для запобігання інфікування ПВ19 під час вагітності, які полягають у дотриманні протиепідемічних захисних мір та проведенні ранньої діагностики інфекційного захворювання, а саме:

1. Для ранньої діагностики парвовірусної інфекції у вагітних жінок доцільно застосовувати імуноферментний метод (Імуноблот) в комплексі з ПЛР-тестом.

2. Вагітним жінкам, які мають клінічну симптоматику інфекційної еритеми під час вагітності, або їхня дитина – рекомендовано проводити обстеження одночасно на краснуху та парвовірусну інфекцію.

3. При підтвердженні інфікування ПВ19 під час вагітності рекомендовано проводити щотижневий ультрасонографічний контроль за станом плода протягом 10 тижнів віж встановленого інфікування у матері. Доплерометричний моніторинг кровотоку за визначенням ПСШК СМА у плода розпочинають з 18 тижнів вагітності При діагностиці тяжкої фетальної анемії (ПСШК СМА ≥1,5 МоМ) у плода з неімунною водянкою в ІІ триместрі, слід направити пацієнтку до спеціаліста для виконання внутрішньоматкового переливання крові.

4. В ІІ триместрі вагітності, для прогнозування високого ризику розвитку НВП рекомендовано проводити серійне визначення рівнів АФП (16-18-20 тиждень вагітності) – інтервалом 2 тижні. Доведено, що підвищення рівня концентрації АФП у материнській крові ≥2,5 МоМ передують розвитку НВП на фоні тяжкої фетальної анемії індукованій ПВ19.

5. Враховуючи високий ризик розвитку серцевої декомпенсації при розвитку НВП на тлі тяжкої фетальної анемії або фетального міокардиту, проводити контроль кровоплину у венозній протоці плода. Реверсний кровоток у венозній протоці як маркер антенатального дистресу доцільно визначати у разі виявлення, як компенсованого так і декомпенсованого порушення в артерії пуповини у плода з неімунною водянкою.

6. Критеріями ефективності ВГТ для лікування НВП індукованій ПВ19 є: вірусне обтяження пуповинної крові не перевищує 4×10×5 МО/ml, max ПСШК СМА – (1,95±0,4) МоМ, гестаційний термін – (24±1,0) (23-25) тиждень, нормальні показники кровотоку у венозній протоці плода, відсутні ехографічні ознаки міокардиту.

7. Ранні зміни кровотоку у венозній протоці (збільшення пульсаційного індексу вище 95 процентиль) та пізні (поява нульового або реверсного кровоплину у венозній протоці плода) є критеріями, на які доцільно орієнтуватись у виборі терміну розродження та надання інтенсивної допомоги новонародженому з НВ, яка полягає в дренуванні серозних порожнин, переливання сумісної еритроцитарної маси.

Безперечно, що в умовах сучасних медичних досягнень, здобуття нових знань та настороженість лікарів щодо парвовірусної інфекції дозволить провести ранню діагностику ПВ19 у вагітних жінок та вчасно розробити акушерську тактику ведення, направлену на попередження негативного наслідку інфікування для плода. Великим здобуттям майбутнього буде розробка та втілення адаптованої для людини вакцини проти ПВ19.

Література:

1. Біла ВВ, Тишкевич ВМ, Бондаренко НП, Трохименко АО. Неімунна водянка плода у третьому триместрі: досвід діагностики, тактика розродження та лікування новонародженого. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(1):77-80. doi: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.15

2. Бондаренко НП, Жежера ВМ, Аксьонова АВ.. Фетальний міокардит – провісник небажаних наслідків внутрішньоутробного інфікування парвовірусом В19. Патологія. 2019:1(45):21-6. doi: 10.14739/2310-1237.2019.1.166183

3. Камінський ВВ, Суменко ВВ, Аношина ТМ, Коломійченко ТВ. Клініко-діагностичні особливості герпесвірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих вагітних. Здоровье женщины. 2016;7:159-62.

4. Тутченко ТМ, Бурка ОА, Коломієць ОВ, Іщенко ГІ, Харченко ВВ. Зміна акцентів у структурі перинатальних інфекцій, або що таке SCORTCH. Репродуктивна ендокринологія. 2020;4(54):101-9. doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.101-109

5. Знаменская ТК. Приоритетное направления развития перинатальной службы в Украине. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011;1(2):6-10.

6. Гриноу А, Осборн Дж, Сазерленд Ш, редакторы. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции. Пер. с англ. Москва: Медицина; 2000. 288 с.

7. Al-Riyami AZ, Al-Salmani M, Al-Hashami SN, Al-Mahrooqi S, Al-Marhoobi A, Al-Hinai S, et al. Intrauterine Fetal Blood Transfusion: Descriptive study of the first four years' experience in Oman. Sultan Qaboos Univ Med J. 2018;18(1):34-42. doi: 10.18295/squmj.2018.18.01.006

8. Aronson ST, Celiker MY, Guarini L, Agha R. Intravenous immunoglobulin treatment of congenital parvovirus B19 induced anemia – a case report. Matern Health Neonatol Perinatol [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 29];9(1):10. Available from: https://mhnpjournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s40748-023-00164-2.pdf doi: 10.1186/s40748-023-00164-2

9. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral causes of human myocarditis. Arch Cardiovasc Dis. 2009;102(6-7):559-68. doi: 10.1016/j.acvd.2009.04.010

10. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, Buca D, Iacovelli A, Flacco ME, et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52(5):569-76. doi: 10.1002/uog.19092

11. Bousquet F, Segondy M, Faure JM, Deschamps F, Boulot P. B19 parvovirus-induced fetal hydrops: good outcome after intrauterine blood transfusion at 18 weeks of gestation. Fetal Diagn Ther. 2000;15(3):132-3. doi: 10.1159/000020991

12. Cenariu D, Iluta S, Zimta AA, Petrushev B, Qian L, Dirzu N, et al. Extramedullary Hematopoiesis of the Liver and Spleen. J Clin Med [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 29];10(24):5831. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5831 doi: 10.3390/jcm10245831

13. Dennert R, Velthuis S, Schalla S, Eurlings L, van Suylen RJ, van Paassen P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. Antivir Ther. 2010;15(2):193-201. doi: 10.3851/IMP1516

14. Chen CC, Chen CS, Wang WY, Ma JS, Shu HF, Fan FS. Parvovirus B19 infection presenting with severe erythroid aplastic crisis during pregnancy in a woman with autoimmune hemolytic anemia and alpha-thalassemia trait: a case report. J Med Case Rep [Internet]. 2015[cited 2023 Aug 29];9:58. Available from: https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-015-0542-7 doi: 10.1186/s13256-015-0542-7

15. Dettmeyer R, Kandolf R, Baasner A, Banaschak S, Eis-Hübinger AM, Madea B. Fatal parvovirus B19 myocarditis in an 8-year-old boy. J Forensic Sci. 2003;48(1):183-6.

16. de Haan TR, van den Akker ES, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes AC, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. BJOG. 2008;115(1):76-81. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01555.x

17. Kerr JR, Mattey DL, Thomson W, Poulton KV, Ollier WE. Association of symptomatic acute human parvovirus B19 infection with human leukocyte antigen class I and II alleles. J Infect Dis. 2002;186(4):447-52. doi: 10.1086/341947

18. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, He Q, Li L, Zou K, et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. J ClinVirol. 2019;114:12-20. doi: 10.1016/j.jcv.2019.03.004

19. Sel G, editors. Perinatal Infections. Practical Guide to Oral Exams in Obstetrics and Gynecology. Springer Nature Switzerland AG; 2020. p. 45-50. doi: 10.1007/978-3-030-29669-8_7

20. Penner J, Hernstadt H, Burns JE, Randell P, Lyall H. Stop, think SCORTCH: rethinking the traditional 'TORCH' screen in an era of re-emerging syphilis. Arch Dis Child. 2021;106(2):117-24. doi: 10.1136/archdischild-2020-318841

21. Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:2-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001

22. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. Clin Infect Dis. 2019;69(9):1526-32. doi: 10.1093/cid/ciy1128

23. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):43-113. doi: 10.1128/CMR.00040-16

24. Reber U, Moser O, Dilloo D, Eis-Hübinger AM. On the utility of the benzonase treatment for correct laboratory diagnosis of parvovirus B19 infection. J Clin Virol. 2017;95:10-11. doi: 10.1016/j.jcv.2017.07.017

25. Reyes-Sandoval A, Ludert JE. The Dual Role of the Antibody Response Against the Flavivirus Non-structural Protein 1 (NS1) in Protection and Immuno-Pathogenesis. Front Immunol [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 29];10:1651. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01651/full doi: 10.3389/fimmu.2019.01651

26. Sève P, Ferry T, Charhon A, Calvet A, Broussolle C. Systemic manifestations of Parvovirus B19 infections. Rev Med Interne. 2004;25(10):740-51. doi: 10.1016/j.revmed.2004.02.026

27. Gonçalves FG, Caschera L, Teixeira SR, Viaene AN, Pinelli L, Mankad K, et al. Intracranial calcifications in childhood: Part 2. Pediatr Radiol. 2020;50(10):1448-75. doi: 10.1007/s00247-020-04716-y

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

28. Grubman O, Hussain FN, Nelson Z, Brustman L. Maternal Parvovirus B19 Infection Causing First-Trimester Increased Nuchal Translucency and Fetal Hydrops. Case Rep Obstet Gynecol [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 29];2019:3259760. Available from: https://downloads.hindawi.com/journals/criog/2019/3259760.pdf doi: 10.1155/2019/3259760

29. Guo J, Wang Y, Zhang M, Zheng H, Zang Q, Huang P, et al. Human parvovirus B19 infection in hospitalized patients suspected of infection with pathogenic microorganism. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 29];12:1083839. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.1083839/full doi: 10.3389/fcimb.2022.1083839

30. Hellmund A, Geipel A, Berg C, Bald R, Gembruch U. Early Intrauterine Transfusion in Fetuses with Severe Anemia Caused by Parvovirus B19 Infection. Fetal Diagn Ther. 2018;43(2):129-37. doi: 10.1159/000477208

31. Janovitz T, Wong S, Young NS, Oliveira T, Falck-Pedersen E. Parvovirus B19 integration into human CD36+ erythroid progenitor cells. Virology. 2017;511:40-8. doi: 10.1016/j.virol.2017.08.011

THE RISK OF PERINATAL LOSSES DUE TO PARVOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY AND WAYS TO PREVENT THEM

***V. Bila*[1,2], *N. Bondarenko*[2], *V. Tyshkevich*[1], *Y. Vitovsky*[2], *T. Tsapenko*[2], *S. Osadchuk*[2]**

Perinatal center in Kyiv[1], National Medical University named after O. O. Bogomolets[2] (Kyiv, Ukraine)

Summary

The course of pregnancy in infected women in endemic and epidemic situations is associated with a high risk of perinatal losses. However, there is no specific etiotropic therapy for parvovirus infection. Insufficient records of clinical forms of the infection, possible subclinical or asymptomatic manifestation during pregnancy, and lack of clear indications for examination, require the implementation of effective methods aimed at preventing the negative consequences of parvovirus infection during pregnancy. Undoubtedly, in the time of modern medical achievements, gaining new knowledge about the effects of parvovirus infection allows early diagnosis of PV19 in pregnant women. The increasing availability of a procedure such as intrauterine red blood cell transfusion has significantly improved the survival prognosis of fetuses with PV19-induced non-immune hydrops, but there is a lot of imprecise data, as this treatment could not completely prevent fetal death. This made it necessary to define and develop efficiency criteria for this method of treatment. Taking into account the fact that the frequency of perinatal fetal loss due to parvovirus infection is steadily increasing and the problems of the clinical course of pregnancy as well as the prediction of the consequences of parvovirus infection for the fetus at different stages of pregnancy have not been resolved yet, the algorithm of pregnancy management in case of possible infection with PV19 should be studied nowadays. All these arguments were the reason for conducting this scientific research.

The purpose of this work is to reduce the frequency of perinatal losses due to intrauterine infection by developing an algorithm for the management of pregnancy with parvovirus infection.

Research materials and methods. The study was conducted within the framework of the research topic of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Bogomolets National Medical University "Restoration and preservation of reproductive health and quality of life of women with obstetric and gynecological pathology in modern conditions" (state registration number 0113U007336). To achieve the purpose of this work, a screening examination of 1090 pregnant women was performed to detect maternal vulnerability to parvovirus infection. The survey included women who had symptoms of a viral disease during pregnancy or were at a high risk of contact with infected people (worked in healthcare, kindergarten, or school, or had children under the age of 14 at home). At the second stage of the study, a core group of 129 patients with a positive test result for parvovirus B19 was formed. The further course of pregnancy, the delivery, method, and perinatal consequences in these women were analyzed. By decision of Bioethics Commission No. 1 on 30.02.2020 the research materials meet the requirements accepted by the international community and the current regulatory and legal acts of Ukraine, and the requirements of the Code of Conduct for doctors of Ukraine.

Research results. Based on the study of pregnant women from the risk group of infection, it was established that the frequency of detection of parvovirus infection in the structure of obstetric pathology is 11.8%. The rate of perinatal mortality is particularly high in cases of non-immune dropsy of the fetus due to infection with parvovirus B19, which is 108.6‰. An algorithm for the management of pregnant women was developed, which made it possible to reduce the frequency of perinatal losses with parvovirus infection. This algorithm was implemented thanks to early diagnosis of this pathology among pregnant women with a high risk of the disease, serial determination of alpha-fetoprotein indicators in maternal blood, weekly ultrasound monitoring of the condition of the fetus with Doppler blood flow in the middle cerebral artery and ductus venosus of the fetus for 10 weeks. When severe fetal anemia manifested in a fetus with non-immune dropsy, intrauterine blood transfusion sessions were performed, optimally at 23-25 weeks of pregnancy. The effectiveness of carrying out blood transfusion for a fetus with non-immune dropsy due to PV19 will be successful if the following criteria are followed, namely: the viral load in the umbilical cord blood does not exceed 4×10×5 MO/ml, max peak systolic blood flow velocity in a middle cerebral artery – 1.95±0.4 MOM, gestational age – 24±1.0 (23-25) week, normal indicators of blood flow in the venous duct of the fetus, no USG signs of myocarditis. Intrauterine blood transfusion of a fetus with non-immune dropsy due to parvovirus infection in the II trimester of pregnancy was successful in 72.7% (p=0.005). In the case of detection of both compensated and decompensated umbilical cord artery disorders in the period of 27-32 weeks in the presence of blood flow disorders in the ductus venosus, premature delivery by cesarean section was performed.

Conclusions. Pregnancy management according to the developed algorithm, in comparison with routine pregnancy management, reduces the relative risk of antenatal fetal death by 21% (p=0.590), the risk of early neonatal mortality by 84% (p=0.003), the risk of perinatal mortality by 77% (p= 0.0004). The obtained data proves the prevailing efficiency of the proposed algorithm.

Key words: Perinatal Loss; Intrauterine Infection; Parvovirus Infection (PV19); Maternity Management; Nonimmune Hydropsy Fetal.

Контактна інформація:
Біла В. В. – Директор КНП «Перинатальний центр м. Києва», к.м.н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
ORCID: 0000-0002-3139-2313

Бондаренко Н. П. – д.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
Email: nataliabondareno@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3302-7560

Тишкевич В. М. – Завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Перинатальний центр м. Києва» (м. Київ, Україна)
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7202-2442

Вітовський Я. М. – к.м.н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9786-6438

Цапенко Т. В. – к.м.н., асистент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3289-0688

Осадчук С. В. – к.м.н., асистент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3488-4628

Contact Information:
V. Bila – Director of the KNP «Perinatal CenterofKyiv», PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3139-2313

N.Bondarenko – PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3302-7560

V.Tyshkevich – Head of the Department of Anesthesiology and Neonatal Intensive Care of the Perinatal Center of Kyiv (Kyiv, Ukraine)
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7202-2442

Y.Vitovsky – PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9786-6438

T.Tsapenko – PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3289-0688

S.Osadchuk – PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3488-4628

CC BY

Надійшло до редакції 23.06.2023 р.
Підписано до друку 15.08.2023 р.

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 618.19-008.846.9:613.221]-053.32/.36
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.14

ЗБАГАЧЕННЯ ГРУДНОГО МОЛОКА ДЛЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ

***Д. О. Добрянський*[1], *А. О. Меньшикова*[1], *І. П. Пасічнюк*[2]**

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

Резюме

Молоко матері є оптимальним продуктом харчування немовлят. Воно характеризується не лише унікальним збалансованим складом нутрієнтів, а і незамінними біологічними властивостями, що особливо важливо для передчасно народжених дітей. Якщо материнського молока немає або його кількість недостатня для задоволення харчових потреб дитини, замість нього рекомендується використовувати донорське молоко. Однак донорське молоко, як правило, отримують від жінок, які народили своїх дітей в термін (доношеними), а тому воно переважно містить недостатньо білка для сприяння належному росту передчасно народжених немовлят. Незалежно від того, використовується донорське або власне молоко матері, його збагачення необхідне для задоволення потреб у харчових речовинах передчасно народжених немовлят, які мають високий ризик затримки постнатального фізичного розвитку під час перебування в лікарні. Існує декілька стратегій і продуктів, які можна використовувати для підтримки бажаних темпів росту передчасно народженої дитини. Стандартне збагачення грудного молока (ГМ), яке наразі найчастіше використовують у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, може не забезпечувати підвищених потреб у білках у значної частини немовлят з дуже малою масою тіла при народженні. Натомість, індивідуалізоване збагачення може оптимізувати споживання поживних речовин. Індивідуалізувати харчове забезпечення можливо за допомогою регульованого або цільового збагачення ГМ. Важливими також є якість і походження комерційних збагачувачів ГМ. Для реалізації індивідуалізованого підходу до збагачення ГМ може бути корисним використання відповідних аналізаторів. Водночас, клінічні переваги окремих підходів до збагачення ГМ, так само, як і використання різних комерційних збагачувачів, здебільшого залишаються невідомими. У цьому огляді представлені результати найважливіших досліджень, які впливають на клінічну практику, а також описані сучасні підходи до збагачення грудного молока (ГМ) з відповідними практичними рекомендаціями.

Ключові слова: *харчування; грудне молоко; збагачення; постнатальний фізичний розвиток; значно недоношені немовлята.*

Вступ

Недостатнє харчування у критичні періоди розвитку мозку змінює траєкторію його росту і може мати перманентні негативні наслідки для здоров'я людини [1]. Саме таким періодом є третій триместр вагітності, під час якого відбуваються численні біологічні процеси, включаючи початок мієлінізації, організацію нейронів, спіногенез, синаптогенез тощо [2]. За цей відносно короткий час розміри мозку плода збільшуються більше, ніж у чотири рази [3], що супроводжується також швидким зростанням площі поверхні мозку з утворенням третинних борозен і звивин [4]. Однак, саме у цей період значно недоношені немовлята, які народилися при терміні гестації < 32 тиж, переважно перебувають у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) і часто не отримують потрібного харчування [5,6]. У свою чергу, недостатнє харчування з наступним сповільненням постнатального фізичного розвитку (ПФР) пов'язане з негативними віддаленими неврологічними наслідками [7]. Результати сучасних досліджень свідчать, що ПФР передчасно народженої дитини недостатньо оцінювати лише за збільшенням маси тіла. Важливим є склад тканин, які формуються, і саме це найбільшою мірою визначає майбутні здоров'я і розвиток. Зокрема встановлено, що вірогідними передумовами досягнення кращих показників здоров'я таких немовлят у довгостроковій перспективі є вищі темпи лінійного росту, зростання обводу голови і збільшення частки «нежирової» маси тіла протягом перших тижнів життя [8,9]. Таким чином, оптимізація харчування передчасно народжених немовлят відіграє ключову роль у покращенні віддалених неврологічних результатів їх виходжування.

Незважаючи на прогрес у неонатальній нутриціології за останні 20 років і впровадження сучасних стандартів ентерального та парентерального харчування, сповільнений ПФР і недостатнє харчування залишаються важливими і поширеними клінічними проблемами для немовлят з дуже малою масою тіла (ДММТ) при народженні [10,11].

Наявні наукові докази свідчать, що молоко матері (ММ) є оптимальним продуктом харчування і для доношених, і для передчасно народжених немовлят, забезпечуючи користь для їх здоров'я не лише у короткостроковій, але і в довгостроковій перспективі [12]. Більше того, ММ потрібно розглядати як ключовий лікувально-профілактичний засіб для передчасно народжених дітей, які потребують лікування в умовах ВІТН [13]. Водночас, споживання нативного материнського або донорського грудного молока (ГМ) у стандартних об'ємах не забезпечує підвищених харчових потреб передчасно народжених немовлят з ДММТ (табл. 1). Саме тому ГМ потрібно додатково збагачувати поживними речовинами, які містяться у ньому в недостатній кількості, насамперед, білком, кальцієм, фосфо-

ром, вітамінами, мікроелементами тощо. Незважаючи на те, що збагачення ГМ широко практикують у неонатальних відділеннях в усьому світі, залишається чимало дискусійних і невирішених питань, які визначають не лише відмінності у клінічній практиці, але і певний скептицизм щодо доцільності такого втручання взагалі.

Протягом останнього десятиліття основні зусилля науковців і практиків були спрямовані на оптимізацію клінічної практики використання збагаченого ГМ, насамперед, завдяки покращенню якості збагачувачів і застосування індивідуалізованих підходів до збагачення ГМ.

Важливість годування немовлят ГМ

ГМ є не лише найкращим, але й еталонним продуктом харчування немовлят [13,14]. Його особливий склад, до якого входять «поживні речовини з оптимальною біодоступністю, гормональні та ферментативні компоненти, антиінфекційні, речовини із трофічними властивостями та фактори росту, стовбурові клітини, пребіотики та пробіотики, а також безліч біоактивних білків», робить ГМ унікальним продуктом харчування не лише для немовлят загалом, а і для передчасно народжених дітей зокрема [15]. Годування цієї популяції немовлят ГМ підвищує шанси їх виживання [16], забезпечуючи захист від найважливіших ускладнень, пов'язаних з передчасним народженням, зокрема від некротизуючого ентероколіту (НЕК) і сепсису [17], ретинопатії недоношених [18] і бронхолегеневої дисплазії (БЛД)] [19]. Харчування ГМ також покращує довгостроковий нейрокогнітивний розвиток [20] і зменшує ризик серцево-судинних захворювань в дорослому віці [21].

Дослідження, в яких порівнювали клінічну ефективність харчування виключно донорським ГМ (ДГМ) з харчуванням молочною сумішшю, засвідчили кращу переносимість ДГМ [21] і захисну дію останнього щодо розвитку НЕК [21,22]. Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) [21,23], Американська академія педіатрії [13] і Всесвітня організація охорони здоров'я [24] у своїх останніх документах і рекомендаціях підкреслюють, що молоко матері має бути пріоритетним продуктом харчування передчасно народжених дітей; а у разі його відсутності або недостатньої кількості, слід використовувати пастеризоване ДГМ [13,21,24].

Потреба збагачувати ГМ для передчасно народжених немовлят

Немовлята, народжені на початку третього триместру, не встигають отримати від матері частину харчових речовин і створити їх депо для використання після народження. Водночас, ГМ не забезпечує потреб передчасно народжених дітей у численних нутрієнтах й енергії, якщо його призначати у рекомендованій кількості. Отже, щоби максимально використати всі переваги годування ГМ, уникнути дефіциту певних нутрієнтів, забезпечити високі харчові потреби недоношених немовлят, які постійно змінюються, протягом усього періоду госпіталізації і відповідно запобігти сповільненню ПФР, необхідно збагачувати ГМ [12,13,15,23-25].

Наслідки недостатнього споживання окремих нутрієнтів можуть бути різними. Наявні докази свідчать про те, що дефіцит білка є важливою причиною уповільнення росту і зменшення частки «нежирової» маси тіла, що безпосередньо пов'язано з негативними віддаленими нейрокогнітивними наслідками [8]. Рівень споживання енергії також має істотне значення. Одне рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) засвідчило, що збільшення споживання білка на 1 г/кг/добу від народження до досягнення маси 1800 г недостатньо для покращення росту і неврологічного розвитку недоношених дітей з масою при народженні 500-1249 г, якщо споживання енергії залишається незмінним [26]. Дефіцит кальцію та фосфору призводить до остеопенії. Важливо також, щоб немовлята з ДММТ отримували достатню кількість заліза, цинку, міді, селену та йоду. Необхідність збагачення менш зрозуміла щодо марганцю, хрому та молібдену [27]. Для переважної більшості інших харчових речовин незначна нестача може мати менш серйозні наслідки, особливо якщо дефіцит є тимчасовим. Проте будь-яка нестача білка може негативно вплинути на ріст і пов'язана з ризиком нейрокогнітивних порушень. Таким чином, забезпечення білком передчасно народжених немовлят в перші тижні життя потребує особливої уваги [15].

Мета збагачення ГМ полягає у тому, щоби підвищити концентрацію поживних речовин у ньому до рівня, який за умови рекомендованого споживання молока у кількості 135-200 мл/кг/добу забезпечить харчові потреби передчасно народженої дитини (табл. 1) [15,23]. Водночас, ці потреби залежать від гестаційного і хронологічного віку, клінічного стану (наприклад, наявність затримки внутрішньоутробного розвитку або тяжкої БЛД) й інших особливостей кожного немовляти, тому збагачення ГМ потрібно адаптувати до конкретних потреб пацієнта в певний час.

Сучасні збагачувачі ГМ

Наявні збагачувачі ГМ (ЗГМ) промислового виробництва відрізняються за походженням (зроблені з коров'ячого, людського або ослячого молока) і складом харчових речовин (мультикомпонентні збагачувачі або білкові, ліпідні та вуглеводневі добавки).

Мультикомпонентні збагачувачі. Мультикомпонентні ЗГМ (МЗГМ), які виробляють з коров'ячого молока містять різну кількість білка, енергії, мінералів, мікроелементів, вітамінів та електролітів (табл. 2). Однією із сучасних стратегій оптимізації забезпечення харчових потреб передчасно народжених дітей було вдосконалення складу МЗГМ. Додавання ліпідів до цих продуктів з паралельним зменшенням вмісту вуглеводів зменшило їх осмоляльність [15], а також підвищило рівень споживання незамінних жирних кислот [28]. Водночас, істотно вищий вміст білка та калорій сприяв кращій динаміці постнатального росту в передчасно народжених немовлят [29] на тлі кращого функціонального стану їх травної системи [30]. Саме такий оновлений МЗГМ з доведеними ефективністю та безпекою [28-30] (PreNAN®) нещодавно став доступним для використання у вітчизняній клінічній практиці.

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

Таблиця 1

Забезпечення харчових потреб передчасно народжених дітей за допомогою збагачувача PreNAN®

Показники	Грудне молоко (100 мл)	МЗГМ PreNAN® (1 г)	100 мл ГМ + МЗГМ PreNAN®	150 мл ГМ + МЗГМ PreNAN®	ESPGHAN 2022 [23] (кг/добу)
Енергія, ккал	67,5	4,35	84,5	127,35	115-140
Білок, г	1,25	0,36	2,69	4,0	3,5-4,0 (до 4,5)
Жири, г	3,75	0,18	4,45	5,6	4,8-8,1
Залізо, мг	0,03	0,45	1,83	2,75	2-3
Кальцій, мг	27,5	18,9	103,1	154,65	120-200
Фосфор, мг	17,5	11	61,3	92,25	68-115
Натрій, мг	20,2	9,2	57,0	85,5	69-115 (до 184)
Йод, мкг	10	3,17	29,4	34	11-55
Вітамін А, мкг екв ретинолу	240	83,20	573,0	859,2	400-1000

Примітки. ГМ – грудне молоко; МЗГМ – мультикомпонентний збагачувач ГМ.

Таблиця 2

Харчовий склад окремих МЗГМ і харчових добавок

Показники	Мультикомпонентні збагачувачі*			Білкова добавка*	ЗОГМ†	
	PreNAN®‡	FM85®	Nutrilon BMF®	Nutrilon PS®‡	Prolacta®	
Об'єм (мл)	-	-	-	-	20	50
Енергія (ккал)	4,4	3,6	4,25	3,4	28	71
Білок (г)	0,36	0,2	0,33	0,82	1,2	3
Натрій (мг)	9,2	5,4	8,25	7,76	20	45
Кальцій (мг)	18,9	10	17,5	5,24	103	111
Фосфор (мг)	11	7	9,5	5,16	53,8	57,5
Залізо (мг)	0,5	0,45	0	0	0,1	0,25

*Примітки. * – із розрахунку на 1 г порошку; † – у певному об'ємі збагачувача; ‡– продукт зареєстрований і доступний в Україні; МЗГМ – мультикомпонентний збагачувач ГМ; ЗОГМ – збагачувач на основі ГМ.*

Незважаючи на те, що деякі дослідження засвідчили клінічні переваги використання дієти на основі виключно ГМ (включаючи збагачувач, виготовлений із ГМ) щодо зменшення захворюваності та смертності передчасно народжених немовлят, а також видатків на їх лікування [31,32], відповідні докази отримані переважно у спостережених або квазі-рандомізованих дослідженнях [32], і все ще існують сумніви щодо ефективності цих продуктів [15,23]. Дослідження OptiMoM в Канаді вперше порівняло ефективність ЗОГМ із збагачувачем на основі коров'ячого молока у недоношених дітей, яких харчували виключно ГМ [33]. Авторам дослідження не вдалось виявити відмінностей між групами за толерантністю до харчування, показниками постнатального фізичного розвитку або захворюваністю, включаючи НЕК ≥ 2 стадії. На сьогодні ЗОГМ виробляється однією компанією у США і використовується переважно в Північній Америці [15].

МЗГМ від європейських виробників переважно містять гідролізований білок, хоча доказів на користь його використання у таких продуктах немає. Відомо, що в недоношених немовлят, яких годували сумішшю з частково гідролізованим білком, виявляли менше епізодів зниженої толерантності до ентерального харчування, проте гірше кишкове всмоктування [34]. Застосування гідролізованого білка в популяції передчасно народжених дітей не може обґрунтовуватися гіпотетичною профілактикою алергічних захворювань [15]. Підвищеного ризику алергії у таких немовлят не було виявлено навіть під час вигодовування сумішами з високим вмістом коров'ячого білка, і ще понад 30 років тому було висловлено припущення, що передчасні пологи зменшують ймовірність виникнення тяжкої атопічної хвороби [35]. Тим не менше, наявність гідролізованого білка у МЗГМ є відповіддю виробників продуктів дитячого харчування на вподобання лікарів, які переважно хочуть уникнути додавання цільного коров'ячого білка до ГМ. Така клінічна практика ґрунтується на результатах одного дослідження, яке засвідчило підвищення ризику алергічних реакцій на тлі раннього вживання коров'ячого молока в підгрупі недоношених немовлят з обтяженим сімейним анамнезом щодо атопії [36]. Проте сучасні роботи продемонстрували, що порівняно з дітьми, які перебували на вигодовуванні виключно ГМ, недоношені немовлята, які отримували ЗГМ або яких годували виключно спеціальною молочною сумішшю протягом 4 міс. після виписки зі стаціонару, не мали підвищеного ризику алергічних захворювань протягом першого року життя [37]. Крім того, раніше було показано, що білкові добавки з використанням цільного білка є ефективними [38,39]. Таким чином, немає переконливих доказів на підтримку використання гідролізованого білка у ЗГМ, проте це є сучасною практикою.

Однокомпонентні харчові добавки. Окрім МЗГМ існують спеціальні харчові добавки, які містять

окремі нутрієнти. Найчастіше їх використовують для індивідуалізованого збагачення ГМ (*див. далі*) [40]. Вуглеводневі добавки переважно містять декстрин мальтози, а жирові – середньоланцюгові тригліцериди. Нещодавно в більшості європейських країн, включаючи Україну, стала доступною білкова добавка, яка містить гідролізований білок і була спеціально розроблена для недоношених немовлят (табл. 2). Білкові добавки необхідні для *регульованого* збагачення ГМ, яке може мати клінічні переваги порівняно з іншими стратегіями збагачення [15].

Сучасні стратегії збагачення ГМ

Починаючи з 80-х рр. минулого століття, використання збагаченого ГМ стало стандартом харчування передчасно народжених немовлят у більшості ВІТН світу [15]. Однак, незважаючи на те, що якість збагачувачів і методи збагачення ГМ з часом покращилися, ентеральне забезпечення найменших передчасно народжених немовлят нутрієнтами й енергією залишається недостанім. Водночас, оптимальний підхід до збагачення ГМ полягає у тому, щоби забезпечити харчові потреби кожної окремої дитини, які можуть відрізнятися від середнього показника для будь-якої групи немовлят [41].

У 2010 р. Робоча група з питань харчування Всесвітньої асоціації перинатальної медицини запропонувала розрізняти стандартне й індивідуалізоване збагачення ГМ [42]. Індивідуалізоване збагачення ГМ, у свою чергу, може бути регульованим [39] або цільовим [40] (табл. 3). Робоча група з питань збагачення ГМ Європейської асоціації банків ГМ у 2019 р. підтвердила необхідність використання цієї термінології [15].

Стандартне збагачення ГМ

Це найпоширеніший метод збагачення, який передбачає додавання фіксованої кількості МКЗ на 100 мл ГМ для досягнення рекомендованого споживання харчових речовин. Ця фіксована кількість була визначена на підставі не зовсім коректного припущення щодо однакового та незмінного складу ГМ жінок, які народили передчасно. Зокрема, уважалось, що ГМ містить не менше 1,4 г білка/100 мл, що, однак, не відповідає дійсності [15]. Саме тому стандартне збагачення ГМ може не забезпечувати харчових потреб частини найменших немовлят. Стандартне збагачення переважно розпочинають, коли об'єм ентерального харчування (ЕХ) досягає 50-100 мл/кг.

Нещодавно було оновлено Кокрейнівський систематичний огляд, який включив 18 РКД (n=1456), в яких оцінювали ефективність і безпеку стандартного мультикомпонентного збагачення ГМ порівняно з використанням незбагаченого ГМ у недоношених новонароджених з масою тіла при народженні < 2500 г [43]. Мета-аналіз виявив у середньому на 1,76 (95% ДІ: 1,30-2,22) г/кг/добу кращу динаміку маси тіла та на 0,11 (0,08-0,15) см/тиждень вищі темпи лінійного росту за час перебування у лікарні у немовлят, які отримували збагачене ГМ [43]. Статистично значуща відмінність цих показників зберігалася у підгрупах дітей з ДММТ, із країн з низьким або середнім рівнем доходу, а також якщо для збагачення використовували порошкову суміш для недоношених немовлят. Водночас, отримані докази були здебільшого низької якості через ризик упередженості та неоднорідність включених до огляду досліджень. Збагачення ГМ також забезпечувало вірогідно вищі темпи росту голови, у середньому, на 0,06 (0,03-0,08) см/тиждень. Ці результати були отримані у частині РКД кращої якості. На підставі даних із двох досліджень (n=270) автори огляду дійшли висновку про відсутність антропометричних відмінностей залежно від вигодовування збагаченим ГМ у скоригованому віці (СВ) 12-18 міс. Тривалість госпіталізації та частота зниженої толерантності до ЕХ не відрізнялись між групами. Не було також жодних відмінностей за частотою НЕК (13 РКД; 1110 немовлят), хоча ці результати теж були оцінені як докази низької якості через високий ризик упередженості та неточність вимірювань. За висновками одного із досліджень групи не відрізнялись за індексами ментального та психомоторного розвитку, які оцінювали за шкалою Бейлі у СВ 18 міс. Таким чином, стандартне мультикомпонентне збагачення ГМ для недоношених немовлят або дітей з малою масою тіла покращує їх короткостроковий фізичний розвиток під час первинної госпіталізації. Однак розмір ефекту невеликий, а клінічна користь є недостатньо зрозумілою, враховуючи обмеженість даних щодо довгострокових росту та розвитку.

Основною причиною недостатньої ефективності стандартного збагачення ГМ вважають недостатнє споживання білка [15]. Стандартне збагачення переважно забезпечує рекомендоване споживання енергії, але не може забезпечити потрібне споживання білка у багатьох немовлят з ДММТ (фактичне споживання білка становить 2,8-2,9 г/кг/день) [44]. Прагнучи покращити ефективність стандартного збагачення, останніми роками виробники удосконалили склад збагачувачів, про що йшла мова вище. Крім того, вивчалась можливість скорішого початку збагачення, після досягнення добового об'єму ЕХ 20-50 мл/кг [23].

Кокрейнівський та два інші систематичні огляди нещодавно порівняли результати раннього та пізнього початку збагачення ГМ [45-47]. У двох із цих оглядів групи порівнювали залежно від початку збагачення ГМ за умови досягнення добового об'єму ЕХ менше або ≥ 100 мл/кг [45,46]. У третьому раннім збагаченням уважали його початок після досягнення об'єму ЕХ ≤ 40 мл/кг/добу, а пізнім – ≥ 75 мл/кг/добу [47]. У жодному з оглядів не було виявлено відмінностей між групами за темпами росту під час первинної госпіталізації, толерантністю до ЕХ, частотою НЕК, сепсису або смертністю. Усі докази були низької якості через те, що дослідження були відкритими та залучали малу кількість пацієнтів. Не було знайдено жодної інформації про віддалені неврологічні результати або показники довгострокового фізичного розвитку залежно від об'єму ЕХ на момент початку збагачення ГМ. Загалом наявних даних недостатньо, щоб обґрунтовано рекомендувати оптимальний момент початку збагачення ГМ.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика сучасних стратегій збагачення ГМ

Стандартне збагачення	Індивідуалізоване збагачення	
	Цільове	Регульоване
Використання збагачувача ГМ відповідно до стандартного протоколу	Збагачення ГМ відповідно до визначеного вмісту нутрієнтів у ньому	Збагачення ГМ білком регулюється на підставі оцінювання метаболічної відповіді на споживання білка
Не враховує індивідуальні відмінності складу ГМ	Враховує актуальний вміст нутрієнтів у ГМ	Враховує індивідуальні потреби в білках
Аналіз складу не потрібен	Вимагає трудомісткого і вартісного аналізу складу ГМ	Вимагає визначення сироваткового вмісту сечовини – маркера білкового метаболізму
Простий метод, найчастіше використовується	Залежить від технічних можливостей аналізувати склад молока і наявності окремих збагачувачів	Визначення сироваткового вмісту сечовини є легкодоступним
Споживання білка не індивідуалізовано, і може бути недостатнім	Оптимізує споживання нутрієнтів і забезпечення харчових потреб	Покращує забезпечення білком

На сьогодні вважається, що основним шляхом вирішення проблеми білкової недостатності під час стандартного збагачення є індивідуалізація збагачення ГМ [15,21,25,42].

Індивідуалізоване збагачення ГМ

Регульоване збагачення. Цей метод був розроблений спеціально, щоб уникнути не лише недостатнього, а і надмірного харчування. За допомогою цього методу споживання білка регулюється на підставі метаболічної реакції кожної дитини. Після досягнення рекомендованого рівня стандартного збагачення ГМ за допомогою МЗГМ (напр., 1 саше (1 г) ЗГМ PreNAN® на 25 мл молока) ефективність збагачення визначають за рівнями сечовини або азоту сечовини у крові. Вміст сечовини вимірюють двічі на тиждень. Якщо отриманий результат нижчий за порогове значення (<3,57 ммоль/л), призначають додатковий білок у формі білкової добавки або збільшують його дозу. Якщо рівень сечовини перевищує порогове значення, що свідчить про надмірне споживання білка [>5,71 ммоль/л], рівень збагачення знижують (табл. 4) [15].

Таблиця 4

Рекомендації щодо регульованого збагачення ГМ [15]

ЗГМ/добавка	Рівні збагачення і кількість ЗГМ/добавки (г на 100 мл ГМ)					
	-2	-1	0 МКЗ	+1	+2	+3
МКЗ PreNAN®	¼*	½*	1 г/25 мл	1 г/25 мл	1 г/25 мл	1 г/25 мл
Білкова добавка Nutrilon®	-	-	-	0,4	0,8	1,2

*Примітка. * – частка від стандартної кількості МКЗ (4 г/100 мл), яку додають на 100 мл ГМ.*

Цільове збагачення. Концепція цільового збагачення ґрунтується на аналізі макроелементного складу ГМ і його збагаченні таким чином, щоб кожна дитина постійно отримувала рекомендовану добову кількість нутрієнтів й енергії. Цей метод був вперше запропонований і досліджений Polberger та співавт. у 1999 р. [48] і передбачав лише індивідуалізовану корекцію білка. Пілотне дослідження Rochow та співавт. [40] вперше продемонструвало доцільність корекції вмісту всіх макронутрієнтів у ГМ за допомогою аналізу його складу двічі на день. Для корекції використовувались однокомпонентні продукти, додавання яких до молока підвищувало вміст білка до 3 г/дл, жиру – до 4,4 г/дл і вуглеводів – до 8,8 г/дл. Темпи росту немовлят у групі цільового збагачення не відрізнялись від відповідних показників у дітей у групі стандартного збагачення (≈ 20 г/кг/добу). Проте автори показали високу кореляцію між об'ємом спожитого ГМ і збільшенням маси тіла лише у групі цільового збагачення.

Для цільового збагачення ГМ потрібен аналізатор молока, який є дорогим, потребує постійного калібрування та кваліфікованого обслуговування. Інші недоліки та переваги різних стратегій збагачення ГМ узагальнено у табл. 3.

За підсумками нещодавнього Кокрейнівського огляду (7 РКД; 521 дитина) загалом використання індивідуалізованого (регульованого і цільового) збагачення ГМ для недоношених немовлят забезпечувало кращу динаміку їх антропометричних показників до виписки з лікарні із середньою відмінністю в 1,88 г/кг/добу за масою, 0,43 мм/добу за довжиною тіла та 0,14 мм/добу за обводом голови порівняно зі стандартним збагаченням [49]. Відповідні показники окремо для цільового збагачення були нижчими і становили 1,87 г/кг/добу та 0,45 мм/добу за відсутності відмінностей щодо темпів росту голови. Натомість, регульоване збагачення забезпечувало найвищі темпи росту із середньою вірогідною відмінністю у 2,86 г/кг/добу за масою, 0,54 мм/ добу за довжиною тіла та 0,36 мм/добу за обводом голови порівняно зі стандартним збагаченням. Автори огляду дійшли висновку, що існують докази максимум помірної якості (через високу неоднорідність досліджень і широкі довірчі інтервали) на користь індивідуалізованого збагачення ГМ для покращення швидкості росту передчасно народжених немовлят з малою масою тіла при народженні. Аналіз не виявив відмінностей між групами за тривалістю госпіталізації,

смертністю, частотою НЕК, сепсису, ретинопатії недоношених, остеопенії та БЛД. Відповідні докази мали низьку якість, оскільки більшість зазначених показників оцінювали лише в одному з досліджень. Таким чином, на сьогодні не відомо, чи певна стратегія збагачення ГМ істотно впливає на ризик захворюваності та смертності передчасно народжених немовлят.

Збагачення ГМ після виписки дитини додому

На сьогодні немає консенсусу щодо необхідності збагачувати ГМ після виписки передчасно народжених немовлят із лікарні, хоча більше 15 років тому в єдиному офіційному документі на цю тему експерти ESPGHAN рекомендували збагачувати ГМ принаймні до досягнення постменструального віку 40 і, можливо, до 52 тиж. для найменших передчасно народжених дітей з дефіцитом маси тіла для віку на момент виписки [50].

Останнє десятиліття ознаменувалося двома важливими тенденціями. Насамперед, зменшилась частота затримки постнатального фізичного розвитку [10,11]. Водночас, збільшилась частка немовлят на грудному вигодовуванні на момент виписки [51]. Крім того, було встановлено здатність передчасно народжених дітей регулювати об'єм спожитого ГМ для забезпечення харчових потреб [20]. Однак останнє стосується лише недоношених дітей, які досягають постменструального віку 40 тиж, оскільки менш зрілі діти переважно нездатні до цього через відсутність потрібних навичок годування. Таким чином, існує вікно можливостей для оптимізації харчування таких немовлят після виписки [15]. Водночас, незважаючи на широке використання ЗГМ для недоношених дітей у відділеннях для новонароджених, було мало публікацій про їх застосування після виписки. Так, в останній Кокрейнівський огляд 2013 р., який оцінював ефективність стандартного збагачення ГМ після виписки, увійшли лише 2 дослідження [52]. Одне з них включало передчасно народжених немовлят, яких на момент виписки переважно годували ГМ, а в іншому діти могли перебувати на будь-якому годуванні ГМ. Мета-аналіз не виявив жодних відмінностей між групами щодо темпів фізичного розвитку під час первинної госпіталізації та через 3-4 місяці [52]. Водночас, незважаючи на значну неоднорідність досліджень, було встановлено, що немовлята, яких годували збагаченим ГМ, мали більшу довжину тіла у СВ 12 міс. (середня відмінність – 0,88 см; 95% ДІ 0,01-1,74 см). Діти, яких годували переважно збагаченим ГМ, мали кращий зір через чотири та шість місяців; а також вищий вміст мінеральних речовин у кістках у СВ 12 міс. Однак, не було відмінностей у результатах оцінювання неврологічного розвитку за шкалою Бейлі у СВ 18 міс [53,54]. Дослідження, які оцінювали ефективність збагачення ГМ після виписки, не продемонстрували шкідливого впливу цього втручання на частоту грудного вигодовування [15].

Незважаючи на те, що збагачення ГМ для дитини, яку годують грудьми, є менш практичним, оскільки потрібно додатково зціджувати молоко, накопичується все більше доказів того, що успішна реалізація цієї стратегії можлива за допомогою різних методів [15,55,56].

Для прикладу, якщо на момент виписки темпи росту передчасно народженої дитини є сповільненими, вона має масу 2100 г і їй потрібно призначити ЗГМ PreNAN®, то це можна зробити відповідно до таких рекомендацій [56]:

1) наприклад, якщо добовий об'єм харчування становить 160 мл/кг, потрібно збагачувати 336 мл/добу (160 мл * 2,1 кг = 336 мл/добу);

2) оскільки 1 саше збагачувача (1 г) стандартно додають з розрахунку на 25 мл ГМ, для збагачення 336 мл потрібно 13 саше збагачувача (336 мл/25 мл = 13,44 (≈13) саше/добу);

3) після виписки рекомендується використовувати 50% від стандартного збагачення [56], тобто 50% потреби становитиме ≈ 6 саше/добу.

4) приготувати «концентрат» ЗГМ: вміст 2 саше додають до 3 мл зціджeного ГМ, щоб отримати 4 мл концентрату;

5) щоденно давати дитині 3 концентрати збагаченого ГМ (під час годування грудьми з ложечки або шприца) поки маса тіла не почне збільшуватись відповідно до кривої стандарту;

6) зменшувати на один концентрат на добу на тиждень до повної відміни.

Важливо до виписки дитини із лікарні надати відповідні рекомендації і навчити батьків дитини, як використовувати збагачувач.

Таким чином, існують обмежені докази ефективності збагачення ГМ після виписки дитини додому, однак наявних даних недостатньо, щоб підтвердити потребу його рутинного використання. На сьогодні рекомендується індивідуальний підхід до призначення МКЗ після виписки недоношеної дитини зі стаціонару, насамперед, якщо встановлено сповільнення ПФР на цей момент.

Висновки

Загалом наявні на сьогоднішній день наукові дані підтверджують доцільність використання мультикомпонентних збагачувачів ГМ для покращення фізичного розвитку немовлят з ДММТ у лікарні. Індивідуалізоване, насамперед регульоване, збагачення може забезпечити додаткову користь. Реєстрація в Україні сучасного мультикомпонентного збагачувача ГМ PreNAN® робить можливим повноцінне застосування стратегії регульованого збагачення ГМ у вітчизняній клінічній практиці. Потрібні додаткові наукові дослідження, щоби підтвердити позитивний вплив збагачення ГМ на довгострокові клінічні результати, а також доцільність рутинного збагачення ГМ після виписки та використання збагачувачів на основі ГМ. Тим не менше, відповідно до останніх рекомендації експертів ESPGHAN 2022 р. [23] для підвищення харчової щільності ГМ під час годування немовлят з ДММТ слід використовувати сучасні мультикомпонентні збагачувачі (рівень доказовості 1); розпочинати стандартне збагачення доцільно вже після досягнення об'єму 40-100 мл/кг/добу, якщо клінічний стан дитини є прийнятним (рівень доказовості 2); не використовувати інші спеціальні концентровані висококалорійні харчові продукти замість збагачувачів (рівень доказовості 3).

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

Література:

1. Bouyssi-Kobar M, du Plessis AJ, McCarter R, Brossard-Racine M, Murnick J, Tinkleman L, et al. Third Trimester Brain Growth in Preterm Infants Compared With In Utero Healthy Fetuses. Pediatrics [Internet]. 2016[cited 2023 Aug 28];138(5): e20161640. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079081/pdf/PEDS_20161640.pdf doi: 10.1542/peds.2016-1640

2. Kostović I, Jovanov-Milosević N. The development of cerebral connections during the first 20-45 weeks' gestation. Semin Fetal Neonatal Med. 2006;11(6):415-22. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.001

3. Clouchoux C, Guizard N, Evans AC, du Plessis AJ, Limperopoulos C. Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(2):173.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.002

4. Kostovic I, Vasung L. Insights from in vitro fetal magnetic resonance imaging of cerebral development. Semin Perinatol. 2009;33(4):220-33. doi: 10.1053/j.semperi.2009.04.003

5. Stephens BE, Vohr BR. Protein intake and neurodevelopmental outcomes. Clin Perinatol. 2014;41(2):323-9. doi: 10.1016/j.clp.2014.02.005

6. Belfort MB, Ehrenkranz RA. Neurodevelopmental outcomes and nutritional strategies in very low birth weight infants. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(1):42-8. doi: 10.1016/j.siny.2016.09.001

7. Chan SH, Johnson MJ, Leaf AA, Vollmer B. Nutrition and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a systematic review. Acta Paediatr. 2016;105(6):587-99. doi: 10.1111/apa.13344

8. Ramel SE, Gray HL, Christiansen E, Boys C, Georgieff MK, Demerath EW. Greater Early Gains in Fat-Free Mass, but Not Fat Mass, Are Associated with Improved Neurodevelopment at 1 Year Corrected Age for Prematurity in Very Low Birth Weight Preterm Infants. J Pediatr. 2016;173:108-15. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.003

9. Goldberg DL, Becker PJ, Brigham K, Carlson S, Fleck L, Gollins L, et al. Identifying Malnutrition in Preterm and Neonatal Populations: Recommended Indicators. J Acad Nutr Diet. 2018;118(9):1571-82. doi: 10.1016/j.jand.2017.10.006

10. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. Pediatrics. 2015;136(1): e84-92. doi: 10.1542/peds.2015-0129

11. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016;101(1): F50-5. doi: 10.1136/archdischild-2014-308095

12. Parker MG, Stellwagen LM, Noble L, Kim JH, Poindexter BB, Puopolo KM, et al. Promoting Human Milk and Breastfeeding for the Very Low Birth Weight Infant. Pediatrics [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 28];148(5): e2021054272. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/148/5/e2021054272/1353757/peds_2021054272.pdf doi: 10.1542/peds.2021-054272

13. Meek JY, Noble L; Section on Breastfeeding. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 28];150(1): e2022057988. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/150/1/e2022057988/1428296/peds_2022057988.pdf doi: 10.1542/peds.2022-057988

14. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016;387(10017):475-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7

15. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. Front Pediatr [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 28];7:76. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00076/full doi: 10.3389/fped.2019.00076

16. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. J Perinatol. 2009;29(1):57-62. doi: 10.1038/jp.2008.117

17. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! Semin Perinatol. 2017;41(1):36-40. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.016

18. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. J Perinatol. 2016;36(11):913-20. doi: 10.1038/jp.2016.98

19. Dicky O, Ehlinger V, Montjaux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé JC, et al. Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. Acta Paediatr. 2017;106(5):755-62. doi: 10.1111/apa.13757

20. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. BMJ Open [Internet]. 2012[cited 2023 Aug 28];2(2): e000834. Available from: https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/2/2/e000834.full.pdf doi: 10.1136/bmjopen-2012-000834

21. ESPGHAN Committee on Nutrition; Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57(4):535-42. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a3af0a

22. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 28];7(7): CD002971. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002971.pub5/full#0 doi: 10.1002/14651858.CD002971.pub5

23. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76(2):248-68. doi: 10.1097/MPG.0000000000003642

24. WHO recommendations for care of the preterm or low birth weight infant. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 28].137p. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586704/pdf/Bookshelf_NBK586704.pdf

25. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят». Наказ МОЗ України 05.05.2021р. № 870 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2021 [цитовано 2023 Сер 28]. Доступно: https://zakononline.com.ua/documents/show/501230___682573

26. Bellagamba MP, Carmenati E, D'Ascenzo R, Malatesta M, Spagnoli C, Biagetti C, et al. One Extra Gram of Protein to Preterm Infants From Birth to 1800 g: A Single-Blinded Randomized Clinical Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(6):879-84. doi: 10.1097/MPG.0000000000000989

27. Domellöf M. Nutritional care of premature infants: microminerals. World Rev Nutr Diet. 2014;110:121-39. doi: 10.1159/000358462

28. Billeaud C, Boué-Vaysse C, Couëdelo L, Steenhout P, Jaeger J, Cruz-Hernandez C, et al. Effects on Fatty Acid Metabolism of a New Powdered Human Milk Fortifier Containing Medium-Chain Triacylglycerols and Docosahexaenoic Acid in Preterm Infants. Nutrients. 2018;10(6):690. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6643/10/6/690 doi: 10.3390/nu10060690

29. Rigo J, Hascoët JM, Billeaud C, Picaud JC, Mosca F, Rubio A, et al. Growth and Nutritional Biomarkers of Preterm Infants Fed a New Powdered Human Milk Fortifier: A Randomized Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4): e83-93. doi: 10.1097/MPG.0000000000001686

30. Rigo J, Hascoët JM, Picaud JC, Mosca F, Rubio A, Saliba E, et al. Comparative study of preterm infants fed new and existing human milk fortifiers showed favourable markers of gastrointestinal status. Acta Paediatr. 2020;109(3):527-33. doi: 10.1111/apa.14981

31. Assad M, Elliott MJ, Abraham JH. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet. J Perinatol. 2016;36(3):216-20. doi: 10.1038/jp.2015.168

32. Grace E, Hilditch C, Gomersall J, Collins CT, Rumbold A, Keir AK. Safety and efficacy of human milk-based fortifier in enterally fed preterm and/or low birthweight infants: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021;106(2):137-42. doi: 10.1136/archdischild-2020-319406

33. O'Connor DL, Kiss A, Tomlinson C, Bando N, Bayliss A, Campbell DM, et al. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing <1250 g: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2018;108(1):108-16. doi: 10.1093/ajcn/nqy067

34. Picaud JC, Rigo J, Normand S, Lapillonne A, Reygrobellet B, Claris O, et al. Nutritional efficacy of preterm formula with a partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32(5):555-61. doi: 10.1097/00005176-200105000-00012

35. David TJ, Ewing CI. Atopic eczema and preterm birth. Arch Dis Child. 1988;63(4):435-6. doi: 10.1136/adc.63.4.435

36. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. BMJ. 1990;300(6728):837-40. doi: 10.1136/bmj.300.6728.837

37. Zachariassen G, Faerk J, Esberg BH, Fenger-Gron J, Mortensen S, Christesen HT, et al. Allergic diseases among very preterm infants according to nutrition after hospital discharge. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22(5):515-20. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01102.x

38. Picaud JC, Houeto N, Buffin R, Loys CM, Godbert I, Haÿs S. Additional Protein Fortification Is Necessary in Extremely Low-Birth-Weight Infants Fed Human Milk. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(1):103-5. doi: 10.1097/MPG.0000000000001142

39. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? J Perinatol. 2006;26(10):614-21. doi: 10.1038/sj.jp.7211571

40. Rochow N, Fusch G, Choi A, Chessell L, Elliott L, McDonald K, et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. J Pediatr. 2013;163(4):1001-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.04.052

41. Ziegler EE. Human milk and human milk fortifiers. World Rev Nutr Diet. 2014;110:215-27. doi: 10.1159/000358470

42. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The Wapm Working Group On Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. J Perinat Med. 2010;38(3):233-8. doi: 10.1515/jpm.2010.073

43. Brown JV, Lin L, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 28];6(6): CD000343. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000343.pub4/full doi: 10.1002/14651858.CD000343.pub4

44. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. J Perinatol. 2009;29(7):489-92. doi: 10.1038/jp.2009.50

45. Thanigainathan S, Abiramalatha T. Early fortification of human milk versus late fortification to promote growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 28];7(7): CD013392. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013392.pub2/full doi: 10.1002/14651858.CD013392.pub2

46. Basu S, Upadhyay J, Singh P, Kumar M. Early versus late fortification of breast milk in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr. 2020;179(7):1057-68. doi: 10.1007/s00431-020-03677-6

47. Hilditch C, Keir A, Collins CT, Middleton P, Gomersall J. Early versus delayed introduction of human milk fortification in enterally fed preterm infants: A systematic review and meta-analysis. J Paediatr Child Health. 2022;58(1):30-8. doi: 10.1111/jpc.15810

48. Polberger S, Räihä NC, Juvonen P, Moro GE, Minoli I, Warm A. Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;29(3):332-8. doi: 10.1097/00005176-199909000-00017

49. Fabrizio V, Trzaski JM, Brownell EA, Esposito P, Lainwala S, Lussier MM, et al. Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 28];11(11): CD013465. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013465.pub2/full doi: 10.1002/14651858.CD013465.pub2

50. ESPGHAN Committee on Nutrition; Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42(5):596-603. doi: 10.1097/01.mpg.0000221915.73264.c7

51. Wilson E, Edstedt Bonamy AK, Bonet M, Toome L, Rodrigues C, Howell EA, et al. Room for improvement in breast milk feeding after very preterm birth in Europe: Results from the EPICE cohort. Matern Child Nutr [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 28];14(1): e12485. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/mcn.12485 doi: 10.1111/mcn.12485

52. Young L, Embleton ND, McCormick FM, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013[cited 2023 Aug 28];2013(2): CD004866. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004866.pub4/full doi: 10.1002/14651858.CD004866.pub4

53. Aimone A, Rovet J, Ward W, Jefferies A, Campbell DM, Asztalos E, et al. Growth and body composition of human milk-fed premature infants provided with extra energy and nutrients early after hospital discharge: 1-year follow-up. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(4):456-66. doi: 10.1097/MPG.0b013e31819bc94b

54. O'Connor DL, Weishuhn K, Rovet J, Mirabella G, Jefferies A, Campbell DM, et al. Visual development of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36(3):349-53. doi: 10.1177/0148607111414026

55. Marino LV, Fudge C, Pearson F, Johnson MJ. Home use of breast milk fortifier to promote postdischarge growth and breast feeding in preterm infants: a quality improvement project. Arch Dis Child. 2019;104(10):1007-12. doi: 10.1136/archdischild-2018-315951

56. McCormick K, King C, Clarke S, Jarvis C, Johnson M, Parretti HM, et al. The role of breast milk fortifier in the post-discharge nutrition of preterm infants. Br J Hosp Med (Lond). 2021;82(3):42-8. doi: 10.12968/hmed.2021.0101

BREAST MILK FORTIFICATION FOR PRETERM INFANTS

***D. O. Dobryanskyy*[1], *A. O. Menshykova*[1], *I. P. Pasichniuk*[2]**

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

Summary

Mother's own milk is the optimal food for infants. It is characterized not only by a unique balanced composition of nutrients, but also by essential biological properties, which is especially important for preterm infants. If there is no mother's milk or it is amount is not enough to meet daily needs, it is recommended to use donor human milk (HM) instead. However, donor HM is commonly obtained from the women who delivered at term and often does not contain enough protein to promote proper growth of preterm infants. Whether donor milk or the mother's own milk, human milk fortification is essential to meet the nutrient needs for growth and development of these preterm infants, who are at high risk of growth retardation during hospital stay. There are several strategies and commercially available HM fortifiers that can be used to maintain the desired growth rate. Standard HM fortification, which is currently most commonly used in neonatal intensive care units, may not meet the increased protein needs of a significant proportion of very low birth weight infants. Instead, individualized fortification can optimize nutrient intake. It is possible to individualize the food supply with the help of regulated or targeted HM fortification. The quality and origin of commercially available HM fortifiers are also important. To implement an individualized approach to the fortification of HM, the use of milk analyzers can be useful. However, the clinical benefits of individual approaches to breast milk fortification and the use of different commercially available HM fortifiers remain largely unknown. This review presents the results of the most important studies that influence clinical practice and describes current approaches to HM fortification with relevant practical recommendations.

Key words. Nutrition; Human Milk; Fortification; Extrauterine Growth; Very Preterm Infants.

Контактна інформація:
Добрянський Дмитро Олександрович – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-4114-8701
ResearcherID: S-4134-2016
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155

Contact Information:
Dmytro Dobryanskyy – MD, Professor, Department of Pediatrics № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-4114-8701
ResearcherID: S-4134-2016
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155

CC BY

Надійшло до редакції 12.05.2023 р.
Підписано до друку 17.08.2023 р.

UDC: 618.2/.3-08-084:615.322(048.8)
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.15

CHARACTERISTICS OF PHYTOTHERAPEUTIC USE DURING PREGNANCY AND IN THE POSTNATAL PERIOD: INDICATIONS, LIMITATIONS, AND RISKS (LITERATURE REVIEW AND ORIGINAL RESEARCH)

O. I. Voloshyn, L. O. Voloshyna, O. I. Dogolich, H.V. Bachuk-Ponych, I. V. Okipnyak

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Increase in the morbidity of women during pregnancy and in the postnatal period, the known limitations using of modern synthetic drugs cause the search for ways of medical assistance, in particular use of phytotherapy.

Aim: *highlight the world and own experience of using phytotherapeutic agents during pregnancy and in the postnatal period, indications, limitations and threats.*

Materials and methods: *used available monographic and journal sources in the electronic systems MED Line, EMBASE, Scopus, Web of Science using methods of analysis, comparison and generalization.*

Results. *It has been established that scientists from the world's leading scientific centers state a growing interest in using of phytotherapy methods as one of the important approaches of medical pluralism in the pathology of pregnancy and in the postnatal period. depending on the level of economic development and the state of the medical industry of the state and the commonality and differences of the principles and forms of providing phytotherapeutic assistance. Commonality is that even ancient and simple methods and means of phytotherapy in this contingent of patients, along with modern ones in developed countries, are, albeit to varying degrees, effective and safe.*

In countries with a low socio-ecological level, simple methods according to ancient traditions are still forced to be used, mainly as a self-initiative or on the advice of friends, family, rarely – on the recommendations of specialists without clear recommendations regarding the duration and remote consequences of application, which is unfavorable.

There are some difference between of using phytotherapy in the developed countries of Europe and USA is that various means, forms of plant factors are mainly manufactured in accordance with modern requirements of the Ministry of Health, are recommended on the basis of evidence-based medicine by properly trained obstetrics and gynecology personnel, modern sources of information are available for the improvement of medical personnel, training of pregnant women. The clear effectiveness and side effects of herbal preparations, their impact on the body of the mother, fetus and lactation processes are monitored. Various trainings and forms of improving using of herbal medicines are carried out and need for close contacts of obstetrician-gynecologists with specialists in complementary and alternative medicine.

Conclusions: *Modern scientific studies testify to the effectiveness, safety and necessity of using herbal preparations in the pathology of pregnancy and the postnatal period as one of the important components of medical pluralism. The specifics of their use must comply with the requirements of the DMR and be recommended on the basis of evidence-based medicine.*

Key words: *pregnancy, postnatal period, phytotherapy, application, safety, training.*

Relevance

In recent decades, a decline in health has been observed worldwide, especially in developed countries, due to various socio-economic, environmental and other factors [53, 54]. Leading scientists in the field of nutritional biochemistry, such as K. Campbell, have also emphasized the significant role of modern foods in the deterioration of the health of nations, attributing this to the use of herbicides, pesticides, hormone-like substances, antibiotics, and other modern technologies in agriculture, livestock, poultry, and food industries [52]. Campbell notes that such practices in these industries are necessary because otherwise it would be impossible to solve the problem of feeding the world's growing population. However, these foods contribute to numerous metabolic, neuroendocrine, regulatory, and immune dysfunctions from early childhood, including the reproductive period of human life. Therefore, there is a prospect of further deterioration of health and increase in morbidity of the population. With regard to women's health, obesity, infertility, pregnancy and postnatal pathologies, and hypogalacty are major challenges [6].

Management of pregnancy and the postpartum period is further complicated by chronic diseases of internal organs, which may have developed at various intervals before pregnancy. The most common are renal and genitourinary, digestive, respiratory, cardiovascular, neurological, endocrine, secondary immunodeficiency and anemia diseases, the frequency of which is increasing [41, 43]. Frequently, exacerbations of these conditions occur during pregnancy, requiring appropriate therapeutic interventions based on modern evidence-based medical approaches dominated by synthetic chemotherapeutic drugs. However, the global obstetric-gynecological and pharmaceutical communities have expressed serious concerns about the use of synthetic drugs during pregnancy [3, 5, 8].

We should also mention the severe challenges that humanity, including the obstetrics-gynecology community, has faced, such as avian flu, swine flu, and COVID-19.

In such cases, ranging from routine situations in the gestational and postnatal periods to various complications, including the acute infections mentioned above, how should we proceed? What do we know historically? What approaches have been adopted by medical communities in different countries with low, medium and high levels of medical care? It turns out that both in the past and in the present, regardless of the level of economic development of a country or its medical field, considerable attention is paid to the accumulated knowledge of traditional medicine, with

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

different degrees of refinement, methodological approaches, forms and duration of treatment, as well as ways of administering substances to a woman's body, depending on the particular complications of the corresponding period of pregnancy, and more. In the last decades, scientists from all over the world have been working on this topic, which has resulted in numerous original articles, analytical reviews, and discussions on the subject and has highlighted the need for further research. The authors of this publication also have their own experience in this field.

The aim of this work is to analyze the literature and highlight the features of phytotherapeutic agents' use during pregnancy and the postpartum period, indications, limitations, threats, and prospects for further research.

Materials and methods. Available monographs, journal articles from electronic systems such as MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Web of Science were used, applying methods of analysis, comparison and generalization. The most important and qualitative sources that form the basis of this work have been considered.

Results. According to the analyzed sources, despite the high attention of scientists, clinicians, and pharmacists in different countries, there is medical pluralism and consensus on the possibility and necessity of using phytotherapeutic agents and modern synthetic drugs according to nosological conditions and medical-pharmaceutical precautions for the corresponding drug [22, 23, 47]. The use of complementary medicine (CM), including phytotherapy, during pregnancy, lactation and the postnatal period is increasing worldwide. In a multinational study conducted in 23 countries by Kennedy D. A. et al [28], the most common CM methods were found in Russia (69.0%), Australia (43.8%) and Poland (49.8%). However, in Spain and the United States, only 14.2% and 13% of women, respectively, use CM methods. The use of CM methods is also low in countries with weak economies, such as Kenya [20, 22]. In the majority of countries worldwide, herbal remedies are classified as over-the-counter drugs. One of the main reasons for the low use of CM in these countries is considered to be the lack of awareness among women about the efficacy and risks of using CM methods during pregnancy and lactation [27], which is related to both the lack of relevant literature for patients and the lack of knowledge about this issue among obstetricians. The most common forms of application in all countries are teas, infusions, extracts, macerates, aqueous-alcoholic tinctures, powders, tablets, capsules, and topically – herbal compresses, poultices, creams, ointments, and essential oil extracts (for aromatherapy) [16, 39].

In one of the most recent multinational studies by Canadian researchers Kennedy D. A. et al [28], conducted in 18 European countries, North America, and Australia through a special questionnaire via social Internet and national websites, it was found that pregnant women and mothers in the postpartum period are currently more likely to use herbal remedies on their own initiative, based on advice from friends or family, the Internet, mass media, or phytopharmacy staff, than on recommendations from obstetrics-gynecology, therapeutic staff, or pharmacists. The most commonly used herbs include valerian, hops, sage, echinacea, yarrow, dandelion, ginkgo, lemon, mint, and cranberry [6, 8, 10]. However, there is a lack of information on the self-initiated use of plants that are contraindicated during pregnancy, such as lingonberry (Vaccinium vitis idea), lovage (Levisticum officinale), or some plants for which there is no information on their use during pregnancy, such as grapefruit (Citrus spp), sea buckthorn (Hippophae rhamnoides), pink rhodiola (Rhodiola rosea), and heather (Calluna vulgaris). However, in such a survey, it is impossible to determine which parts of the plants were used, the type of extraction, the doses, the duration of use, and so on. The most fundamental approach to studying this problem was taken by Australian pharmaceutical scientists Barnes L. A. et al. [7], who studied the global experience through the prism of economic levels, culture, professional education, sources of herbal remedies, their forms of application, including the ability of countries to manufacture them according to international GMP standards, as well as the safety of their use during pregnancy and postpartum period, lactation, the possibility and conditions of wider implementation in practice, the duration of use of herbal remedies depending on various pathological manifestations, the age of patients, their financial and educational constraints, national traditions, family care, etc. In this paper, the authors note that in developed countries, pregnant and postpartum women primarily use herbal remedies produced according to modern GMP requirements when needed, whereas in the poorest countries, local raw materials and homemade forms of preparation (teas, infusions, decoctions) traditionally dominate, and it is difficult to properly assess their efficacy, safety, and level of information. Based on the best achievements in developed countries in the successful use of CAM methods as an important component of comprehensive medical care, the authors see the need for education of pregnant women, lactating mothers and those with postnatal pathologies, as well as obstetric-gynecological personnel, the need for professional interaction with CAM specialists, and education of pregnant women and those recovering from childbirth in the prevention of possible complications. Researchers see future success in this direction by strengthening the educational and informational component for medical personnel and patients through modern gadget technologies, which have gained practical implementation [7, 9, 21, 28, 31, 37].

However, in this work, although profound, the authors, as pharmacists, provided a somewhat narrowed view without emphasizing specific pathological manifestations of pregnancy and the postnatal period or specific medicinal plants. In this context, valuable information is provided by their British colleagues V. M. Balboltin et al [6], who pay special attention to the side effects and interactions during different stages of pregnancy regarding the most commonly used herbal remedies, including chamomile, echinacea, ginger, cranberry, raspberry, aloe, licorice, almond oil, and fenugreek. The warnings about possible side effects of chamomile on fetal development (premature labor, low birth weight, small stature, chest deformity), echinacea (hypoplasia of the left ventricle, congenital diaphragmatic hernia, hydronephrosis, syndactyly, laryngotracheomalacia, hypospadias), syndactyly, laryngotracheomalacia, hypospadias), ginger

(headache, dryness, irritation of the oral mucosa, unformed stools, diarrhea, allergy, drowsiness in mothers, and in fetuses in the second or third trimester – development of interventricular septal defects, In the second and third trimester of pregnancy – development of interventricular septum defects, right lung pathology, pelviectasis, and in the near gestational period – decreased head circumference in newborns), licorice (threat of premature labor, restlessness, aggressive behavior, possible preeclampsia, later – early puberty in girls, endocrine problems in adults), raspberry (hypoglycemia, increased need for cesarean section, uterine spasms, diarrhea, constipation, bloating, nausea, headache) are important within this spectrum. The interactions of ginger with metformin (increased hypoglycemic effect), aspirin (increased antiplatelet effect), nifedipine (synergistic effect), chamomile with diazepam, dihydrocodeine (increased sedative effect), non-steroidal anti-inflammatory drugs, benzodiazepines (inhibition of CYPA12 and CYP2D6 action) are indicated. However, it should be noted that similar consequences are possible with long-term use of these herbal remedies, especially at significant doses. In most publications it is mentioned that pregnant and postpartum mothers used various herbal remedies for only a short period (5-14 days) to alleviate the corresponding symptoms without noticing any side effects. Local application of herbal remedies rarely resulted in side effects, usually of allergic origin. Therefore, numerous sources from different countries share a common opinion: the use of phytotherapeutic remedies during pregnancy and the postnatal period is moderately effective and safe. However, the views of obstetricians and gynecologists, especially those of the Romanian researchers C. Grigoriu et al [21], are considered more important in this matter. They emphasize the need for modern approaches and quality control, starting from the cultivation and subsequent stages of processing plant raw materials in accordance with international rules, regulatory and registration processes of phytotherapeutic remedies. They point out the significant difference between traditional empirical phytotherapy, without proper scientific evidence and clinical trials, and modern phytotherapy based on scientific, phytochemical, pharmacognostic and toxicological studies (phytonutrition). Such an approach allows not only to study the mechanisms of action of medicinal plant factors on a modern level, but also to scientifically justify the formation of phytocomplexes from different plants with synergistic or multifunctional positive effects. Certain components of medicinal plants are classified as prohibited during pregnancy. For example, plants containing alkaloids, coumarins, saponins, sesquiterpene lactones, cucurbitacins, and anthraquinones are considered dangerous for pregnant women. Some plants are either prohibited or have warnings during pregnancy due to their emetic or diuretic effects. Plants with emetic effects include Yarrow (Achillea milefolium), Garden Rue (Ruta graveolens), Sage (Salvia officinalis), Motherwort (Leonurus cardiaca), Sweet Flag (Acorus calamus), Calendula (Calendula officinalis), Licorice (Glycyrrhiza glabra), Parsley (Petroselinum crispum), Thyme (Satureja hortensis), Fennel (Foeniculum vulgare), Wormwood (Artemisia absinthium), Hibiscus (Hibiscus syriacus), Coltsfoot (Tussilago farfara), Verbena (Verbena officinalis), Senna (Senna alexandrina), Sea Buckthorn (Rhamnus frangula), nettle (Urtica dioica), juniper (Juniperus communis), lavender (Lavandula angustifolia), anise (Pimpinella anisum), and yellow gentian (Gentiana lutea) [8, 33].

Plants containing alkaloids have embryotoxic effects during pregnancy, such as barberry (Berberis vulgaris), celandine (Chelidonium majus), ephedra (Ephedra sp.), and Canadian goldenseal (Hydrastis canadensis). Certain precautions should be taken with plants containing bitter constituents and essential oils that may also cause mild nausea during pregnancy, such as aloe (Aloe vera), red pepper tincture (Capsicum annuum), comfrey (Symphytum officinale), mistletoe (Viscum album), cinnamon (Cinnamomum ceylanicum), and pasque flower (Pulsatilla sp.) [8, 23].

Some medicinal plants are widely used as spices in different cultures, but they should not be used in large amounts or by pregnant women. These include basil, parsley, oregano, rosemary, marjoram, radish, saffron, and greens. Occasional use of tansy, thyme, hyssop, and plantain is possible.

Pregnant patients can safely use herbal remedies in generally recommended doses, such as chamomile (Chamomilla recutita), mint (Mentha piperita), raspberry branches (Rubus idaeus), ginger root (Zingiber officinale), cranberry (Oxycoccus palustris), blueberry (Vaccinium uliginosum), echinacea (Echinacea purpurea), rose hip (Rosa canina), blueberry (Vaccinium myrtillus), and alfalfa (Medicago sativa) flowers [8, 10, 50].

In recent years, extensive research has been conducted on the specific use of ginger, turmeric, raspberry, stinging nettle, and plants with antioxidant and immunomodulatory activity in pregnant women and in the postnatal period [11, 14, 30, 31, 40, 42, 45].

However, phytotherapy may have several side effects [32]:

– Gastrointestinal disturbances (loose stools, diarrhea, abdominal discomfort, gastroesophageal reflux, nausea).

– Preterm labor if licorice products are used in the second trimester.

– Preterm labor with excessive consumption of chamomile tea and licorice products.

– Maternal hypoglycemia with excessive consumption of raspberry leaf tea.

– Polyhydramnios with frequent use of senna preparations.

Nursing mothers may have restrictions on the use of lactogenic plants such as fennel, basil, and turmeric. Interestingly, in recent years there have been interesting recommendations for the use of turmeric in pregnant women. These plants have long been known for their multiple beneficial effects on dyspeptic symptoms, flatulence, abdominal discomfort of various origins, kidney disease, respiratory disease, headache, and more recently, hepatoprotective, antispasmodic, antioxidant, antiviral, antiplatelet, and fibrinolytic properties [30]. Their potential use in the comprehensive therapy of COVID-19 infection has even been considered [4, 13, 34, 46]. Considering the potential pathological changes in the digestive, respiratory, and renal systems of pregnant women and infectious processes of various localizations, including COVID-19, further clarifying research can be considered promising.

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

What therapeutic regimens are recommended for the practical use of herbal remedies? A group of Romanian researchers, including obstetrician-gynecologists, pharmacologists and ecologists, led by Grigoriu C. et al [21], based on an in-depth analysis of scientific reviews and meta-analyses, propose the following schemes

– For pregnancy disorders in the first trimester: infusions of small amounts of chamomile, mint, ginger, hops, or inhalations of essential oils of lavender, lemon, rose hip, mint, ginger.

– For insomnia: weak infusions of valerian root, lime blossom, hops cones, lemon balm, or mint leaves, separately or in combination.

– For gastrointestinal disorders: infusions of ginger root, chamomile flowers, mint leaves, fennel seeds. However, laxative teas and chamomile should not be used for constipation because they stimulate uterine contractions and may increase the risk of premature labor. However, mild laxatives such as flaxseed or psyllium leaf extract and cranberry fruit extract may be used.

– Hemorrhoids: Creams containing poplar buds, witch hazel leaves, oak bark, or hemorrhoidal suppositories containing extracts of witch hazel, poplar buds, and horse chestnut seeds.

– Urinary tract infections: infusions of cranberry berries or leaves, blackberry leaves, goldenrod. The most substantiated evidence regarding cranberries for urinary tract infections comes from the research of Norwegian scientists [25], who conducted a study involving a large group of pregnant women (68.5 thousand) at different stages of pregnancy and early postnatal period and established the significant effectiveness and safety of cranberry use for mothers, pregnancy outcomes, fetal development and lactation. They consider cranberry products as first-line agents for asymptomatic bacteriuria. In Ukraine, such products are known as diuretic supplements, including "Krenfors", which has antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, diuretic and antioxidant properties.

– Venous pathology: for prevention, infusions of nettle leaves, witch hazel, yarrow or venotonic capsules with horse chestnut or witch hazel extract and consumption of bitter lemon.

– Anemia: Stinging nettle, dandelion, elderberry juice, bee pollen infusions.

– During childbirth: substances that stimulate labor (infusions, tinctures) of yarrow, raspberry twigs and leaves, vervain, blackberry, cimicifuga, cinnamon (bark, powder).

– Hypogalactia (low milk supply): infusions, teas of anise, fennel, black cumin, chamomile flowers.

– Weaning: mint, sorrel, thyme, stinging nettle, sheep's sorrel teas, application of local compresses or infusions of jasmine, parsley leaves, cabbage to the mammary glands.

– Mastitis: compresses with concentrated infusion of thyme seeds for one hour a day on the affected area or compresses with crushed cabbage leaves.

– Postpartum depression: infusions and preparations with St. John's wort, aromatherapy with essential oils of lavender, jasmine, lemon, tea rose.

– Infusions of echinacea, ginger root, mint, lemon, lime, blackcurrant leaves and fruit, rose hip, poplar buds, propolis.

– COVID-19 infections during pregnancy: infusions and preparations of echinacea, ginger root, cinnamon powder, turmeric, bee products (propolis, pollen, royal jelly) [4, 49, 51].

From a practical point of view, the views of the well-known German phytotherapist Baumler S. [8] is important, as he highlights medicinal plants for external use (vulvitis, colpitis, vaginal wounds, mastitis) with anti-inflammatory, antibacterial, reparative and anti-edematous activity: oak bark, witch hazel, white nettle, yarrow, plants containing essential oils such as sage, chamomile, thyme, lavender, marjoram, thyme, tea tree, St. John's wort, mallow (sprays, compresses, baths). For internal use, this scientist considers the use of raspberry and blackberry leaf infusions as possible in cases of nausea and vomiting in pregnant women.

In recent decades, there has been an increasing need for cesarean deliveries and sometimes other surgical interventions in pregnant women who have used various phytotherapeutic remedies. In this context, it is necessary to follow the recommendations of the European and American Societies of Anesthesiology, which state that phytotherapeutic agents should be discontinued two weeks before surgery [17, 27, 48]. Discussion. One of the important global problems of humanity is the increasing incidence of diseases, especially during the reproductive period, due to various environmental, socioeconomic, modern lifestyle and nutritional factors, among others. This problem becomes more acute during pregnancy, postpartum and lactation, when the use of modern synthetic drugs is undesirable or insufficiently studied. In such cases, it is necessary to resort to traditional medicine of the past and modern phytotherapeutic agents. Scientists from leading research centers around the world, in analytical reviews, note the growing interest in the use of phytotherapy for various pregnancy pathologies and in the postnatal period, both in developed countries and in countries with weak economies and medical sectors. They study the common approaches and their differences, the availability of information in these countries, and the prospects for further research in line with the realities of life. It is noted that in countries with weak economies, the use of herbal remedies during pregnancy and the postnatal period often occurs according to folk traditions, mainly as a result of the pregnant women's own initiative or recommendations from friends, family, and less often from obstetric-gynecological personnel, phyto-pharmacy employees, or the mass media, among others [1, 18, 19, 38]. In most cases, it is the amateur use at home (teas, decoctions, infusions, powders, ointments) without clear recommendations regarding the duration of use, criteria of efficacy, or mention of side effects. In general, however, such approaches and forms of use have been found to be effective and safe [19, 21, 29, 55].

Meanwhile, in developed countries of the world, the modern approach to the use of herbal remedies for this population differs in high requirements for their production according to international GMP standards, justification of their use primarily based on evidence-based medicine, sources of information for obstetric-gynecological and

pharmaceutical personnel, availability of contemporary scientific and practical literature, appropriate training of medical personnel, and rare use of herbal remedies as a result of self-initiative or information from the Internet, advice from friends or family [35, 37]. The effectiveness and possible side effects of the herbal remedies used, as well as their impact on the mother's body, the fetus, and the lactation process (mental-emotional, spiritual, cultural state) are more clearly monitored. Ways to improve this process are being studied (training of medical personnel, pregnant women, lactating mothers, training at different levels, publication of specialized literature, use of modern communication tools), as well as the development of new functional food supplements, teas, tablets, capsules, infusions with extracts of medicinal plants, probiotic supplements, creams, ointments, and essential oils for inhalation or topical application. Developed countries have government regulatory agencies that monitor the efficacy and potential side effects of herbal medicinal products. Examples include the FDA (Food and Drug Administration) in the United States, the European Medicines Agency in Europe, and the Healthcare Products Regulatory Agency in the United Kingdom.

In recent decades, beekeeping products such as propolis, pollen, royal jelly, and bee bread have been increasingly used as phytotherapeutic agents for the aforementioned purposes [49]. It is obvious that modern medical care for women during pregnancy, postpartum, including lactation, should be based on medical pluralism, combining traditional Eastern and Western folk medicine with modern allopathic medicine [5, 7, 9, 21, 28]. Traditional Eastern and Western folk medicine is also referred to in the literature as complementary and alternative medicine (CAM). Specialists in this field of medicine are scarce in most countries of the world, even in developed countries. In complex cases of pregnancy and the postnatal period, it may be necessary to include CAM specialists in the medical team. Given the trends of increasing frequency and severity of diseases affecting women during these periods of their lives, and the growing future demand for qualified CAM interventions, the shortage of specialists in this field poses a challenge to obstetric-gynecological personnel, who will need to independently acquire knowledge and skills in CAM as one of the ways to increase the effectiveness of medical care for this important group of women.

The authors of this article have their own extensive experience in the successful use of various herbal remedies and beekeeping products in pregnant and postpartum women, as highlighted in a series of monographs [49, 50, 51]. Our data on efficacy, forms, and methods of application are consistent with the materials presented in the article. Specifically, we have used the following phytotherapeutic agents for various manifestations of pathology in pregnant and postnatal women

– For gastrointestinal disorders: remedies with ginger, fennel seeds, dill, linseed, lemon balm and chamomile.

– For infectious processes: Protiflazid, Immunoflazid, Umkalor, remedies with eucalyptus, echinacea, yarrow and propolis.

– For postnatal depression: remedies with valerian, yarrow, lemon balm, mint, hop cones and cimicifuga.

– For anemia: beekeeping products (royal jelly with honey and pollen, propolis), spirulina.

– For postnatal asthenia: beekeeping products, propolis, feverfew, extracts of Eleutherococcus and Rhodiola rosea.

All in all, the level of phytotherapy use among this group of patients in Ukraine is somewhat reminiscent of that in Third World countries. However, there are significant manifestations of modern approaches similar to those in developed countries. For example, the pharmaceutical market offers a considerable and constantly growing number of domestic and foreign phytotherapeutic products manufactured according to modern international GMP standards. Regional production centers for such products have been established and are developing in the Kyiv, Zhytomyr, Zakarpattia and Poltava regions. However, in comparison with European countries, the use of these products based on the recommendations of obstetrician-gynecologists and pediatricians is insufficient. The reasons for this are the low level of modern knowledge and experience of specialists in phytotherapy, insufficient information and educational components in this process, poorly functioning educational courses and training in this field at clinical departments of medical universities, and insufficient attention of central and local medical authorities to the development and implementation of phytotherapy as an important component of medical pluralism in providing assistance to this significant group of patients. In Ukraine, the rich plant resources of the Carpathian region are underutilized, and modern phytosanitary technologies, as in Germany, are not yet applied in pharmaceutical production. In our country there is only one scientific research institute of phytotherapy at Uzhhorod National University, only one department of phytotherapy at Kyiv Medical University of the Association of Folk Medicine, which is capable of training specialists – phytotherapists. There is only one specialized journal «Phytotherapy. Journal», which is rarely generalized and distributed with the experience of domestic and foreign scientists in this field. Although the relevance of such clinical research and the informational component for medical personnel and patients is currently evident and promising.

Conclusions: Modern scientific research and medical practice indicate the effectiveness, safety and necessity of using phytotherapy in the pathology of pregnancy and the postnatal period as an important component of medical pluralism. The means and forms of its application should comply with international GMP requirements and recommendations of evidence-based medicine. In order to increase the effectiveness of phytotherapy use, further scientific research, personnel training, educational courses and training for phytotherapists, obstetric-gynecological personnel and appropriate state attention to this medical field are recommended.

Conflicts of Interest: Authors declare no conflicts of interest.

Funding: This work was conducted without grant support.

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

References:

1. Achmed M, Hwang JM, Hasan MA, Han D. Herbal medicine use by pregnant women in Bangladesh: a cross-sectional study. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2018[cited 2023 May 26];18(1):333. Available from: https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12906-018-2399-y.pdf doi: 10.1186/s12906-018-2399-y

2. Amer MR, Cipriano GC, Venci JV, Gandhi MA. Safety of Popular Herbal Supplements in Lactating Women. J Hum Lact. 2015;31(3):348-53. doi: 10.1177/0890334415580580

3. Akour A, Kasabri V, Afifi FU, Bulatova N. The use of medicinal herbs in gynecological and pregnancy-related disorders by Jordanian women: a review of folkloric practice vs. evidence-based pharmacology. Pharm Biol. 2016;54(9):1901-18. doi: 10.3109/13880209.2015.1113994

4. Babaei F, Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. Food Sci Nutr. 2020;8:5215-27. doi: 10.1002/fsn3.1858

5. Bafor EE. Potentials for Use of Medicinal Plants in Female Reproductive Disorders – The Way Forward. Afr J Reprod Health. 2017;21(4):9-11. doi: 10.29063/ajrh2017/v21i4.1

6. Muñoz Balbontín Y, Stewart D, Shetty A, Fitton CA, McLay JS. Herbal Medicinal Product Use During Pregnancy and the Postnatal Period: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2019;133(5):920-32. doi: 10.1097/AOG.0000000000003217

7. Barnes LAJ, Barclay L, McCaffery K, Aslani P. Complementary medicine products used in pregnancy and lactation and an examination of the information sources accessed pertaining to maternal health literacy: a systematic review of qualitative studies. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2018[cited 2023 May 26];18(1):229. Available from: https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12906-018-2283-9.pdf doi: 10.1186/s12906-018-2283-9

8. Bäumler S, editor. Heilpflanzenpraxis Heute: Porträts – Rezepturen – Anwendung. Munich: Urban & Fischer bei Elsevier; 2006. Kapitel 13, Gynäkologische Erkrankungen und Geburtshilfe; s. 808-35. doi: 10.1016/B978-3-437-57270-8.X5001-X

9. Bruno LO, Simoes RS, de Jesus Simoes M, Girão MJBC, Grundmann O. Pregnancy and herbal medicines: An unnecessary risk for women's health-A narrative review. Phytother Res. 2018;32(5):796-810. doi: 10.1002/ptr.6020

10. Bucur L, Ionus E, Moise G, Gird C, Schröder V. GS-MS Analysis and bioactive properties of Zingiberis rhizome essential oil. Farmacia, 2020;68(2):280-7. doi: 10.31925/farmacia.2020.2.13

11. Cardoso BS, Amaral VCS. O The use of phytotherapy during pregnancy: a global overview. Cien Saude Colet. 2019;24(4):1439-50. doi: 10.1590/1413-81232018244.07472017

12. Chang JS, Wang KC, Yeh CF, Shieh DE, Chiang LC. Fresh ginger (Zingiber officinale) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. J Ethnopharmacol. 2013;145(1):146-51. doi: 10.1016/j.jep.2012.10.043

13. Cheang KI, Nguyen TT, Karjane NW, Salley KES. Raspberry Leaf and Hypoglycemia in Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. 2016;128(6):1421-4. doi: 10.1097/AOG.0000000000001757

14. Dante G, Bellei G, Neri I, Facchinetti F. Herbal therapies in pregnancy: what works? Curr Opin Obstet Gynecol. 2014;26(2):83-91. doi: 10.1097/GCO.0000000000000052

15. Dante G, Pedrielli G, Annessi E, Facchinetti F. Herb remedies during pregnancy: a systematic review of controlled clinical trials. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(3):306-12. doi: 10.3109/14767058.2012.722732

16. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2018;35(6):407-65. doi: 10.1097/EJA.0000000000000817

17. Eid AM, Jaradat N. Public Knowledge, Attitude, and Practice on Herbal Remedies Used During Pregnancy and Lactation in West Bank Palestine. Front Pharmacol [Internet]. 2020[cited 2023 May 26];11:46. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00046/full doi: 10.3389/fphar.2020.00046

18. Frawley J, Adams J, Steel A, Broom A, Gallois C, Sibbritt D. Women's Use and Self-Prescription of Herbal Medicine during Pregnancy: An Examination of 1,835 Pregnant Women. Womens Health Issues. 2015;25(4):396-402. doi: 10.1016/j.whi.2015.03.001

19. Frawley J, Adams J, Sibbritt D, Steel A, Broom A, Gallois C. Prevalence and determinants of complementary and alternative medicine use during pregnancy: results from a nationally representative sample of Australian pregnant women. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2013;53(4):347-52. doi: 10.1111/ajo.12056

20. Grigoriu C, Varlas V, Călinescu G, Bălan AM, Bacalbașa N, Gheorghe CM, et al. Phytotherapy in obstetrics – therapeutic indications, limits, and dangers. J Med Life. 2021;14(6):748-55. doi: 10.25122/jml-2021-0353

21. Hall HR, Jolly K. Women's use of complementary and alternative medicines during pregnancy: a cross-sectional study. Midwifery. 2014;30(5):499-505. doi: 10.1016/j.midw.2013.06.001

22. Hall HG, Griffiths DL, McKenna LG. The use of complementary and alternative medicine by pregnant women: a literature review. Midwifery. 2011;27(6):817-24. doi: 10.1016/j.midw.2010.08.007

23. Heitmann K, Nordeng H, Holst L. Safety of ginger use in pregnancy: results from a large population-based cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(2):269-77. doi: 10.1007/s00228-012-1331-5

24. Heitmann K, Nordeng H, Holst L. Pregnancy outcome after use of cranberry in pregnancy – the Norwegian Mother and Child Cohort Study. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2013[cited 2023 May 26];13:345. Available from: https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1472-6882-13-345.pdf doi: 10.1186/1472-6882-13-345

25. Jahan S, Mozumder ZM, Shill DK. Use of herbal medicines during pregnancy in a group of Bangladeshi women. Heliyon [Internet]. 2022[cited 2023 May 26];8(1): e08854. Available from: https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2405-8440%2822%2900142-6 doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e08854

26. Kam PC, Barnett DW, Douglas ID. Herbal medicines and pregnancy: A narrative review and anaesthetic considerations. Anaesth Intensive Care. 2019;47(3):226-34. doi: 10.1177/0310057X19845786

27. Kennedy DA, Lupattelli A, Koren G, Nordeng H. Safety classification of herbal medicines used in pregnancy in a multinational study. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2016[cited 2023 May 26];16:102. Available from: https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12906-016-1079-z.pdf doi: 10.1186/s12906-016-1079-z

28. Kıssal A, Çevik Güner Ü, Batkın Ertürk D. Use of herbal product among pregnant women in Turkey. Complement Ther Med. 2017;30:54-60. doi: 10.1016/j.ctim.2016.11.001

29. Kocaadam B, Şanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (Curcuma longa), and its effects on health. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(13):2889-95. doi: 10.1080/10408398.2015

30. Lewicka A, Szymański Ł, Rusiecka K, Kucza A, Jakubczyk A, Zdanowski R, et al. Supplementation of Plants with Immunomodulatory Properties during Pregnancy and Lactation-Maternal and Offspring Health Effects. Nutrients [Internet]. 2019[cited 2023 May 26];11(8):1958. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1958 doi: 10.3390/nu11081958

31. Levy I, Attias S, Ben-Arye E, Goldstein L, Schiff E. Adverse events associated with interactions with dietary and herbal supplements among inpatients. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(4):836-45. doi: 10.1111/bcp.13158

32. Louik C, Gardiner P, Kelley K, Mitchell AA. Use of herbal treatments in pregnancy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2010[cited 2023 May 26];202(5):439.e1-10. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2867842/pdf/nihms173069.pdf doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.055

33. Luo H, Tang QL, Shang YX, Liang SB, Yang M, Robinson N, et al. Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs. Chin J Integr Med. 2020;26(4):243-50. doi: 10.1007/s11655-020-3192-6

34. Di Vito M, Gentile M, Mattarelli P, Barbanti L, Micheli L, Mazzuca C, et al. Phytocomplex Influences Antimicrobial and Health Properties of Concentrated Glycerine Macerates. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2020[cited 2023 May 26];9(12):858. Available from: https://www.mdpi.com/2079-6382/9/12/858 doi: 10.3390/antibiotics9120858

35. McLay JS, Izzati N, Pallivalapila AR, Shetty A, Pande B, Rore C, et al. Pregnancy, prescription medicines and the potential risk of herb-drug interactions: a cross-sectional survey. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2017[cited 2023 May 26];17(1):543. Available from: https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12906-017-2052-1.pdf doi: 10.1186/s12906-017-2052-1

36. Mollart L, Skinner V, Adams J, Foureur M. Midwives' personal use of complementary and alternative medicine (CAM) influences their recommendations to women experiencing a post-date pregnancy. Women Birth. 2018;31(1):44-51. doi: 10.1016/j.wombi.2017.06.014

37. Nalumansi PA, Kamatenesi-Mugisha M, Anywar G. Medicinal Plants used during Antenatal Care by Pregnant Women in Eastern Uganda. Afr J Reprod Health. 2017;21(4):33-44. doi: 10.29063/ajrh2017/v21i4.4

38. Nega SS, Bekele HM, Meles GG, Nordeng H. Medicinal Plants and Concomitant Use with Pharmaceutical Drugs Among Pregnant Women. J Altern Complement Med. 2019;25(4):427-34. doi: 10.1089/acm.2018.0062

39. Nencu R, Popescu LM, Istudor V, Costca T, Dutu LE, Gird CE. The selection of technological parameters in oder to obtain an extract with important antioxidant activity from stinging nettle leaves. Farmacia. 2017;65(2):295-300.

40. Rayner JA, Willis K, Burgess R. Women's use of complementary and alternative medicine for fertility enhancement: a review of the literature. J Altern Complement Med. 2011;17(8):685-90. doi: 10.1089/acm.2010.0435

41. Shawahna R, Taha A. Which potential harms and benefits of using ginger in the management of nausea and vomiting of pregnancy should be addressed? a consensual study among pregnant women and gynecologists. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2017[cited 2023 May 26];17(1):204. Available from: https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12906-017-1717-0.pdf doi: 10.1186/s12906-017-1717-0

42. Steel A, Adams J, Sibbritt D, Broom A, Gallois C, Frawley J. Utilisation of complementary and alternative medicine (CAM) practitioners within maternity care provision: results from a nationally representative cohort study of 1,835 pregnant women. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2012[cited 2023 May 26];12:146. Available from: https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1471-2393-12-146.pdf doi: 10.1186/1471-2393-12-146

43. Trabace L, Tucci P, Ciuffreda L, Matteo M, Fortunato F, Campolongo P, et al. "Natural" relief of pregnancy-related symptoms and neonatal outcomes: above all do no harm. J Ethnopharmacol. 2015;174:396-402. doi: 10.1016/j.jep.2015.08.046

44. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. Nutr J [Internet]. 2014[cited 2023 May 26];13:20. Available from: https://nutritionj.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1475-2891-13-20.pdf doi: 10.1186/1475-2891-13-20

45. Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1708-17. doi: 10.7150/ijbs.45538

46. Yusof J, Mahdy ZA, Noor RM. Use of complementary and alternative medicine in pregnancy and its impact on obstetric outcome. Complement Ther Clin Pract. 2016;25:155-63. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.09.005

47. Zimpel SA, Torloni MR, Porfírio GJ, Flumignan RL, da Silva EM. Complementary and alternative therapies for post-caesarean pain. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020[cited 2023 May 26];9(9): CD011216. Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011216.pub2/full#0 doi: 10.1002/14651858.CD011216.pub2

48. Voloshyn OI, Boichuk TM, Voloshyna LO. Produkty bdzhil'nytstva na sluzhbi zdorov'ia liudyny [Bee products in the service of human health]. Chernivtsi: Rodovid; 2020. 175 s. (in Ukrainian).

49. Voloshyn OI, Boichuk TM, Voloshyna LO, Vasiuk VL. Likars'ki roslyny Karpat ta prylehlykh terytorii [Medicinal plants of the Carpathians and surrounding areas]. Vyzhnytsia: Cheremosh; 2012. 335 s. (in Ukrainian).

50. Voloshyn OI, Vasiuk VL, Voloshyna LO, Malkovych NM, Seniuk BP, Hlubochenko OV. Osnovy fitoterapii i homeopatii [Fundamentals of phytotherapy and homeopathy]. 2-e vydannia. Chernivtsi: Misto; 2017. s. 473-95. (in Ukrainian).

51. Kempbell K, Kempbell T. Kytais'ke doslidzhennia. Klasychna knyha pro zv'iazok zdorov'ia ta yizhi (pereklad z anhliis'koi movy) [The Chinese Study. A classic book on the relationship between health and food (translated from English)]. Kharkiv: Klub simeinoho dozvillia; 2019. 430 s. (in Ukrainian).

52. Trakhtenberh IM, redaktor. Profilaktychna toksykolohiia ta medychna ekolohiia [Preventive toxicology and medical ecology]. Kyiv: Avitsenna; 2011. 317 s. (in Ukrainian).

53. Romaniuk YuK, Frolov VM. Likars'ki roslyny v narodnii medytsyni (entsyklopedychnyi dovidnyk) [Medicinal plants in folk medicine (encyclopaedic reference)]. Luhans'k: LDMU; 2012. 212 s. (in Ukrainian).

54. Chekman IS. Klinichna fitoterapiia [Clinical phytotherapy]. Kyiv: A.S.K.; 2003. 550 s. (in Ukrainian).

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ВАГІТНОСТІ І В ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ: ПОКАЗАННЯ, ОБМЕЖЕННЯ ТА ЗАГРОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

О. І. Волошин, Л. О. Волошина, О. І. Доголіч, Г. В. Бачук-Понич, І. В. Окіпняк

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Зростання захворюваності жінок під час вагітності та в післяпологовому періоді, відомі обмеження застосування сучасних синтетичних лікарських засобів зумовлюють пошук шляхів медичної допомоги, зокрема застосування фітотерапії.

Мета: висвітлити світовий та власний досвід застосування фітотерапевтичних засобів під час вагітності та в післяпологовому періоді, показання, обмеження та загрози.

Матеріали і методи: використано доступні монографічні та журнальні джерела в електронних системах MED Line, EMBASE, Scopus, Web of Science із застосуванням методів аналізу, порівняння та узагальнення.

Результати. Встановлено, що вчені провідних наукових центрів світу констатують зростання інтересу до використання методів фітотерапії як одного з важливих підходів медичного плюралізму при патології вагітності та в постнатальному періоді залежно від рівня економічного розвитку та стану медичної промисловості держави та спільності та відмінності принципів і форм надання фітотерапевтичної допомоги. Спільність полягає в тому, що навіть старовинні та прості методи та засоби фітотерапії у цього контингенту хворих, поряд із сучасними в розвинених країнах, хоч і різною мірою, але ефективні та безпечні.

У країнах з низьким соціоекологічним рівнем все ще змушені використовувати прості методи за давніми традиціями, в основному за власною ініціативою або за порадою друзів, родини, рідше – за рекомендаціями спеціалістів без чітких рекомендацій щодо тривалість і віддалені наслідки застосування, що є несприятливим.

Існує певна відмінність використання фітотерапії в розвинутих країнах Європи та США в тому, що різні засоби, форми рослинних препаратів переважно виготовляються відповідно до сучасних вимог, рекомендуються на основі доказової медицини; належним чином підготовлений акушерсько-гінекологічний персонал, доступні сучасні джерела інформації для вдосконалення медичного персоналу, навчання вагітних. Відстежується чітка ефективність і побічна дія рослинних препаратів, їх вплив на організм матері, плода та процеси лактації. Проводяться різноманітні тренінги та форми удосконалення застосування фітопрепаратів та необхідні тісні контакти акушерів-гінекологів з фахівцями комплементарної та нетрадиційної медицини.

Висновки. Сучасні наукові дослідження свідчать про ефективність, безпеку та необхідність застосування рослинних препаратів при патології вагітності та післяпологового періоду як одного з важливих компонентів медичного плюралізму. Особливості їх застосування мають відповідати вимогам DMR та бути рекомендованими на основі доказової медицини.

Ключові слова: вагітність; післяпологовий період; фітотерапія; застосування; безпека; навчання.

Contact Information:

Oleksandr Voloshyn – Doctor of Medical Sciences, Honored Doctor of Ukraine, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6833-8022

Larisa Voloshyna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine of Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
e-mail: voloshka03@ukr.net
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2006-2914
Web of Science/Researcher ID: D-1590-2017

Oleksandra Dogolich – candidate of medical sciences, associate professor of the department of propaedeutics of internal diseases of Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
e-mail: doholich.oleksandra@bsmu.edu.ua
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5309-2602

Контактна інформація:

Волошин Олександр Іванович – доктор медичних наук, Заслужений лікар України, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6833-8022

Волошина Лариса Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
e-mail: voloshka03@ukr.net
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2006-2914
Web of Science/Researcher ID: D-1590-2017

Доголіч Олександра Ігорівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
e-mail: doholich.oleksandra@bsmu.edu.ua
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5309-2602

CC BY

Received for editorial office on 10/05/2023
Signed for printing on 15/08/2023

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

UDC: 616.24-053.2-006.2-089
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.16

PARENCHYMA PRESERVING SURGERY IN THE MANAGEMENT OF GIANT PULMONARY HYDATID CYST COMPLICATED BY ENDOBRONCHIAL RUPTURE IN CHILDREN: CASE REPORT

***S. Babuci*[1,2], *N. Dogotari*[1], *V. Petrovici*[1,2], *I. Negru*[1], *V. Negru*[2]**

Public Medical-Sanitary Institution Mother and Child Institute "Natalia Gheorghiu" National Scientific-Practical Center for Pediatric Surgery[1], "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy[2] (Chisinau, Moldova)

Summary

The authors report a clinical case of a 15-year-old female patient with a giant pulmonary hydatid cyst that was diagnosed only after rupture and successfully operated. The patient suffered a minor trauma during gym class, and a short time after the trauma she vomited profusely with a large amount of colorless fluid. Subsequently, her condition worsened, with fatigue, severe pain in the right hemithorax, severe cough with poor sputum, dyspnea and unspoken hemoptysis, so she was admitted to the hospital. After admission, a CT scan confirmed the diagnosis of pulmonary hydatid cyst complicated by endobronchial rupture with subtotal involvement of the right lower lobe. The patient underwent surgery by right lateroposterior thoracotomy. After removal of the parasitic larvocyst, the remaining postechinococcectomy cavity was padded. In the postoperative period, partial insufficiency of the padding sutures was observed, which was treated conservatively.

The authors conclude that echinococcectomy with silver nitrate treatment of the residual cavity and filling with superimposed bursae in giant pulmonary hydatid cyst complicated by endobronchial rupture is an effective technical procedure that allows to reduce postoperative morbidity and hospitalization time in this serious complication.

Key words: *Hydatid cyst; Lung; Protoscolycidal Agent; Surgery; Child.*

Hydatidosis is a worldwide public health problem characterized by significant postoperative morbidity and mortality in endemic areas, including children [1, 2]. The negative intrathoracic pressure combined with the high elasticity of the lung parenchyma in children and adolescents, against the background of a not fully developed immune system, causes the rapid asymptomatic growth of hydatid metacestode to impressive sizes [3, 4]. Although there is no standard size to define a traditional "giant" hydatid cyst, parasitic cystic formations with a diameter greater than 10 cm are considered giant hydatid cysts, which represent a special clinical entity in children, determined by some technical difficulties of surgical treatment, which often requires lung resection and is often associated with postoperative complications, which significantly prolong the hospital stay and increase costs [5, 6]. At the same time, giant lung cysts are likely to be complicated by rupture, endangering the life of the child [7]. In this context, we report a clinical case of a patient with a giant pulmonary hydatid cyst that was diagnosed after rupture and successfully operated.

Patient C., 15 years old, was urgently hospitalized in our institution by air ambulance, the patient suffered an insignificant trauma during physical education. At the time of admission, the patient's condition was serious, with fatigue, severe pain in the right hemithorax, severe cough with poor expectoration, dyspnea and mild hemoptysis. About 4 hours ago, after a short period of time from the trauma of being hit with the ball, she vomited profusely with a large amount of colorless liquid. Heredocollateral antecedents were insignificant.

General examination revealed a normosthenic constitution, significantly reduced excursion of the right hemithorax, auscultatory breathing only in the apical regions on the right side, contralateral ragged breathing. Pulse – 95-100 beats/min, blood pressure – 90/60. Routine laboratory tests showed leukocytosis (18.2x109l), increased ESR.

The chest x-ray showed a large cystic formation located in the middle and lower lung with a well-defined internal contour, with a horizontal hydro-aerial plane, the external contour being obliterated; massive perifocal pneumonic infiltration and areas of pneumofibrosis (Fig. 1). Computed tomography allowed to establish with certainty the diagnosis of pulmonary hydatid cyst complicated by endobronchial rupture with subtotal involvement of the right lower lobe (Fig. 2).

In the projection of the lower lobe of the right lung, a solitary massive hydroaerial cystic formation, well outlined, with dimensions of 10.3x8.0x9.0 cm is visualized. The floating membrane sign („Camelot sign") is clearly highlighted. On the posterior wall of the cavity, the presence of some linear structures with a tortuous path determined by the collapse of the hydatid larvocyst can be observed. There is hyperattenuation of the adjacent lung parenchyma determined by consolidation with involvement of the lower and middle lobe on the right. Pleural effusion is present on the right (18-20 UH) with a maximum thickness of 4.0 cm.

After preoperative preparation, a right lateral posterior thoracotomy was performed. During the revision, a cystic formation of large dimensions was found, occupying almost the entire lower lobe, with significant compression of the adjacent lung segments and the middle lobe. After opening the formation, the ruptured hydatid larvocyst was found, which had a thin wall and was floating in a small residual amount of hydatid fluid (Fig. 3).

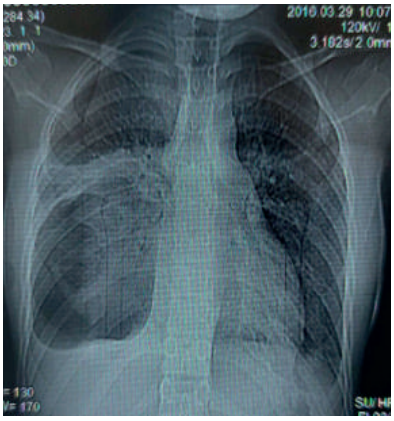


Fig. 1. Patient C., 15 years old. Preoperative chest X-ray (explanation in text)

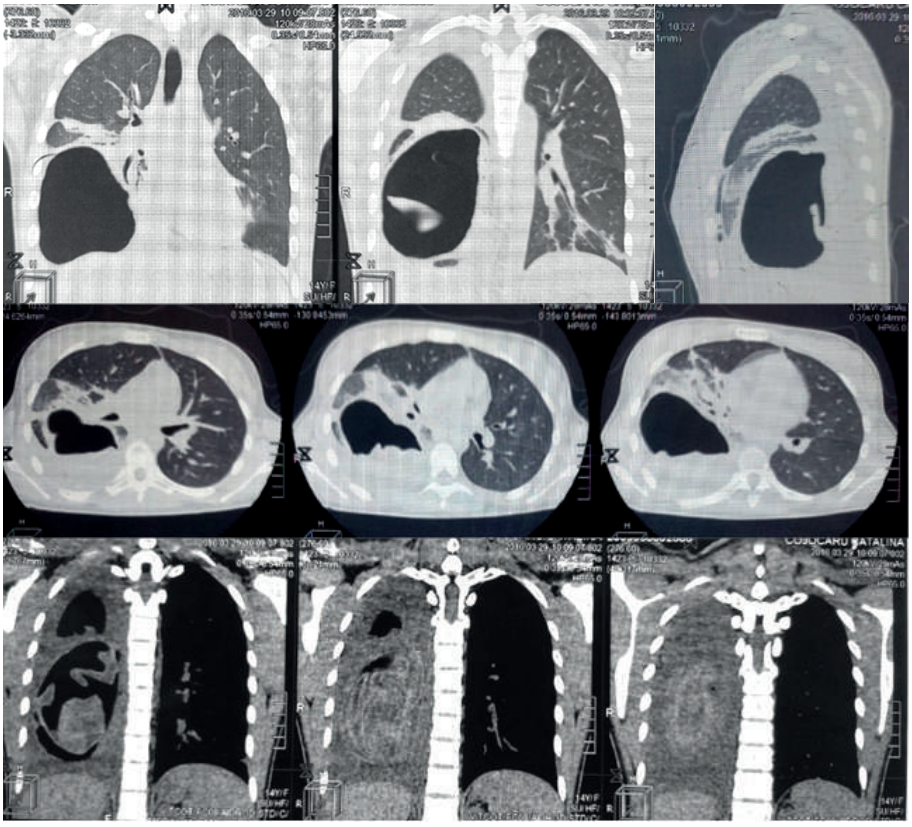


Fig. 2. Patient C., 15 years old. Preoperative CT.

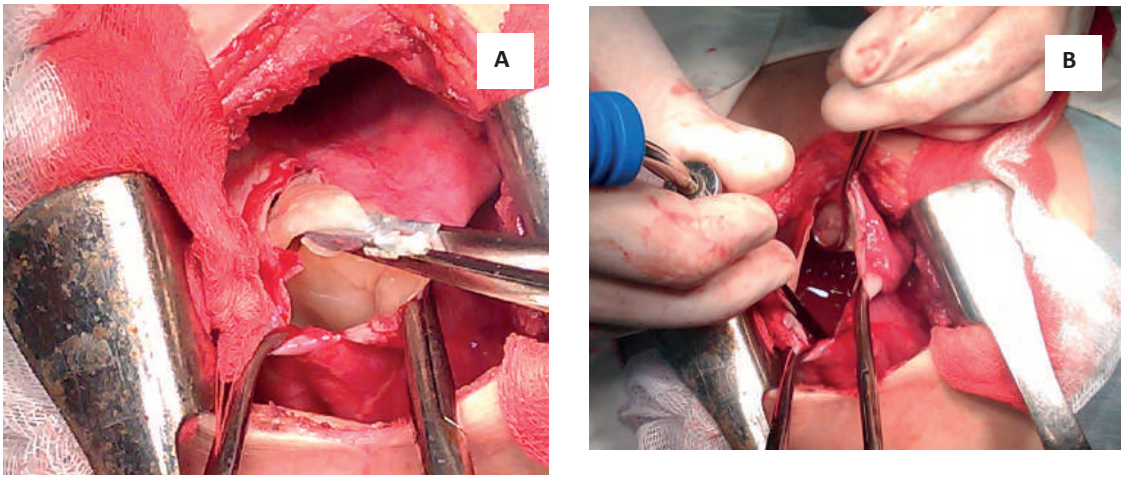


Fig. 3. Intraoperative appearance of pulmonary hydatid larvocyst complicated by endobronchial rupture after opening the fibrous capsule (A) and after removal of the parasitic agent (B)

After extraction of the parasitic formation and aspiration of the fluid content, a bronchial communication of about 3-4 mm in diameter was observed. The residual cavity was treated with silver nitrate as a scolicidal agent, after which the bronchial fistula was liquidated. After placement of an intracavitary drain, the residual cavity was filled post-techinococcectomy by suturing through meridional puncture in the superimposed bursae plan-on-plan with absorbable wires and a final "round-trip" suture, completing the operation with drainage of the pleural cavity and restoration of the anatomical plan. The intrapleural drain was removed on postoperative day 5, and the patient was discharged in satisfactory general condition on postoperative day 14.

In the postoperative period, the partial insufficiency of the padding sutures was associated (Fig. 4A, B), the intracavitary drain being removed 3.2 months postoperatively. However, the development of serious complications, which would have required some surgical interventions, was not noticed, the remaining cavity gradually disappearing completely (Fig. 4C, D, E, F).

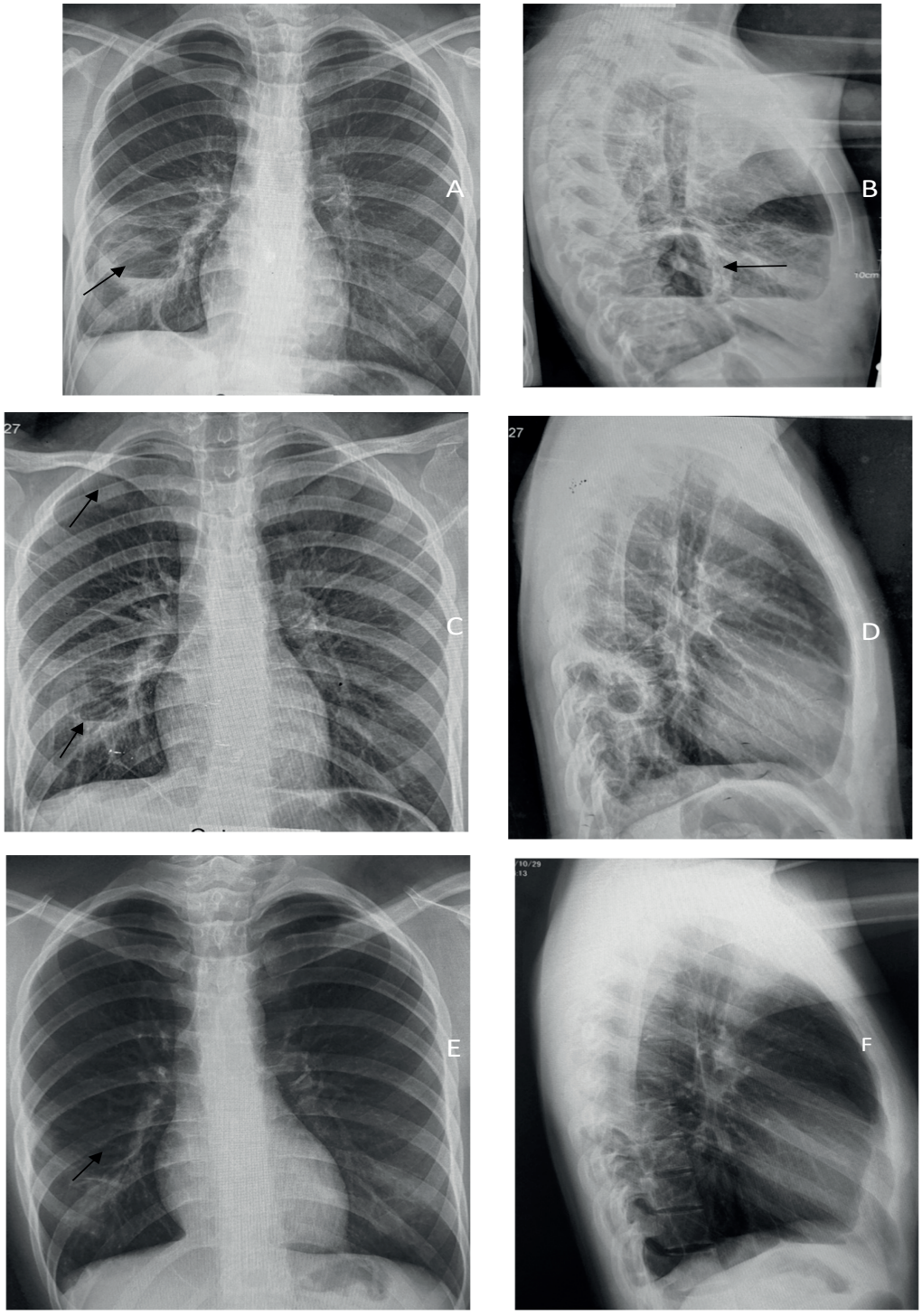


Fig. 4. Patient C., 15 years old. Chest X-ray in 2 incidences (right profile) taken 1.2 months (A, B), 3.4 months (C, D), and 12 months (E, F) from the time of surgery. The presence of a small cavity with drained hydro-aerial content, located in the lower lobe of the right lung, is determined, which gradually decreases in size until it disappears completely

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

The morphopathological examination revealed complicated necrolytic and proliferative changes with suppurative erosive-ulcerative lesions in the fibrous capsule, associated with pseudofollicular and perivascular inflammatory reaction, cystic reorganization of the bronchiolo-alveolar component with proliferative-polypous alveolitis of the pericystic lung tissue (Fig. 5).

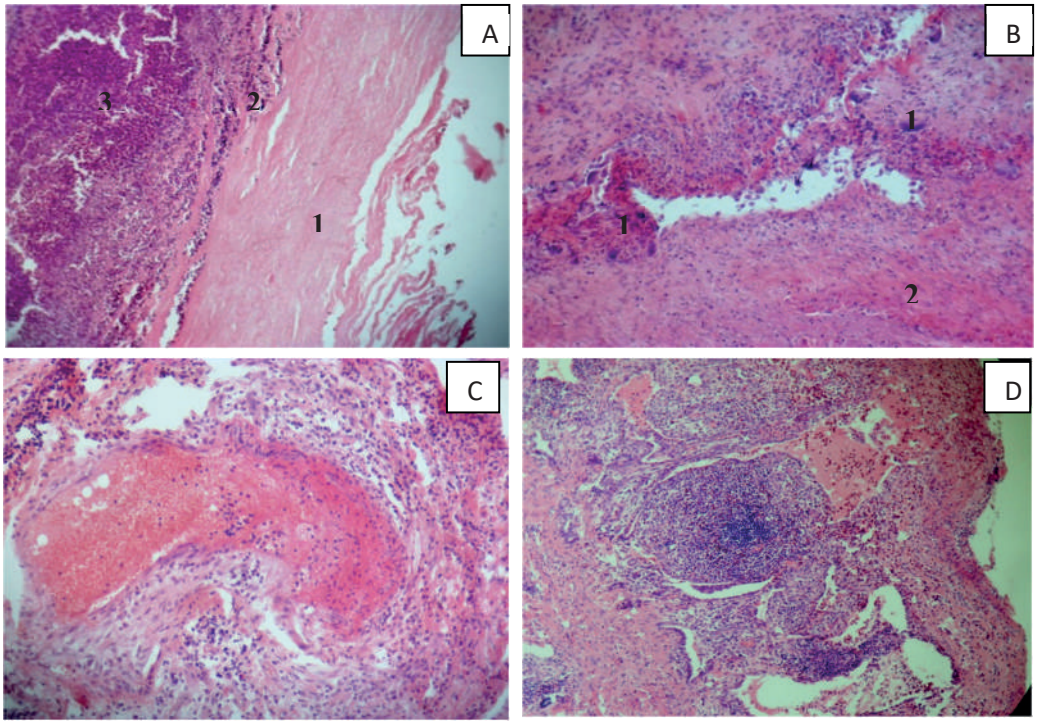


Fig. 5. Morphopathological changes of the fibrous capsule and pericystic lung tissue.
A – histopathological aspects of the fibrous capsule: 1 – ischemic changes and disjunction of the fibrous capsule; 2 – penetration of the polymorphocellular inflammatory process with an eosinophilic component into the fibrous capsule; 3 – destructive inflammatory process in the pericystic regional area;
B – bronchogenic inflammatory process: 1 – ulcerative erosive inflammatory process with giant cell symplasts; 2 – fibro-muscular and connective tissue;
C – increasing parietal vascular thrombosis;
D – Reminiscences of cystic deformed intracapsular bronchoalveolar structures with granular polyp structures

Discussions. Giant pulmonary hydatid cyst in children represents a special clinical entity, characterized by delayed onset of clinical symptoms due to high elasticity and compliance of the lung [1], which determines the expansion of the parasitic formation, the rupture of the parasitic larvocyst contributes to the development of serious consequences [5, 8]. The incidence of pulmonary hydatid cyst complicated by rupture is 34.2-39.5% [9].

Modern imaging techniques are quite effective in the diagnosis of pulmonary hydatid cyst. At the same time, in giant forms and those complicated by rupture, the radiological diagnosis of empyema or hydrothorax is often incorrect, but it is precisely in these forms of the disease that the need for prompt surgical treatment as soon as possible after stabilization of the patient is imposed, with the aim of removing the hydatid larvocyst with maximum preservation of lung tissue [6, 10].

Among the options for surgical treatment of large pulmonary hydatid cysts, the Barett/Posadas technique, which consists of cystotomy with closure of bronchopleural fistulas with or without padding, has been widely used [11]. Cystotomy with padding involves aspiration of fluid from the cyst together with removal of the parasitic larvocyst, padding of the residual cavity contributes to the reduction of the risk of infection of the residual cavity and formation of empyema, liquidation of air leaks from the airways with the risk of deformation of the lung parenchyma [12, 13], in this context some modifications of the padding technique have been proposed [14]. It should be noted that the Ugon enucleation technique, which is a surgical procedure that allows the removal of the intact parasitic cyst, can be used primarily in small hydatid cysts with a low risk of rupture [15]. The method of solving the residual cavity without padding may be an alternative to the padding procedure in cases of pulmonary hydatid cyst; proponents of this method claim that padding is not essential in the surgical treatment of pulmonary hydatid cysts, and careful closure of the bronchial orifices should reduce morbidity [16, 17].

Some authors have suggested to perform lung resection in cases of giant pulmonary hydatid cysts as a last option, the rate of these interventions is 6-13% [18, 19]. Some studies have adopted specific criteria for lung resection, such as: severe hemorrhage in the hydatid cyst complicated by rupture, giant pulmonary hydatid cysts with a destructive process exceeding 50% of a lung lobe, suppuration of the cystic cavity, concomitant aspiration with lobe stiffness [19].

Taking into account the high capacity of lung tissue recovery in children, there is a contrary opinion, which suggests that this type of surgery should be avoided, which has high rates of postoperative complications, including: postoperative wound infection (19.4%), pneumonia (11.1%), atelectasis (8.3%), empyema (8.3%), prolonged air leaks (5.5%), etc. [20].

Although surgical procedures have shown satisfactory results in the treatment of hydatid cysts, there is a risk of developing secondary infections, with recurrence rates ranging from 2 to 25% of patients. In this context, particular attention has been paid to scolicidal agents used for intraoperative inactivation of the germinal elements of the hydatid larvocyst and determination of the effective exposure time [21, 22]. In addition to the scolicidal substances known and used in practice [21], several recent studies have reported, as an alternative option, the use of scolicidal agents of plant origin [23, 24], nanoparticles of silver, iron, copper, selenium, etc. [25, 26], the venom peptides of some scorpion species [27, 28], although the results obtained are still in the stage of desideratum.

Conclusions:

1. Filling of the post-techinococcectomy residual cavity in superimposed bursae in giant pulmonary hydatid cyst complicated by endobronchial rupture is an effective technical procedure that allows to reduce postoperative morbidity and length of hospitalization..

2. The morphopathologic changes found in the giant pulmonary hydatid cyst complicated with endobronchial rupture indicate a potential risk of development of insufficiency of padding sutures with development of prolonged air leaks. In this context, with the aim of monitoring and resolving prolonged air leaks that may occur in the postoperative period, the padding procedure can be completed with simultaneous drainage of the residual cavity..

3. The intraoperative use of silver nitrate as an attempt to inactivate the germinal elements of the hydatid larvocyst is based on both the scolicidal and bactericidal action of the substance, which, together with the necrolytic action, ensures favorable conditions for the obliteration of the residual cavity of the post-techinococcectomy and contributes to the prevention of recurrences and postoperative complications.

Conflict of interest: none.

Source of financing: personal funds.

References:

1. Dogru MV, Sezen CB, Aker C, Erdogu V, Erduhan S, Cansever L, et al. Evaluating Giant Hydatid Cysts: Factors Affecting Mortality and Morbidity. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2021;27(3):164-8. doi: 10.5761/atcs.oa.20-00178

2. Goussard P, Eber E, Mfingwana L, Nel P, Schubert P, Janson J, et al. Paediatric pulmonary echinococcosis: A neglected disease. Paediatr Respir Rev. 2022;43:11-23. doi: 10.1016/j.prrv.2021.11.001

3. Sokouti M, Shokouhi B, Sokouti M, Sokouti B. Giant Pulmonary Hydatid Cyst and Trauma in a 9 Year-Old Child: A Case Report. Open Respir Med J. 2015;9:67-9. doi: 10.2174/1874306401509010067

4. Kocaman OH, Günendi T, Dere O, Dörterler ME, Boleken ME. Pulmonary Hydatid Cyst in Children: A Single-Institution Experience. Cureus [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 11];14(7): e26670. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9357973/pdf/cureus-0014-00000026670.pdf doi: 10.7759/cureus.26670

5. Aqqad A, Hamdi B, Louhaichi S, Khalfallah I, Attia M, Zairi S, et al. Giant pulmonary hydatid cyst in children. Arch Pediatr. 2021;28(4):273-7. doi: 10.1016/j.arcped.2021.02.017

6. Khalfallah I, Hajjej S, Ferchichi M, Boussetta A, Affes M, Louhaichi S, et al. Giant pulmonary hydatid cyst in children. Monaldi Arch Chest Dis [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 11];92(1). Available from: https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1770 doi: 10.4081/monaldi.2021.1770

7. Mahmodlou R, Roydel F, Rivaz B, Moradi M, Khalilpour A, Mobarak K, et al. Traumatic rupture of a latent lung hydatid cyst and drowning and asphyxia with hydatid fluid in a 5-year-old boy, 2021: a case report. Stud. Med. Sci. 2021;32(9):684-90.

8. Ataya J, Hanifa H, Ismail A, Ismail A. Ruptured hydatid cyst presenting with a hydropneumothorax in a 16-year-old boy: A case report from Syria. Int J Surg Case Rep [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 11];105:108034. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210261223001621/pdfft?md5=738b97f7f23a1aa4da23263603f68108&pid=1-s2.0-S2210261223001621-main.pdf doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108034

9. Hamouri S, Odat H, Syaj S, Hecker E, Alrabadi N. Rupture of pulmonary hydatid cyst in pediatrics: A cross-sectional study. Ann Med Surg (Lond). 2021;62:31-6. doi: 10.1016/j.amsu.2021.01.001

10. Karamustafaoglu YA, Gungor A. Traumatic rupture of giant pulmonary hydatid cyst in children. Hong Kong J Emerg Med. 2010;17(4):381-3. doi: 10.1177/102490791001700413

11. Amirian A, Ziaian B, Erfani A, Shahriarirad R, Ranjbar K. Successful Management of a Huge Pulmonary Hydatid Cyst with Lung-Preserving Surgery. Case Rep Surg [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 11];2020:9526406. Available from: https://www.hindawi.com/journals/cris/2020/9526406/ doi: 10.1155/2020/9526406

12. Nabi MS, Waseem T. Pulmonary hydatid disease: what is the optimal surgical strategy? Int J Surg. 2010;8(8):612-6. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.08.002

13. Ksia A, Fredj MB, Zouaoui A, Kechiche N, Belhassen S, Mosbahi S, et al. Capitonnage seems better in childhood pulmonary hydatid cyst surgery. J Pediatr Surg. 2020;55(4):752-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.05.009

14. Aydin Y, Ulas AB, Ince I, Kuran E, Keskin H, Kirimli SN, et al. Modified capitonnage technique for giant pulmonary hydatid cyst surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021;33(5):721-6. doi: 10.1093/icvts/ivab152

15. Rawat S, Kumar R, Raja J, Singh RS, Thingnam SKS. Pulmonary hydatid cyst: Review of literature. J Family Med Prim Care. 2019;8(9):2774-8. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_624_19

16. Turna A, Yilmaz MA, Haciibrahimoğlu G, Kutlu CA, Bedirhan MA. Surgical treatment of pulmonary hydatid cysts: is capitonnage necessary? Ann Thorac Surg. 2002;74(1):191-5. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03643-3

17. Eren MN, Balci AE, Eren S. Non-capitonnage method for surgical treatment of lung hydatid cysts. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2005;13(1):20-3. doi: 10.1177/021849230501300105

18. Arroud M, Afifi MA, El Ghazi K, Nejjari C, Bouabdallah Y. Lung hydatic cysts in children: comparison study between giant and non-giant cysts. Pediatr Surg Int. 2009;25(1):37-40. doi: 10.1007/s00383-008-2256-z

19. Sokouti M, Pezeshkian M, Ghabili K, Ej Golzari S. Surgical procedures and postoperative complications in patients with giant and non-giant pulmonary hydatid cysts. Life Sci. J. 2013;10:138-42.

20. Onal O, Demir OF. Is Anatomic Lung Resection Necessary in Surgical Treatment of Giant Lung Hydatid Cysts in Childhood? Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017;23(6):286-90. doi: 10.5761/atcs.oa.17-00023

21. Fakharzadeh Jahromi K, Rafiei A, Rahdar M, Bahreini A. Evaluation of the Protoscolicidal Effectiveness of Hypertonic Saline, Silver Nitrate, Ethanol, Using Sponge Pad Method and Injecting into Fertile Hydatid Cysts. Iran J Parasitol. 2022;17(2):223-30. doi: 10.18502/ijpa.v17i2.9540

22. Sharafi SM, Sefiddashti RR, Sanei B, Yousefi M, Darani HY. Scolicidal agents for protoscolices of Echinococcus granulosus hydatid cyst: Review of literature. J Res Med Sci [Internet]. 2017[cited 2023 Aug 11];22:92. Available from: https://journals.lww.com/jrms/fulltext/2017/22000/scolicidal_agents_for_protoscolices_of.92.aspx doi: 10.4103/jrms.JRMS_1030_16

23. Almohammed HI, Alkhaibari AM, Alanazi AD. Antiparasitic effects of Elettaria cardamomum L. essential oil and its main compounds, 1-8 Cineole alone and in combination with albendazole against Echinococcus granulosus protoscoleces. Saudi J Biol Sci. 2022;29(4):2811-8. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.01.005

24. Rahimi-Esboei B, Ebrahimzadeh MA, Fathi H, Rezaei Anzahaei F. Scolicidal effect of Allium sativum flowers on hydatid cyst protoscolices. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(1):129-32.

25. Norouzi R, Ataei A, Hejazy M, Noreddin A, El Zowalaty ME. Scolicidal Effects of Nanoparticles Against Hydatid Cyst Protoscolices in vitro. Int J Nanomedicine. 2020;15:1095-100. doi: 10.2147/IJN.S228538

26. Nematollahi A, Shahbazi P, Rafat A, Ghanbarlu M. Comparative survey on scolicidal effects of selenium and silver nanoparticles on protoscolices of hydatid cyst. Open Vet J. 2018;8(4):374-7. doi: 10.4314/ovj.v8i4.4

27. Jafari H, Nemati M, Haddad Molayan P, Khaleghi Rostamkolaie L, Hamidi Nejat H. Scolicidal activity of Mesobuthus eupeus venom against the protoscolices of Echinococcus granulosus. Arch Razi Inst. 2019;74(2):183-9. doi: 10.22092/ari.2018.121416.1213

28. Al-Malki ES, Abdelsater N. In vitro Scolicidal effects of Androctonus crassicauda (Olivier, 1807) venom against the protoscolices of Echinococcus granulosus. Saudi J Biol Sci. 2020;27(7):1760-5. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.05.014

ПАРЕНХІМОЗБЕРІГАЮЧА ХІРУРГІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІГАНТСЬКОЇ ГІДАТИДНОЇ КІСТИ ЛЕГЕНІ, УСКЛАДНЕНОЇ ЕНДОБРОНХІАЛЬНИМ РОЗРИВОМ У ДІТЕЙ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

***С. Бабуці*[1,2], *Н. Доготарі*[1], *В. Петровичі*[1,2], *І. Негру*[1], *В. Негру*[2]**

Комунальний медико-санітарний заклад Інститут матері та дитини
Національний науково-практичний центр дитячої хірургії «Наталія Георгіу»[1],
Державний університет медицини та фармації «Ніколае Тестеміцану»[2]
(м. Кишинів, Молдова)

Резюме

Автори повідомляють про клінічний випадок 15-річної пацієнтки з гігантською легеневою гідатидною кістою, яка була діагностована лише після розриву, та успішно прооперована. Пацієнтка отримала легку травму під час заняття фізкультурою і через короткий час після травми у неї виникла сильна рвота великою кількістю безбарвної рідини. Згодом її стан погіршився, з'явилися втома, сильний біль у правій половині грудей, сильний кашель з незначним харкотинням, задишка та кровохаркання, у зв'язку з чим її госпіталізували. Після госпіталізації комп'ютерна томографія (КТ) підтвердила діагноз гідатидної кісти легені, ускладненої ендобронхіальним розривом із субтотальним ураженням правої нижньої частки. Хвора прооперована шляхом правосторонньої латерозадньої торакотомії. Після видалення паразитарної ларвоцисти решту постехінококкектомічної порожнини заповнили. У післяопераційному періоді спостерігалася часткова неспроможність накладних швів, яку лікували консервативно.

Автори дійшли висновку, що ехінококкектомія з обробкою нітратом срібла залишкової порожнини та заповненням накладеними бурсами при гігантській легеневій гідатидній кісті, ускладненій ендобронхіальним розривом, є ефективним технічним втручанням, яке дозволяє скоротити післяопераційну захворюваність і терміни госпіталізації при цьому тяжкому ускладненні.

Ключові слова: гідатидна кіста; легеня; протосколіцидний засіб; хірургія; дитина.

Contact information:
Stanislav Babuci – MD, PhD, DSc., Head of "Natalia Gheorghiu" National Scientific-Practical Center for Pediatric Surgery, PMSI Mother and Child Institute, "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy (Chisinau, Moldova).
e-mail: babucistanislav1@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1153-4871

Nicolae Dogotari – MD, Head of Emergency Reception Unit, PMSI Mother and Child Institute (Chisinau, Moldova).
e-mail: dogotarinicolae17@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0002-8672-8897

Контактна інформація:
Бабучі Станіслав – MD, PhD, DSc., керівник Національного науково-практичного центру дитячої хірургії «Наталія Георгіу», Комунальний медико-санітарний заклад Інститут матері та дитини, Державний університет медицини та фармації «Ніколае Тестеміцану» (Кишинеу, Молдова).
e-mail: babucistanislav1@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1153-4871

Доготарі Ніколає – MD, керівник відділення невідкладної допомоги Комунального медико-санітарного закладу Інститут матері та дитини (Кишинеу, Молдова).
e-mail: dogotarinicolae17@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0002-8672-8897

Vergil Petrovici – MD, PhD, Head of the Pathological Anatomy Department of PMSI Mother and Child Institute, "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy (Chisinau, Moldova).
e-mail: petrovicivergil@yahoo.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8352-4202

Ion Negru – MD, PhD, Head of the Septic Surgery Department of "Natalia Gheorghiu" National Scientific-Practical Center for Pediatric Surgery, PMSI Mother and Child Institute (Chisinau, Moldova).
e-mail: ionnegru@yahoo.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6758-3613

Virginia Negru – Resident Doctor of Pediatric Surgery, "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, PMSI Mother and Child Institute (Chisinau, Moldova).
e-mail: virginia.munteanu.m@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-1934-3327

Петровичі Вергіл – MD, завідувач кафедри патологічної анатомії Комунального медико-санітарного закладу Інститут матері та дитини, Державний університет медицини та фармації «Ніколае Тестеміцану» (Кишинеу, Молдова).
e-mail: petrovicivergil@yahoo.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8352-4202

Негру Іон – MD, завідувач відділенням септичної хірургії Національного науково-практичного центру дитячої хірургії «Наталія Георгіу», Комунальний медико-санітарний заклад Інститут матері та дитини (Кишинів, Молдова).
e-mail: ionnegru@yahoo.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6758-3613

Негру Вірджинія – лікар-ординатор дитячої хірургії, Державний університет медицини та фармації «Ніколае Тестеміцану», Комунальний медико-санітарний заклад Інститут матері та дитини (Кишинеу, Молдова).
e-mail: virginia.munteanu.m@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-1934-3327

Received for editorial office on 10/05/2023
Signed for printing on 15/08/2023

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

УДК: 611.341/343:616-007.251/256-053.2-089-059
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.17

ПОДВОЄННЯ ТОНКОЇ КИШКИ В УРГЕНТНІЙ ДИТЯЧІЙ ХІРУРГІЇ

***Д. С. Солейко*[1], *О. М. Горбатюк*[2], *Н. П. Солейко*[1]**

Вінницький Національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України[1] (м. Вінниця, Україна), Національний університет охорони здоров`я України імені П. Л. Шупика МОЗ України[2] (м. Київ, Україна)

Резюме

Подвоєння шлунково-кишкового тракту є рідкісною вродженою хірургічною вадою розвитку. Частота аномалії складає 1:4500 новонароджених, найбільш частою локалізацією подвоєння є здухвинний відділ тонкої кишки – 33%, подвоєння порожнистої кишки складають 7-10% від загальної кількості випадків. Складність діагностики та обрання хірургічної тактики обумовлені відсутністю специфічної симптоматики, можливою безсимптомною наявністю протягом тривалого часу, клінічними проявами, які притаманні іншим захворюванням.

У статті наведений приклад клінічного випадку подвоєння порожнистої кишки у пацієнта дитячого віку, ускладненого пептичною виразкою та розлитим перитонітом. Проаналізовані скарги, особливості діагностичного процесу на догоспітальному етапі, обрана хірургічна тактика та причини виникнення ускладнень. Наведені морфологічні ознаки подвоєння порожнистої кишки. Викладений клінічний приклад доводить, що причиною диспептичних явищ протягом тривалого часу та абдомінального болю незрозумілого генезу у пацієнтів дитячого віку може бути хірургічна патологія, зокрема подвоєння шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ускладнене запаленням тонкої кишки. Тому, такі хворі потребують консультації дитячого хірурга, пошуку та виявлення можливої хірургічної патології, у тому числі – подвоєння кишки. Діагностичними методами верифікації цієї аномалії є рентгенологічний, УЗД та КТ органів черевної порожнини з контрастним посиленням (contrast-enhanced computed tomography – CECT).

Перфорація при подвоєнні ШКТ є однією із причин перитоніту, що необхідно враховувати ургентним дитячим хірургам в практичній діяльності. Своєчасне визначення наявності у пацієнта подвоєння ШКТ надає ургентному хірургу можливість оптимізації діагностичних заходів, оптимального вибору хірургічного доступу, прогнозування об`єму хірургічного втручання, уникнення можливих ускладнень та скорочення термінів і вартості лікування. Оскільки остаточним підтвердженням діагнозу подвоєння ШКТ є результати морфологічного дослідження, його здійснення є обов`язковим.

Комісією з біоетики отримано дозвіл на публікацію матеріалу у відкритому доступі.

Ключові слова: *подвоєння шлунково-кишкового тракту; подвоєння порожнистої кишки; абдомінальний біль; диспепсія; перитоніт; діагностика; лікування; діти.*

Вступ

Відсутність специфічних симптомів та візуальних проявів подвоєння шлунково-кишкового тракту (ШКТ) обумовлює значні труднощі у визначенні діагнозу, показів до хірургічного лікування, що може бути причиною як гіпо- так і гіпердіагностики, виникнення ускладнень [1-3]. Так, однією із найбільш поширених скарг у дитячому віці, є абдомінальний біль, який слід диференціювати за належністю до функціонального або одного із симптомів, притаманних гострій хірургічній патології [4, 5]. Хірургічні причини абдомінального больового синдрому досить різноманітні і однією з них може бути подвоєння ШКТ [6-8]. У свою чергу, ускладнення, що виникають внаслідок подвоєння ШКТ, можуть бути причиною інших клінічних проявів, таких як нудота, блювота, шлунково-кишкова кровотеча, перитонеальна симптоматика тощо. Слід зазначити, що подвоєння ШКТ можуть бути безсимптомними протягом життя, а їх клінічні прояви залежать від розміру та відношення до просвіту кишки [9-11].

Подвоєння різних відділів ШКТ є рідкісною аномалією, яка зустрічається у 0,2% всього дитячого населення у співвідношенні 1:4500 новонароджених [12, 13]. Найбільш частою локалізацією подвоєння ШКТ є здухвинний відділ тонкої кишки, на долю якого припадає 33% всіх випадків [14-16]. Подвоєння порожнистої кишки складають 7-10% від загальної кількості [17-19]. Подвоєння кишки може бути кістозним, тубулярним або дивертикулярним, в залежності від наявності та характеру сполучення із відповідним відділом кишки, містить шар гладкої мускулатури та слизової оболонки, ектопована тканину різних відділів та залоз ШКТ – шлунку, підшлункової залози тощо [6, 18, 20].

Зазначене обумовлює складність діагностики, а у випадку наявності хірургічних ускладнень – проведення тривалого дороговартісного комплексного лікування [21-23]. Незначна кількість публікацій з проблематики подвоєнь ШКТ у фахових літературних джерелах спонукала нас до висвітлення клінічного матеріалу із власної практичної діяльності.

Комісією з біоетики отримано дозвіл на публікацію матеріалу у відкритому доступі.

Опис клінічного випадку

Хворий Г., 13 р. звернувся у приймальне відділення районної лікарні зі скаргами на нелокалізований гострий біль ниючого характеру в животі та підвищення температури тіла до 39 °С протягом останніх 3-х діб. З анамнезу відомо, що пацієнта періодично, протягом невизначеного терміну, турбувала періодична нудота, діарейний синдром, непов`язаний із ними абдомінальний біль, з приводу чого він звертався до сімейного

лікаря. На підставі скарг та об`єктивного обстеження, сімейний лікар визначив діагноз «Синдром подразненого кишечника». Пацієнт не був направлений на проведення додаткових методів обстеження – загального аналізу крові (ЗАК), копрограми, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) та ін. Призначено лікування: дієтичне харчування, таблетки Но-шпа – 40 мг 3рази на добу перорально протягом 14 діб, надалі – 40 мг перорально при виникненні больового синдрому; таблетки Нольпаза – 20 мг 1 раз на добу перорально протягом 14 діб; Фосфалюгель – 20 мг 2 рази на добу перорально протягом 14 діб. Пацієнт не міг визначити, чи спостерігав він позитивний лікувальний ефект від отриманого лікування.

При огляді стан хворого визначений, як важкий. Слизові оболонки та шкіра бліді. Тони серця звучні, ритмічні, прискорені. На променевих артеріях пульсова хвиля гарного наповнення з помірним напруженням, частота серцевих скорочень (ЧСС) – 106 уд./хв. Живіт симетричний, незначно піддутий в усіх відділах. В усіх анатомічних ділянках передньої черевної стінки при поверхневій та глибокій пальпації визначалась значна болючість, defans musculorum, позитивні симптоми Щьоткіна-Блюмберга, Воскресенського, дозована перкусія за Шуринком. В ділянці проекції всіх відділів кишечника аускультативно визначались значно послаблені фізіологічні перистальтичні шуми, патологічні не вислуховувались. При пальцьовому ректальному обстеженні ампула прямої кишки містила незначну кількість сформованих калових мас коричневого кольору без патологічних домішок, визначався набряк стінок та поперечної ректальної складки. У відповідь на бімануальне ректо-абдомінальне дослідження у хворого виникав виражений ниючий біль та defans musculorum у здухвинних та надлобковій ділянках. Визначений попередній діагноз: розлитий перитоніт. Результати загального аналізу крові визначили збільшення рівня кількості лейкоцитів – $19x10^9$/л та нейтрофільоз: паличко-ядерні гранулоцити – 81%, сегменто-ядерні гранулоцити – 8%. Дитина для подальшого обстеження та лікування госпіталізована в хірургічне відділення. УЗД органів черевної порожнини визначило наявність рідини в усіх анатомічних ділянках, збільшення товщини стінки кишки від 4 до 6 мм, зниження активності перистальтичних хвиль.

Після проведення передопераційної підготовки, у склад якої входило в/в введення регідратаційних інфузійних розчинів, спазмолітиків, сульбактомаксу та метрогілу, дитині виконано хірургічне втручання. Доступом серединної лапаротомії пошарово розкрита черевна порожнина. По розкритті очеревини, потовщеної до 2 мм, в операційну рану під тиском виділилась значна кількість гнійного вмісту, який взято на бактеріологічне, бактеріоскопічне дослідження та видалено за допомогою електричного відсмоктувача. В операційну рану передлежала петля тонкої кишки із перфорацією 6х10 мм, краї якої були некротично-змінені, чорного кольору. З перфоративного отвору виділявся рідкий каловий вміст. Виведені в операційну рану петлі тонкої кишки були вкриті нашаруваннями фібрину, їх стінки були потовщені, інфільтровані, венозні судини розширені (рис. 1).

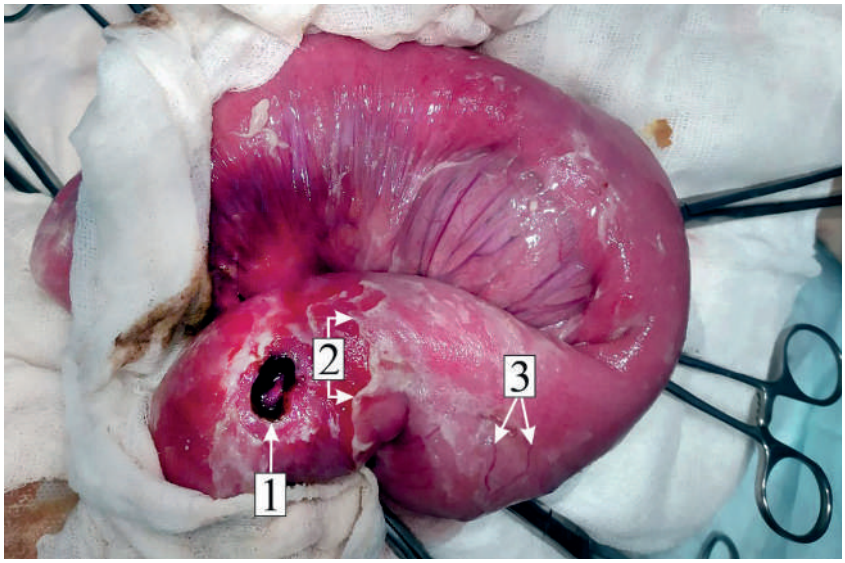


Рис. 1. Макроскопічні зміни петлі тонкої кишки
1 – перфоративний отвір; 2 – нашарування фібрину; 3 – розширені венозні судини.

Макроскопічна оцінка ураженої петлі кишки визначила наявність кісто-подібного утворення по брижовому краю без розмежування із кишкою. По розкритті кишки в ділянці перфорації та її ревізії зондом, підтверджена наявність кістозної порожнини, яка мала одне сполучення із петлею кишки. На всьому протязі тонкої кишки, від зв`язки Трейтца до ілеоцекального кута, визначалось потовщення її стінки від 0,8 см до 1,3 см. В зв`язку із наявністю гнійного перитоніту, запальних змін тонкої кишки та неможливістю визначення межі кісти в ділянці кореню брижі, виконано резекцію петлі із перфорацією та накладання тонко-кишкової двоствольної стоми. Черевну порожнину промито фізіологічним розчином та пошарово ушито наглухо. За операційними знахідками визначений інтраопераційний діагноз: подвоєння порожнистої кишки, дивертикулярна форма, перфорація порожнистої кишки, розлитий гнійний перитоніт.

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

У післяопераційному періоді пацієнт отримав сульбактомакс – 1,0 г в/в 2 рази на добу 7 діб; метрогіл – 500 мг в/в, 3 рази на добу 5 діб; амікацин – 330 мг в/в 2 рази на добу 5 діб; інфузійну терапію з регідратаційною та дезінтоксикаційною метою – 7 діб. На 10 добу, після проведення зазначеного хірургічного лікування, пацієнт в задовільному стані виписаний на амбулаторне лікування.

Через 21 добу по завершенні першого етапу лікування, хворий госпіталізований у хірургічне відділення обласної дитячої клінічної лікарні для виконання реконструктивного етапу комплексного хірургічного лікування. Шляхом серединної лапаротомії пошарово розкрито черевну порожнину. При ревізії черевної порожнини визначено значну кількість площинних злук, які не створювали перешкод перистальтичним хвилям та кишковому пасажу. Визначене, під час першого етапу хірургічного лікування, потовщення стінки тонкої кишки на всьому її протязі зберігалось, але мало тенденцію до зменшення; товщина стінки складала 0,7-1,0 см. Виконано виділення тонко-кишкової двоствольної стоми, розділення злук, резекцію подвоєної частини порожнистої кишки, накладання тонко-кишкового анастомозу кінець-в кінець дворядним швом. Подвоєна частина порожнистої кишки мала одне сполучення з основною частиною з боку просвіту та спільну стінку. Це обумовило видалення петлі порожнистої кишки із подвоєнням одним масивом.

При візуальній оцінці видаленої частини порожнистої кишки виявлене щільне, без чіткої межі, сполучення стінок петлі порожнистої кишки та подвоєння (рис. 2). По розкритті, петля порожнистої кишки містила незначну кількість рідкого калового вмісту жовто-коричневого кольору, її слизова мала типову макроскопічну будову. Натомість, порожнина подвоєної частини містила значну кількість мутного безкольорового слизового вмісту, її слизова оболонка, за макроскопічними ознаками, відповідала будові слизової шлунку (рис. 3).

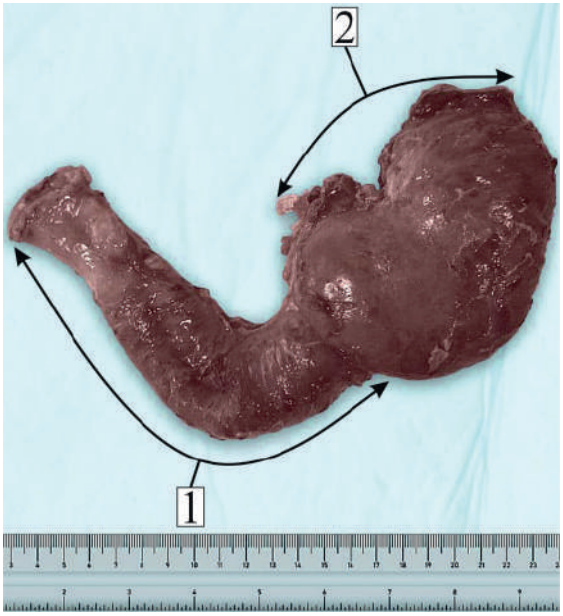


**Рис. 2 Макропрепарат видаленої частини порожнистої кишки із подвоєнням.
1 – видалена частина порожнистої кишки;
2 – подвоєння порожнистої кишки**

In the projection of the lower lobe of the right lung, a solitary massive hydroaerial cystic formation, well outlined, with dimensions of 10.3x8.0x9.0 cm is visualized. The floating membrane sign („Camelot sign") is clearly highlighted. On the posterior wall of the cavity, the presence of some linear structures with a tortuous path determined by the collapse of the hydatid larvocyst can be observed. There is hyperattenuation of the adjacent lung parenchyma determined by consolidation with involvement of the lower and middle lobe on the right. Pleural effusion is present on the right (18-20 UH) with a maximum thickness of 4.0 cm.

After preoperative preparation, a right lateral posterior thoracotomy was performed. During the revision, a cystic formation of large dimensions was found, occupying almost the entire lower lobe, with significant compression of the adjacent lung segments and the middle lobe. After opening the formation, the ruptured hydatid larvocyst was found, which had a thin wall and was floating in a small residual amount of hydatid fluid (Fig. 3).

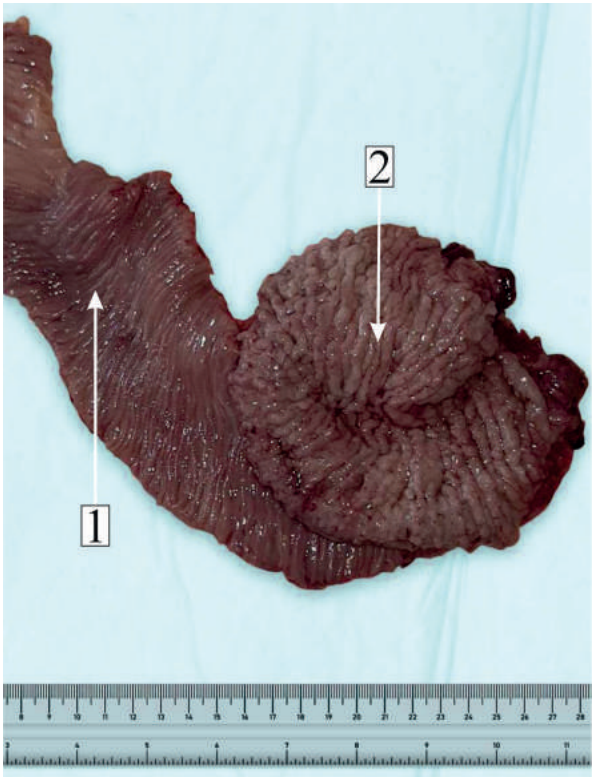


**Рис. 3. Слизовий шар видаленої частини порожнистої кишки із подвоєнням
1 – слизовий шар видаленої частини порожнистої кишки; 2 – слизова оболонка подвоєння порожнистої кишки**

In the projection of the lower lobe of the right lung, a solitary massive hydroaerial cystic formation, well outlined, with dimensions of 10.3x8.0x9.0 cm is visualized. The floating membrane sign („Camelot sign") is clearly highlighted. On the posterior wall of the cavity, the presence of some linear structures with a tortuous path determined by the collapse of the hydatid larvocyst can be observed. There is hyperattenuation of the adjacent lung parenchyma determined by consolidation with involvement of the lower and middle lobe on the right. Pleural effusion is present on the right (18-20 UH) with a maximum thickness of 4.0 cm.

After preoperative preparation, a right lateral posterior thoracotomy was performed. During the revision, a cystic formation of large dimensions was found, occupying almost the entire lower lobe, with significant compression of the adjacent lung segments and the middle lobe. After opening the formation, the ruptured hydatid larvocyst was found, which had a thin wall and was floating in a small residual amount of hydatid fluid (Fig. 3).

Морфологічне дослідження будови видаленої частини порожнистої кишки із подвоєнням визначила наступні особливості та патологічні зміни. Частина порожнистої кишки, що анатомічно не пов`язана із подвоєнням, мала нормальну морфологічну будову (рис. 4а). В ділянці подвоєння порожниста кишка містила такі шари: власну слизову, слизову оболонку шлунку та спільний підслизовий шар між ними (рис. 4б).

У неподвоєній частині слизовий та підслизовий шари порожнистої кишки мали морфологічні ознаки лейкоцитарної інфільтрації (рис. 5).

Морфологічне дослідження подвоєної частини порожнистої кишки визначило її пошарову відповідність будові стінки шлунку (рис. 6).

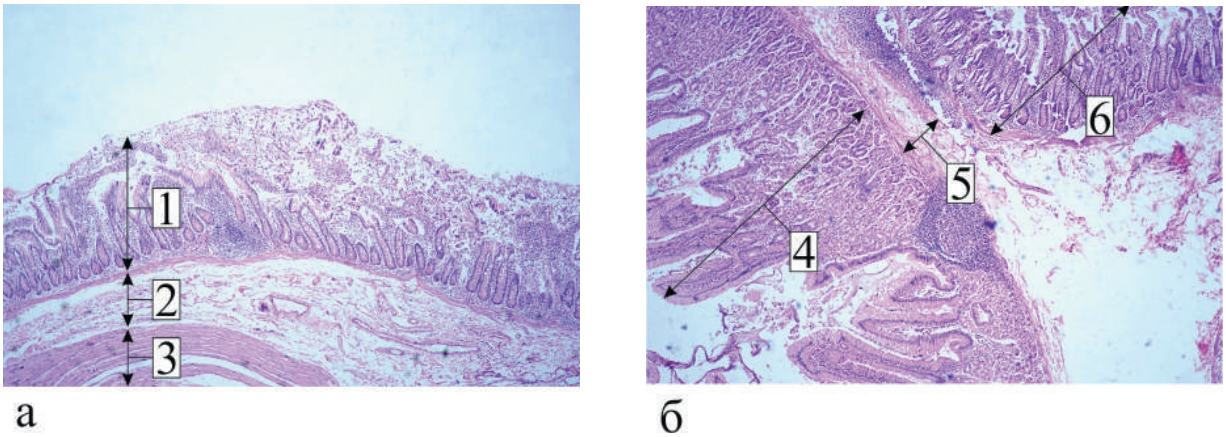


Рис. 4. Морфологічна будова видаленої частини порожнистої кишки: а – анатомічно не пов`язаної із подвоєнням, б – в ділянці подвоєння. Забарвлення гематоксилін – еозином, Х100. 1 – слизова оболонка тонкої кишки типової будови; 2 – підслизова оболонка тонкої кишки; 3 – м'язова оболонка; 4 – слизова оболонка тонкої кишки типової будови; 5 – спільна підслизова оболонка; 6 – слизова оболонка шлунку.

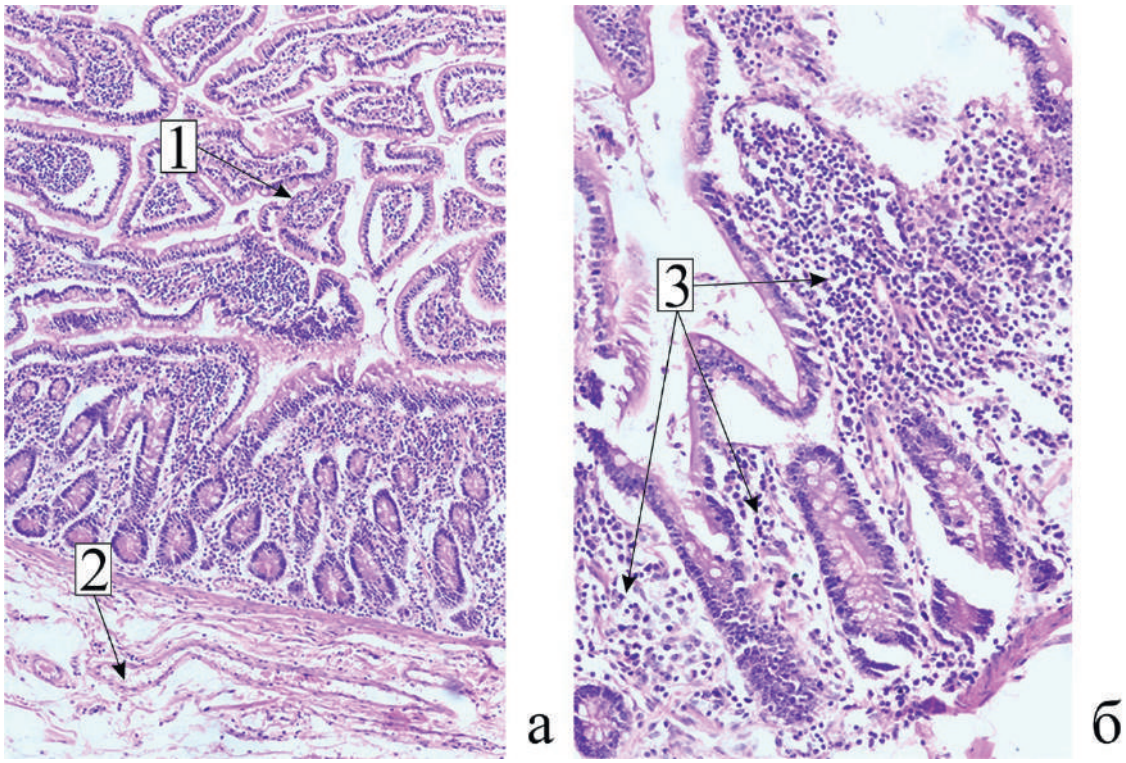


Рис. 5. Запальні зміни слизового та підслизового шару неподвоєної частини порожнистої кишки. Забарвлення гематоксилін – еозином, а – збільшення Х200, б – збільшення Х400. 1 – дифузна лімфо-плазмоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки порожнистої кишки; 2 – розсіяна запально-клітинна інфільтрація підслизової оболонки порожнистої кишки з набряком; 3 – дифузна лімфо-лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки порожнистої кишки.

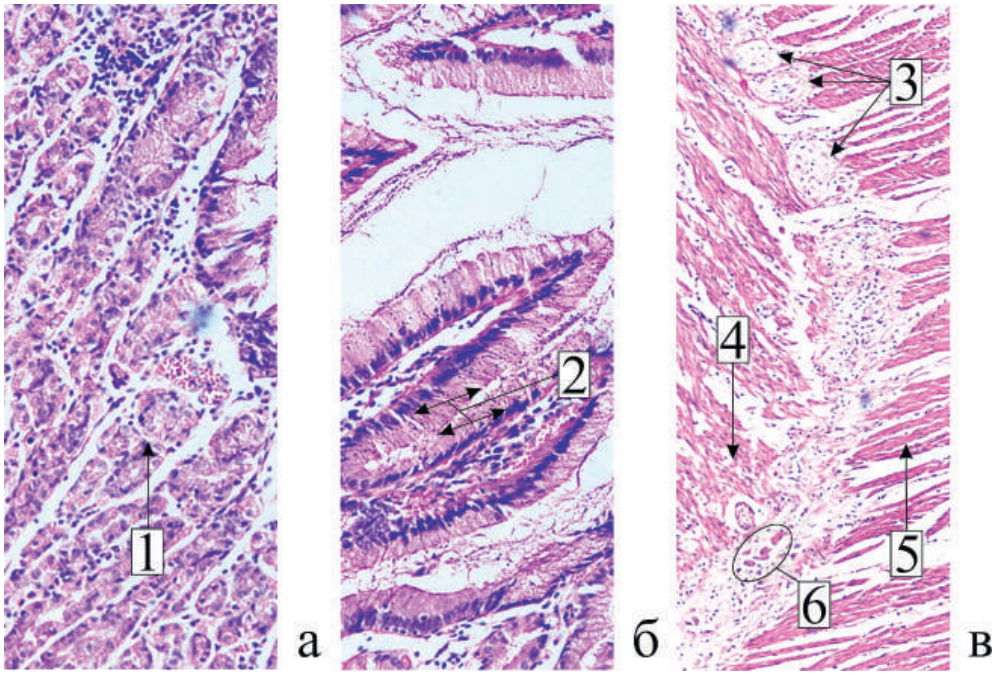


Рис. 6. Морфологічна структура стінки подвоєння порожнистої кишки: а, б – структурні елементи слизового шару, Х400; в – структурні елементи м`язового шару Х200. Забарвлення гематоксилін – еозином.
1 – головні залози слизового шару шлунку; 2 – ямковий (високий призматичний) епітелій слизового шару шлунку; 3 – нервові ганглії; 4 – шар косих м`язових волокон, 5 – шар повздовжніх м`язових волокон, 6 – циркулярні (кругові) м`язові волокна.

Досить несподіваною знахідкою була наявність, в ділянці подвоєння, слизового шару із морфологічною будовою слизової оболонки пілоричного відділу шлунку (рис. 7).

Слизова подвоєної частини порожнистої кишки мала морфологічні ознаки фовеолярної гіперплазії (рис. 8).

У післяопераційному періоді пацієнт отримував цефтриаксон 1,0 г в/в 2 рази на добу 7 діб; орнідазол – 500 мг в/в 3 рази на добу 5 діб; інфузійну терапію з регідратаційною метою 5 діб; лідазу (з протиспайковою метою) – 64 ОД в/м 1 раз на добу 10 діб; водний розчин алое (з протиспайковою метою) – 1 мл в/в 1 раз на добу 10 діб; ультразвук з гідрокортизоновою 1% маззю на передню черевну стінку (з протиспайковою метою) 1 раз на добу 10 діб. На 10-ту добу, після другого етапу хірургічного лікування, хворий в задовільному стані виписаний зі стаціонару.

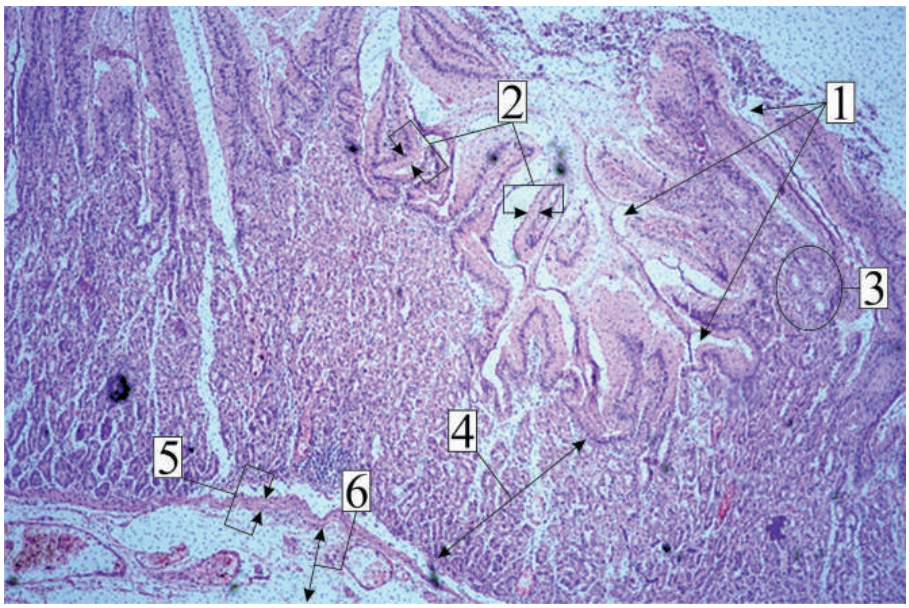


Рис. 7. Слизовий шар подвоєної частини порожнистої кишки із морфологічною будовою слизової оболонки пілоричного відділу шлунку. Забарвлення гематоксилін – еозином Х100.
1 – шлункові ямки; 2 – одношаровий циліндричний залозистий епітелій; 3 – пілоричні залози; 4 – власна пластинка слизового шару; 5 – м`язова пластинка слизового шару; 6 – підслизовий шар.

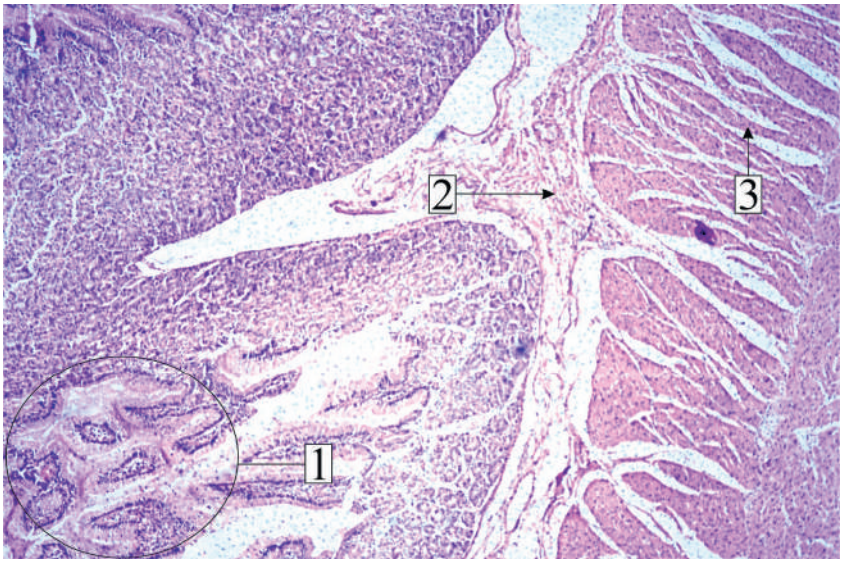


Рис. 8. Патологічні зміни слизового шару подвоєної частини порожнистої кишки. Забарвлення гематоксилін – еозин Х100.
1 – слизовий шар шлунку подвоєної частини порожнистої кишки з ознаками фовеолярної гіперплазії; 2 – підслизовий шар; 3 – м'язовий шар.

На підставі операційних знахідок другого етапу хірургічного лікування, макроскопічної оцінки та результатів морфологічного дослідження видаленої частини порожнистої кишки із подвоєнням, виставлено кінцевий діагноз: подвоєння порожнистої кишки, дивертикулярна форма, хронічний неінфекційний ентерит неуточнений, злукова хвороба ОЧП.

Визначеними ознаками у нашого пацієнта, притаманними подвоєнню відділу травного такту, були: локалізація на протибрижовому краї, наявність сполучення із порожнистою кишкою, спільні кровопостачання та м`язовий шар, епітеліальна устілка порожнини та наявність секрету. Наявність єдиного сполучення із порожнистою кишкою обумовило дивертикулярну форму подвоєння. Визначена шлункова морфологія слизового та підслизового шарів, наявність слизової оболонки, що відповідала пілоричному відділу шлунку обумовили сталу секреторну активність подвоєння за шлунковим типом. Продукція соляної кислоти парієтальними клітинами, посилення її секреції гастрином, який виробляється ендокринними G-клітинами пілоричних залоз, призвели до фовеолярної гіперплазії слизової подвоєння та перфорації його стінки. Стала евакуація кислотовмісного вмісту з подвоєння у тонку кишку обумовило виникнення ентериту, клінічними проявами якого були нудота, абдомінальний біль, діарейний синдром. Ознакою хронічного запалення тонкої кишки було збільшення товщини стінки на всьому протязі, такі визначені морфологічні зміни, як дифузна лімфоплазмоцитарна та лімфо-лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки слизового шару, розсіяна запально-клітинна інфільтрація, набряк підслизового шару.

Клінічними проявами подвоєння тонкої кишки є абдомінальний біль, нудота, блювота, пухлиноподібне утворення, що пальпується в черевній порожнині. Ознаки кровотечі із верхніх відділів є клінічним проявом гетеротопії слизової шлунку. Сканування із пертехнетатом технецію-99m надає можливість визначити наявність ектопованої слизової шлунку в ділянці подвоєння, що визначає множинні ураження. Хоча УЗД ОЧП і має чутливість 20-30%, воно надає інформацію про класичну 5-тишарову стінку подвоєння із гіпер- та гіпоехогенними шарами, що чергуються. Різноманітність клінічних проявів визначає провідну роль рентгенологічного дослідження органів ШКТ та КТ ОЧП із контрастним посиленням (contrast-enhanced computed tomography – CECT) [18].

На нашу думку, адекватна оцінка скарг пацієнта на диспептичні явища протягом тривалого часу, направлення його на консультацію до дитячого хірургі та виконання УЗД ОЧП на догоспітальному етапі надали б можливість своєчасної госпіталізації в хірургічний стаціонар, дообстеження, визначення діагнозу подвоєння ШКТ, зійснення хірургічного лікування за плановою чергою та уникнення ускладнень – перфорації порожнистої кишки та розлитого гнійного перитоніту.

Висновки

1. Незрозуміла причина тривалих диспептичних проявів потребує консультації дитячого хірурга з метою проведення диференційно-діагностичного пошуку для виявлення можливої хірургічної патології з боку органів ШКТ та ЧП, в тому числі – подвоєння кишки.
2. Найбільш діагностично-значущими методами дослідження при підозрі на подвоєння ШКТ є рентгенологічне дослідження, УЗД органів ШКТ, КТ ОЧП із контрастним посиленням (contrast-enhanced computed tomography – CECT).
3. Наявність у пацієнтів дитячого віку абдомінального болю, диспептичних явищ протягом тривалого часу, в деяких випадках – симптомів кишкової кровотечі, може бути проявом хірургічної патології, зокрема – подвоєння ШКТ, що має враховуватись в ургентній дитячій хірургії.
4. Перфорація при подвоєнні ШКТ є однією з причин перитоніту у дітей і має враховуватись при визначенні доступу та прогнозуванні об`єму хірургічного втручання.

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

5. Морфологічне дослідження макропрепарату є обов`язковим і остаточно визначає діагноз подвоєння ШКТ.

Джерела фінансування: самофінансування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Література

1. Kim SH, Cho YH, Kim HY. Alimentary Tract Duplication in Pediatric Patients: Its Distinct Clinical Features and Managements. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2020;23(5):423-9. doi: 10.5223/pghn.2020.23.5.423

2. Ludwig K, De Bartolo D, Salerno A, Ingravallo G, Cazzato G, Giacometti C, et al. Congenital anomalies of the tubular gastrointestinal tract. Pathologica. 2022;114(1):40-54. doi: 10.32074/1591-951X-553.

3. Liao J, Wu B, Li X, Ran X, Shen W, Yuan H, et al. Combined thoraco-laparoscopic surgery for neonatal alimentary tract duplication. Asian J Endosc Surg. 2021;14(3):615-9. doi: 10.1111/ases.12873

4. Mehl SC, Anbarasu C, Sun R, Naik-Mathuria B. Cecal Duplication Cyst: A Rare Cause of Pediatric Bowel Obstruction. Am Surg. 2022;88(8):2068-70. doi: 10.1177/0003134820951425

5. Kumarasinghe MP, Bourke MJ, Brown I, Draganov PV, McLeod D, Streutker C, et al. Pathological assessment of endoscopic resections of the gastrointestinal tract: a comprehensive clinicopathologic review. Mod Pathol. 2020;33(6):986-1006. doi: 10.1038/s41379-019-0443-1

6. Cherchi V, Intini S, Velkoski J, Calandra S, Ventin M, Della Martina M, et al. A rare case of duplication of the descending colon in a pregnant woman: case report and literature review. Acta Biomed [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 20];94(S1): e2023042. Available from: https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/12169/11221 doi: 10.23750/abm.v94iS1.12169

7. Soyer T, Oğuz B, Akar HB, Boybeyi Ö, Orhan D, Parlak E. Endoscopic treatment of periampullary duodenal duplication cyts in an 18-month-old girl. Turk J Pediatr. 2023;65(2):344-9. doi: 10.24953/turkjped.2022.1068

8. Rasul L, Javed N, Liaqat N, Tarrar S, Abbasi J. Ruptured duplication cyst of transverse colon. Afr J Paediatr Surg. 2021;18(2):109-10. doi: 10.4103/ajps.AJPS_81_20

9. Hakda RY, Makwana DV, Shukla R, Parikh U, Chandna SB. Isolated duodenal duplication cyst in a neonate. Afr J Paediatr Surg. 2022;19(4):257-60. doi: 10.4103/ajps.ajps_176_21

10. Grande Moreillo C, Margarit Mallol J, Fuentes Carretero S. Intestinal duplication isolated from the digestive tract: an entity to be considered. Cir Pediatr. 2022;35(1):36-41. doi: 10.54847/cp.2022.01.17

11. Spătaru RI, Lupuşoru MOD, Şerban D, Ivanov M, Iozsa DA. Alimentary tract duplications in children – a 15 years' experience. Rom J Morphol Embryol. 2021;62(3):751-6. doi: 10.47162/RJME.62.3.12

12. Bence CM, Koehler SM, Samra H, Southern JF, Boyd KP, Chugh AA, et al. Gastric-Type Enteric Duplication Cyst Communicating with an Accessory Pancreatic Duct. Pediatr Ann. 2022;51(8): e324-7. doi: 10.3928/19382359-20220606-01

13. Bryan R, Beitz JM. Critical Connections Among Embedding of Childhood Adversity and Adult Chronic Gastrointestinal and Genitourinary Disorders: A Review of the Literature. Wound Manag Prev. 2021;67(11):33-47. doi: 10.25270/wmp.2021.11.3347

14. Dipasquale V, Barraco P, Faraci S, Balassone V, De Angelis P, Di Matteo FM, et al. Duodenal Duplication Cysts in Children: Clinical Features and Current Treatment Choices. Biomed Hub. 2020;5(2):152-64. doi: 10.1159/000508489

15. Gandhi D, Garg T, Shah J, Sawhney H, Crowder BJ, Nagar A. Gastrointestinal duplication cysts: what a radiologist needs to know. Abdom Radiol (NY). 2022;47(1):13-27. doi: 10.1007/s00261-021-03239-w

16. Yan J, Lei W, Yan J, Ding C, Liu T, Chen Y. Ileocecal duplication in children: a single-center experience of 115 cases. Eur J Pediatr. 2022;181(11):3937-44. doi: 10.1007/s00431-022-04611-8

17. Niwa Y, Tominaga K, Kawata Y, Kobayashi T, Mizuwasa T, Takahashi K, et al. Intestinal duplication diagnosed preoperatively with double-balloon enteroscopy: an extremely rare case report and literature review. Clin J Gastroenterol. 2022;15(2):381-7. doi: 10.1007/s12328-022-01596-7

18. Anand S, Aleem A. Duplication Cyst. 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.

19. Yan J, Yan J, Ding C, Guo J, Peng Y, Chen Y. Clinical features of colorectal duplication in children: A study of 25 cases. J Pediatr Surg. 2022;57(9):97-101. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.09.042

20. Shubha H V, Archana Shetty, Vijaya C, Venkatachalapathy V. Rare case of an isolated enteric duplication cyst in a teenager. Int J Med Lab Res. 2020;5(2):73-6. doi: 10.35503/IJMLR.2020.5209

21. Ahmed S, Saifuddin MS, Ng CY, Salwati NF, Hayati F, Ismail S. Congenital colorectal tubular duplication in an infant: A tale of radiological diagnostic challenges. Radiol Case Rep. 2021;16(11):3289-94. doi: 10.1016/j.radcr.2021.07.081

22. Yan J, Chen Y, Gu Y, Chen Y, Zhang T. Surgical management strategy of alimentary tract duplication involving the rectum in children. Pediatr Surg Int [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 20];39(1):31. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00383-022-05316-7 doi: 10.1007/s00383-022-05316-7

23. Ghahremani GG. Imaging congenital anomalies of the ileum in adults: a pictorial review. Abdom Radiol (NY). 2023;48(2):502-9. doi: 10.1007/s00261-022-03739-3

DUPLICATION OF THE SMALL INTESTINE IN EMERGENCY PEDIATRIC SURGERY

***D. S. Soleiko*[1], *O. M. Horbatiuk*[2], *N. P. Soleiko*[1]**

**National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine[1] (Vinnytsya, Ukraine),
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine[2]
(Kyiv, Ukraine)**

Summary

Duplication of the gastrointestinal tract is a rare congenital surgical malformation. The frequency of the anomaly is 1:4500 of newborns, the most frequent localization of the duplication is the iliac region of the small intestine – 33%, duplications of the jejunum make up 7-10% of the total number of cases. The complexity of diagnosis and choice of surgical tactics is due to the absence of specific symptoms, possible asymptomatic presence for a long time, clinical manifestations characteristic of other diseases. The article presents

an example of a clinical case of doubling of the jejunum in a pediatric patient complicated by peptic ulcer and diffuse peritonitis. Complaints, features of the diagnostic process at the prehospital stage, selected surgical tactics, and causes of complications were analyzed. Morphologic signs of jejunal duplication are given. The given clinical example proves that the cause of dyspeptic phenomena of long duration and abdominal pain of unknown origin in pediatric patients may be surgical pathology, in particular, doubling of the gastrointestinal tract complicated by inflammation of the small intestine. Therefore, such patients need the consultation of a pediatric surgeon, search and detection of possible surgical pathology, including doubling of the intestine. The diagnostic methods for detecting this anomaly are radiography, ultrasound, and contrast-enhanced computed tomography (CECT). Perforation in GI duplication is one of the causes of peritonitis that should be considered by emergency pediatric surgeons in their practice. Timely determination of the patient's gastrointestinal tract duplication allows the emergency surgeon to optimize diagnostic measures, optimal choice of surgical approach, predict the volume of surgical intervention, avoid possible complications, reduce the time and cost of treatment. Since the final confirmation of the diagnosis of gastrointestinal tract duplication is the result of morphological examination, its performance is mandatory.

Key words: Doubling of the Gastrointestinal Tract; Doubling of the Jejunum; Abdominal Pain; Dyspepsia; Peritonitis; Diagnosis; Treatment; Children.

Контактна інформація:
Солейко Д. С. – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: logo22logo23@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8663-990X
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/AAB-3158-2021
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219771325

Горбатюк О. М. – доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, професор кафедри дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії та травматології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1472-5737
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603205822

Солейко Н. П. – лікар-хірург дитячий, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР» (м. Вінниця, Україна)
e-mail: nsoleiko@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6072-2633

Contact Information:
D.Soleiko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov (Vinnytsia, Ukraine)
e-mail: logo22logo23@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8663-990X
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/AAB-3158-2021
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219771325

O.Gorbatyuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Honored Doctor of Ukraine, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Anesthesiology, Orthopedics and Traumatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1472-5737
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209

N.Soleiko – pediatric surgeon, KNP «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital VOR» (Vinnytsia, Ukraine)
e-mail: nsoleiko@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6072-2633

CC BY

Надійшло до редакції 20.05.2023 р.
Підписано до друку 15.08.2023 р.

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XIII, № 3(49), 2023
VOL. XIII, № 3(49), 2023
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

УДК: 616.71-007.15-007.21-036.1-07-053.2(048.8)
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.18

THANATOPHORIC DYSPLASIA: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE IN MONOCHORIC DIAMNIOTIC TWINS

***I. V. Lastivka*[1], *A. G. Babintseva*[1], *V. V. Antsupova*[2], *O. I. Yurkiv*[1], *L. I. Brisevac*[3], *I.O. Malieieva*[2]**

Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)[1]
Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)[2]
Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)[3]

Summary

Thanatophoric dysplasia, TD (OMIM: 187600, 87601) belongs to the group of FGFR3 chondrodysplasias and is divided into types I and II. The incidence of TD is approximately 1:20,000-50,000 newborns. TD is usually caused by pathogenic variants in the FGFR3 gene, which provides instructions for making a protein involved in the development and maintenance of bone and brain tissue. Mutations in the gene result in excessive protein activity. TD is inherited as an autosomal dominant trait, although cases of autosomal recessive inheritance have been described.

According to the radiologic changes of the bones and skull, there are 2 clinical types of TD: type I (TD1, MIM 187600) and type II (TD2, MIM 187601) with some overlap between them. Type I TD is characterized by micromelia with curved femurs, marked platyspondylia with or without a cloverleaf skull. TD type II is characterized by micromelia with straight femurs and the uniform presence of moderate to severe craniosynostosis with a leaf-shaped skull deformity due to premature closure of the coronal and lambdoid sutures..

The diagnosis of TD is made syndromologically and/or radiologically and/or by detection of a heterozygous pathogenic FGFR3 variant identified by molecular genetic testing.

The article presents a rare clinical case of TD in monochorionic dizygotic twins with a fatal outcome. During prenatal ultrasound examination at 26-27 and 35-36 weeks of gestation, signs of skeletal dysplasia were diagnosed in both fetuses against the background of pronounced polyhydramnios. It should be noted that the father of the children is over 60 years old.

The diagnosis of both children was made syndromologically and radiologically based on the detection of phenotypic signs of TD (predominance of the skull over the face, short upper and lower limbs, altered shape of the chest, inflamed nasal bridge) and radiological signs of TD (short ribs, narrow chest, relative macrocephaly, micromelia of all limbs). Genetic testing for TD was not performed.

The clinical case was published with the consent of the parents in accordance with the principles of bioethics.

Key words: *Thanatophoric Dysplasia; Fibroblast Growth Factor Receptor 3; Monochorionic Diamniotic Twin.*

Introduction

Skeletal dysplasia (SD) is a diverse group of disorders that affect bone development and morphology. More than 456 different diseases are known, divided into 40 categories according to their main characteristics (radiologic findings, molecular etiology, mode of inheritance) and caused by mutations in more than 430 genes. Of these, 40% can be detected in the perinatal period, accounting for 9 deaths per 1000 births [1]. The most common lethal DMs are thanatophoric dysplasia and the achondrogenesis group, which account for 40-60% of all cases [1, 2].

Thanatophoric dwarfism was first described in 1967 by Pierre Marot and colleagues using the Greek term «thanatophoric» meaning «deadly» [3, 4]. In 1977, at the Second International Conference on the Nomenclature of Skeletal Dysplasias, this term was replaced by thanatophoric dysplasia (TD) (OMIM: 187600, 87601). Currently, according to the international nomenclature, TD belongs to the first group – the group of *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor 3) chondrodysplasias and is divided into type I and type II [5].

FGFR3-related skeletal dysplasia is a relatively common subset [6]. The incidence of TD is about 1:20,000-50,000 newborns [7]. In a population study, Andersen and Hauge found a prevalence of 3.8:100,000 births. Other population-based studies report a prevalence ranging from approximately 1.1:100,000 births in Japan to 2.1-3.0:100,000 births in the United States [5, 8]. Type I TD is more common (80% of all cases) than type II TD, and accounts for 1:20,000-40,000 stillbirths and live births (MIM 187600) or 1:33,000-47,000 live births [9, 10].

TD is usually caused by pathogenic variants in the *FGFR3* gene, which provides the instructions for making a protein involved in the development and maintenance of bone and brain tissue, and *FGFR3* is the only gene whose mutation leads to TD. Mutations in the gene lead to excessive protein activity, resulting in impaired bone growth due to premature ossification [11, 12]. It is not known how *FGFR3* mutations cause the brain and skin abnormalities associated with this disorder. [5, 7].

The *FGFR3* gene has been mapped to chromosome 4p16.3 and consists of 19 exons spanning 16.5 kb [11, 13]. All cases were sporadic except for an exceptional paternal germline mosaicism [14]. Mutations in the *FGFR3* gene are associated with older paternal age [7]. If the father is old, there is a higher risk of new mutations (de novo) compared to the mother's age due to the high number of cell divisions during spermatogenesis [1].

More than 50% of patients with type I TD and 100% with type II TD have mutations in the *FGFR3* gene. TD type I is associated with a mutation in the extracellular domain of *FGFR3*, and TD type II is associated with a mutation in the intracellular domain of the tyrosine kinase.

In TD type I, cysteine replaces several amino acids in three separate regions of the extracellular domain. These mutations cause activation of the receptor. It is interesting to note that if cysteine replaces amino acids located in

different places, this causes different intensity of activation and leads to a less severe form of dwarfism, for example, achondroplasia. This suggests that the intensity of *FGFR3* activation depends on the position.

In TD type I, the extracellular arginine at position 248 of the protein is replaced by cysteine [16]. To date, 3 mutations responsible for TD type I1 are known: R248C (c.742C>T), Y373C (c.1118A>G), and S249C. The most common is the R248C mutation, which occurs in 50% of TD type I cases, followed by the Y373C mutation, which occurs in 20% of cases [9]. Both mutations result in cases with more severe radiologic manifestations than TD type I due to R248C.

In 2014, Xue et al. reported an update from ISDR in which mutation analysis included sequencing of the entire coding region in 324 cases, including achondroplasia and hypochondroplasia. It was found that 90% of TD type I mutations were pArg248Cys or pTyr373Cys. The third most common was the stop codon mutation pX807 and the fourth was pSer249Cys. The pGlu370Cys mutation was 2.3% and the pLys650Met mutation was 1.2%. This information is useful in the design and costing of commercial tests for TD type I [9].

Other data have reported 10 FGFR3 gene mutations causing TD type I, which are either missense codon mutations or stop codon mutations (p.X807G (c.2419T>G); p.x807R (c.2419T>A); p.X807C (c.2421A>T)); the latter lead to protein elongation [9, 13, 15].

Type II TD is associated with a single mutation (K650E, also known as p.Lys650Glu) in the intracellular tyrosine kinase domain, which replaces lysine with glutamic acid at position 650 in one of the intracellular subdomains of FGFR3 [4, 8]. In patients with this replacement, the femurs are straight and the skull has a cloverleaf shape. In other mutations, the femurs are curved. The mutation has 100% penetrance and shows better preservation of the growth plate compared to TD type I [8, 9].

Mutations lead to activation of *FGFR3* by various mechanisms. Extracellular FGF ligands form dimers. The TD type I mutation Y373C forms covalently bound dimers between cysteine residues near the juxtamembrane domain. Amino acid substitutions in the intracellular domain, such as K650M in TD type I / SADDAM or K650E in TD type II, mimic conformational changes leading to dimerization and autophosphorylation [9]. Low levels of activity require FGF ligand for activation: high levels of activity, as seen with the R248C and Y373C mutations, result in spontaneous dimerization and are ligand-independent. Other amino acid substitutions cause varying degrees of *FGFR3* activation, resulting in varying degrees of chondrocyte inhibition. The most severe inhibition results in the most severe degree of skeletal dysplasia. In the absence of mutation, inhibition of chondrocytes by *FGFR3* can be considered as aging [9].

TD is inherited as an autosomal dominant trait; cases of autosomal recessive inheritance have also been described. Autosomal dominant inheritance is confirmed by the presence of abnormalities in monozygotic twins [16]. The risk of recurrence in siblings of parents who have had an affected child is not significantly increased. Germline mosaicism in healthy parents, although not yet reported, remains a theoretical possibility.

Fibroblast growth factors (FGFs) and FGF receptors (FGFRs) play an important role in the development of the human axial and craniofacial skeleton. *FGFR3* is a physiological negative regulator of bone growth, inhibiting chondrocyte proliferation and differentiation and promoting chondrocyte apoptosis [8]. The inhibitory role of *FGFR3* in cartilage is unique compared to its aberrant signaling in other tissues.

FGFR3 is a membrane-bound receptor protein composed of extracellular immunoglobulin-like domains, a transmembrane domain, and intracellular (TK) domains. Binding of various FGFs to FGFR3 induces receptor dimerization and transphosphorylation of tyrosine residues, leading to the activation of several downstream signaling pathways, including mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascades. Under normal conditions, *FGFR3* regulates the proliferation, differentiation and development of cells in the bones and cerebral cortex. Enhancement of *FGFR3* function activates TK, which can cause various abnormalities of the brain, for example, the normal cell cycle, differentiation and proliferation of chondrocytes are disturbed, which prevents endochondral ossification of long bones and their proper longitudinal growth [4, 15].

Loss of *FGFR3* function causes excessive growth of long bones in *FGFR3* knockout mice and individuals with CATSHL syndrome, confirming the important role of *FGFR3* as a negative regulator of bone growth [6].

Pathogenic variants of the *FGFR3* gene are responsible for a group of chondrodysplasias characterized by shortened limbs, macrocephaly, and a narrow chest. Since the discovery of the mechanism of *FGFR3* activation as a genetic cause of achondroplasia (ACH) in 1994, the pathogenesis of other disorders also caused by increased *FGFR3* function has been elucidated: hypochondroplasia (HCH), thanatophoric dysplasia, and severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN) [6].

Delezoide and others proposed the pathomechanism of TD through experimental studies and concluded that the constitutive activation of *FGFR3* in cartilage by forming a stable dimer contributes to its translocation to the nucleus where it prevents the final differentiation of chondrocytes [15].

According to the radiological changes of bones and skull, there are 2 clinical types of TD: type I (TD1, MIM 187600) and type II (TD2, MIM 187601) with some overlap between them [12].

Type I TD is characterized by micromelia with curved femurs, pronounced platyspondylia with or without a cloverleaf skull [13].

Type II TD is characterized by micromelia with straight femurs and the uniform presence of moderate and severe craniosynostosis with cloverleaf-like skull deformation due to premature closure of the coronal and lambda-like sutures [4, 7, 13, 17, 18, 19, 20].

General skeletal manifestations are much more severe in TD type I, while severe craniosynostosis is associated with type II [14]. Some features common to both types are micromelia, short ribs, narrow chest, macrocephaly, characteristic facial features, brachydactyly, hypotonia, excess skin folds on the extremities, hypoplastic iliac bones, unhardened pubic bone, narrow sacro-gluteal notch [4]. With both types of TD, the vertebral bodies can have

a «U» or «H» format; the ribs are thin and small, which reduces the volume of the chest and leads to hypoplasia of the lungs. Usually, the liver is large and becomes the main site of hematopoiesis [5].

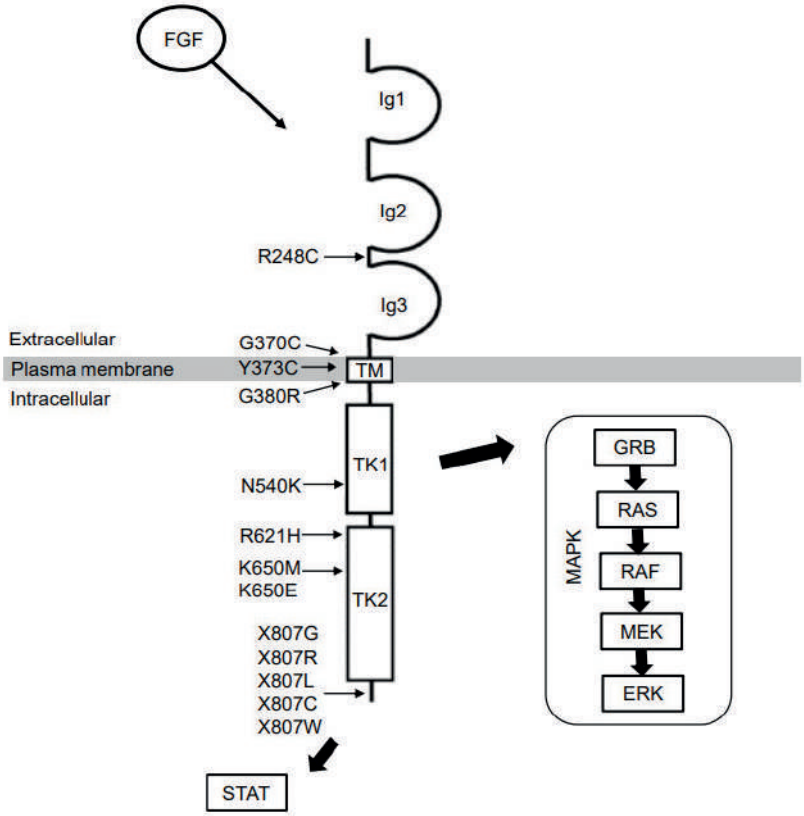


Fig. 1. Human FGFR3 protein structure and FGFR3 signal transduction. Positions of the representative pathogenic variants in the FGFR3 gene are indicated. Ig, immunoglobulin-like domain; TM, transmembrane domain; TK, tyrosine kinase domain; STAT, signal transducer and activator of transcription; MAPK, mitogen activated protein kinase [6]

One of the early reports of neuropathological findings in TD was described by Goutieres et al. in 1971. Abnormalities of the temporal lobe gyri, hippocampal dysplasia, and polymicrogyria were reported in the temporal cortex of two infants [4]. The most common brain abnormalities are hypoplasia of the posterior cranial fossa, megalencephaly, hippocampal abnormality, gyrus disorganization, neuronal heterotopias, and dysplasia of the inferior olive, but these are nonspecific. Neural changes occur before the process of ossification entails a limitation in the size of the meninges. It is likely that nerve abnormalities in TD are internal defects of the nervous system [5].

In addition to changes on the part of the skull and limbs in TD, it was also reported about the combination of the disease with horseshoe-shaped deformation of the kidneys, hydronephrosis, atrial membrane defect, tricuspid valve defect, anus atresia, radioulnar synostosis, open ductus arteriosus, underdevelopment of the inferior olive and dentate nuclei of the cerebellum [11, 21, 22].

The diagnosis of TD is established syndromologically and/or radiologically and/or by establishing a heterozygous pathogenic *FGFR3* variant identified during molecular genetic testing. In a study conducted from 2010 to 2014, patients with suspected TD participated in an epidemiological program of congenital malformations called the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC, Portuguese abbreviation). Clinical and radiological studies, as well as photographs, were evaluated when available based on the methodology modified by Barbosa-Buck et al. Three different levels of diagnostic evidence (DEL) were established: DEL-1 (good radiographic quality and/or positive genotype and/or further clinical information establishing the diagnosis); DEL-2 (satisfactory characteristics of clinical and radiological examination to establish one or more probable diagnoses); and DEL-3 (clinical data and images of sufficient quality to be classified as TD) [1].

Radiographic features include [2]:

a) the proximal parts of the long limbs are short and have a rhizomelic appearance.

Long limbs (as a rule, humerus and femur) have the appearance of a telephone receiver (curved with a metaphyseal extension);

b) iliac bones are usually hypoplastic, the wing of the iliac bone has a small square shape, the roof of the acetabulum is in the form of a «trident»;

c) the chest is narrow, and the ribs are short, horizontal; shoulder blades small;

d) relative macrocephaly with a protruding frontal bone, flattening of the bridge of the nose and cloverleaf skull (with type II TD);

e) platyspondylia (flattening of the vertebral body).

The gold standard for prenatal verification of TD, as for most skeletal dysplasias, is currently molecular genetics. The material can be obtained by amniocentesis, which is usually performed at 15-18 weeks of pregnancy, or by chorionic biopsy (approximately at 10-12 weeks of pregnancy) [18]. Moreover, the molecular genetic method can be the only criterion when it comes to termination of pregnancy or when there is no possibility to conduct a pathomorphological examination [11, 18].

The lethal nature of TD necessitates prenatal diagnosis of this pathology. The diagnosis of TD can be made in utero using ultrasound diagnostics and immediately after birth on the basis of clinical examination (syndromological), portrait diagnosis, radiological studies, histopathology and molecular analysis [23, 24].

Usually, prenatal ultrasound (US) allows the diagnosis of TD to be made after 20 weeks. [11]. In 71% of cases, TD is associated with polyhydramnios, which is so pronounced that it may cause preterm delivery. Motor activity of the fetus apparently does not suffer in this disease, but it is reported to decrease in the third trimester of pregnancy. Against the background of signs of osteochondrodysplasia, such as micromelia, narrow chest, and macrocephaly, the pathognomonic signs of TD are shortened femurs in the shape of a telephone tube (type I) and the shape of the skull in the shape of a trefoil (type II). In both types, there is increased transparency of the occipital bone in the first trimester, ventriculomegaly, agenesis of the corpus callosum, congenital heart defects, and hydronephrosis [13].

Sonographic signs may include: a) relatively narrow chest cavity; b) short, thick, curved tubular bones, especially in the lower limbs; c) thickening of the soft tissues of the limbs; d) relatively large head with frontal protrusion; e) cloverleaf-shaped skull in type II TD. Detection of typical features of TD by ultrasound (US) allows for diagnosis, but diagnostic accuracy is reported to be variable, ranging from 40-88% [15].

In cases of prenatal diagnosis of TD, the goal is to avoid potential pregnancy complications, including preterm delivery, polyhydramnios, malpresentation, and labor complications due to macrocephaly and/or cervical flexion and rigidity. Cephalocentesis and cesarean section may be considered to avoid maternal complications. The possibility of selective intrauterine termination with the possibility of prolonging a normal singleton pregnancy is reported in the case of TD in one of the twins, which was prenatally diagnosed by DNA analysis after amniocentesis at 15 weeks [22, 25, 26].

It should be noted that multiple pregnancy with twins, especially with monozygotic twins, significantly increases the overall risk of congenital anomalies. They can occur in both dichorionic and monochorionic twins. Discordant anomalies caused by genetic disorders have been described mainly in dizygotic twins, but rarely in a pair of monozygotic twins [16]. Overall, it has been estimated that both twins have the same abnormality in about 15% of cases. Sporadic cases of thanatoform dysplasia in fetuses and children in multiple pregnancies have been described in the literature [27, 28].

The differential diagnosis of TD should include imperfect osteogenesis type II, characterized by fractures of long bones, and achondrogenesis, characterized by extreme hypomineralization but without the classic multiple skin folds [8, 18, 29]. The differential diagnosis also includes Ellis-Van Creveld syndrome (chondroectodermal dysplasia), asphyxial thoracic dysplasia, chondrodysplasia syndrome with polydactyly, severe hypophosphatasia, and homozygous achondroplasia [19, 31].

Differential diagnosis with the above mentioned homozygous achondroplasia can be difficult only by clinical and radiologic signs. In the heterozygous form of achondroplasia, the tubular bones are only slightly shortened and not curved. The ratio of femur length to biparietal size becomes abnormal after 21-27 weeks of gestation. In thanatophoric dysplasia, on the other hand, the micromelia can be so pronounced that in some cases they can be detected as early as the 19th week of pregnancy.

Asphyxial dysplasia of the chest can be differentiated by less pronounced shortening of the bones and preservation of the vertebral bodies. Prenatal radiography of the fetal spine is helpful in diagnosis. Real-time ultrasound may be used to select the correct plane for radiologic examination of the spine. TD is characterized by an H-shaped configuration of the vertebral bodies.

Chondroectodermal dysplasia is characterized by a correctly formed extra digit and an acromelic-type shortening of the limb. Fibrochondrogenesis is characterized by dumbbell-shaped metaphyses.

Such a large number of syndromes and the complexity of differential diagnosis are the reason for molecular analysis of TD to establish an accurate diagnosis.

Intrauterine death usually results from severe respiratory failure due to reduced thoracic volume and lung hypoplasia and/or respiratory failure due to brainstem compression [11].

Most affected infants die of respiratory failure shortly after birth. The cause of death is cardiovascular and respiratory failure, probably associated with a decrease in chest volume [24]. Neonates usually require long-term respiratory support. Aggressive ventilatory support and surgical decompression of the trachea, followed by comprehensive physical rehabilitation, can lead to long-term survival [8]. However, they have severe psychosocial and physical disabilities and require extensive respiratory and nutritional support. Rare cases of prolonged survival, often dependent on mechanical ventilation, with marked growth failure and intellectual disability have been reported [6, 31].

Management goals should be established with the family and may focus on comfort care. Neonates require prolonged respiratory support. Recommendations for the administration of anesthesia for skeletal dysplasia apply to individuals with TD. Other treatments may include shunting for hydrocephalus, suboccipital decompression to relieve craniocervical stenosis, anticonvulsants to control seizures, and hearing aids.

C-type natriuretic peptide (CNP) is a potent positive regulator of endochondral bone growth. Studies have shown that plasma CNP levels are altered in FGFR3 pathies. Clinical trials of CNP analogues in children with achondroplasia are currently underway. Initial results have shown a moderate increase in growth. There are also several other potential therapeutics for achondroplasia

under investigation. These drugs will also benefit children with TD in the future [3].

Surviving patients require neuroimaging to monitor craniocervical stenosis, assessment of neurologic status, and EEG to monitor seizure activity, as well as developmental and audiologic evaluations.

Clinical Case. The article presents a rare case of thanatophoric dysplasia in monochorionic diamniotic twins with a fatal outcome. The clinical case was published with the consent of the parents in accordance with the principles of bioethics.

Children born from the 3rd pregnancy with monochorionic diamniotic twins (MCDAT), from the 3rd delivery at 36 weeks by cesarean section due to MCDAT and breech presentation of both fetuses. The pregnancy was complicated by progressive polyhydramnios and maternal obesity of 2nd degree. This pregnancy was a natural, unplanned pregnancy. The pregnant woman was registered at the maternity clinic.

During the prenatal ultrasound examination, signs of skeletal dysplasia of both fetuses were diagnosed against the background of pronounced polyhydramnios (at the gestational age of 26-27 weeks, the length of the limbs of both fetuses corresponded to 17-18 weeks, at the gestational age of 35-36 weeks – to 20-21 weeks), as well as cardiomegaly in the II fetus.

During the interview with the parents of the children it was found out that before and during pregnancy the mother worked under strenuous physical conditions, with synthetic materials, and the father – with paints and other construction materials. In addition, the father belongs to the older age group of the population (> 60 years). Heredity on the mother's side is burdened by the presence of cardiovascular pathology, on the father's side it is not. Deny harmful habits. Previous pregnancies resulted in the birth of two healthy children.

The first child was born with a body weight of 2200 g, body length of 39 cm, head circumference of 36 cm, chest circumference of 30 cm. Apgar score at the end of the first minute was 3 points, at the fifth minute – 5 points, at the tenth minute – 7 points. Resuscitation measures were carried out, including artificial ventilation of the lungs through an intubation tube.

The second child was born with a body weight of 2200 g, body length of 39 cm, head circumference of 35 cm, chest circumference of 29 cm. Apgar score at the end of the first minute was 2 points, at the fifth minute – 5 points, at the tenth minute – 5 points. Resuscitation measures were also carried out, including artificial ventilation of the lungs through an intubation tube.

During the external examination of both children, phenotypic signs of a disturbance in the formation of the locomotor system were noted, namely, the predominance of the cerebral skull over the facial skull, short upper and lower limbs, a changed shape of the chest, inflamed bridge of the nose, etc. (Fig. 2).

Fig. 2. Phenotype of the second child from twins

When assessing physical development according to percentile tables, it was established that children's body weight corresponds to the 25th percentile, height is below the 10th percentile, and head circumference is above the 90th percentile. When assessing gestational age according to the new Ballard scale, children's development corresponds to 34 weeks of gestation.

X-ray examination of children revealed short ribs, narrow chest, relative macrocephaly, micromelia of all limbs (Figs. 3, 4).

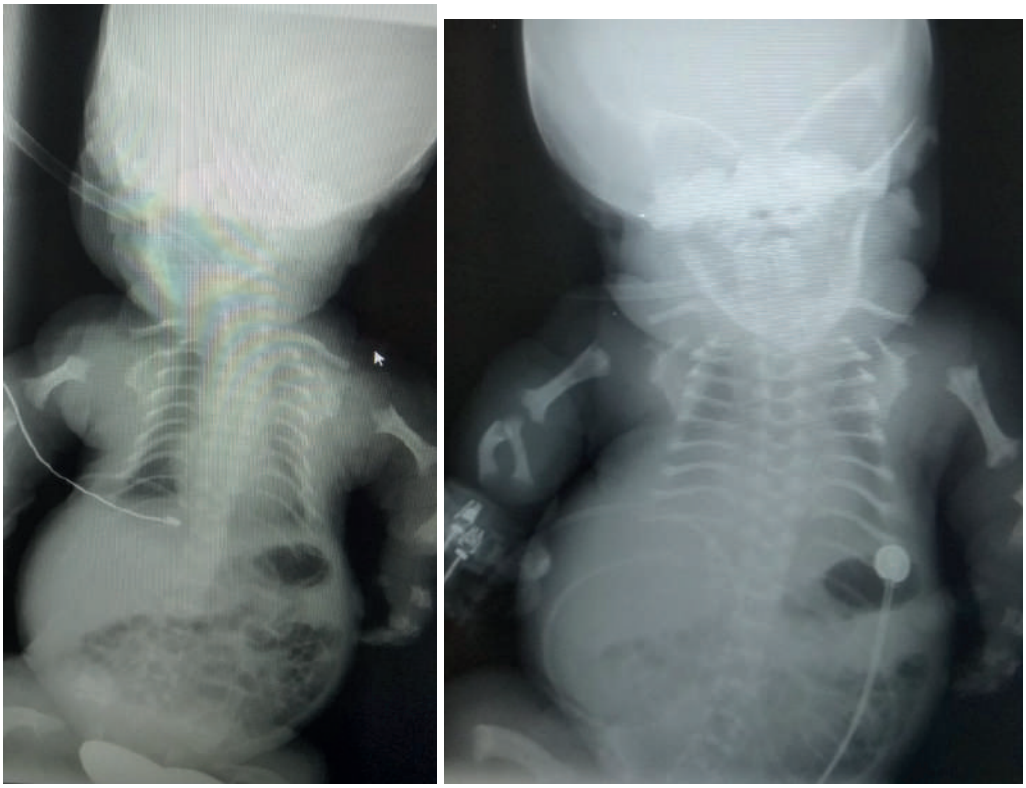


Fig. 3, 4. X-ray images of the first and second child

The condition at birth and throughout the life of both children is severe with gradual negative dynamics due to manifestations of multiple organ failure syndrome with damage to the respiratory system (respiratory failure III degree), nervous system (coma III-IV degree), cardiovascular system (circulatory insufficiency III degree), and others. Both children were also diagnosed with congenital malformation of the central nervous system – pachygyria, as well as lung hypoplasia. During their life the children developed secondary pulmonary hypertension, anemia of prematurity and internal hydrocephalus.

The children received complex intensive care and later palliative care in the conditions of the intensive care unit. From the moment of birth, the support of vital functions was provided by artificial lung ventilation, infusion therapy with parenteral nutrition, inotropic support, antibiotic therapy, complex analgesic therapy, etc. The children were brought up in safe conditions, with constant contact with their parents. The first child lived for 4 months, the second for 2 months and 16 days. The parents refused to have the children autopsied.

Both children were diagnosed with thanatophoric dysplasia on the basis of phenotypic and radiological signs. The parents refused molecular genetic examination for TD. Achondroplasia was excluded by the DNA method of research.

Conclusions

1. Thanatophoric dysplasia (TD) is a form of chondrodysplasia caused by pathogenic changes in the *FGFR3* gene, which controls protein synthesis for the development and maintenance of bone and brain tissue. The incidence is about 1:20,000-50,000 newborns, it is usually inherited in an autosomal dominant pattern and is closely related to the older age of the father.

2. The diagnosis of TD is established syndromologically and/or radiologically and/or by detection of a heterozygous pathogenic variant of *FGFR3*. Typical features are micromelia with curved (type I) or straight (type II) femurs, pronounced platyspondylia with or without a cloverleaf skull, short ribs, narrow chest, macrocephaly, characteristic facial features, brachydactyly, hypotonia, excess folds skin on the limbs, hypoplastic iliac bones, unhardened pubic bone, narrow sacro-gluteal notch, etc.

3. Differential diagnosis of TD is carried out with osteogenesis imperfecta type II, Ellis-Van Creveld syndrome (chondroectodermal dysplasia), asphyxic dysplasia of the chest, chondrodysplasia syndrome with polydactyly, severe hypophosphatasia and homozygous achondroplasia. The prognosis for children with TD is often unfavorable, they require long-term multidisciplinary intensive/palliative care.

4. The authors of the article presented a rare clinical case of TD in monochorionic diamniotic twins with a fatal outcome. Both children were diagnosed syndromologically and radiologically on the basis of phenotypic (predominance of the cerebral skull over the facial, short upper and lower limbs, changed shape of the chest, inflamed bridge of the nose) and radiological (short ribs, narrow chest, relative macrocephaly, micromelia of all limbs) findings. signs of TD. Genetic examination for TD was not carried out.

Sources of financing. Self-financing.

Conflict of interest. Absent.

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

References:

1. Savoldi AM, Villar MAM, Machado HN, Llerena JCJ. Fetal skeletal lethal dysplasia: case report. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017;39(10):576-82. doi: 10.1055/s-0037-1603943

2. Akter N. Thanatophoric dysplasia – a lethal skeletal dysplasia. Journal of Enam Medical College. 2016;6(1):55-6. doi: 10.3329/jemc.v6i1.26384

3. Carroll RS, Duker AL, Schelhaas AJ, Little ME, Miller EG, Bober MB. Should We Stop Calling Thanatophoric Dysplasia a Lethal Condition? A Case Report of a Long-Term Survivor. Palliat Med Rep. 2020;1(1):32-9. doi: 10.1089/pmr.2020.0016

4. Shinde RR, Srinivasan L, Raja V, Seshadri S. Thanatophoric dysplasia and the brain – a perinatal pathology study. J Fetal Med. 2018;5:145-9. doi: 10.1007/s40556-018-0174-2

5. Mayoral ÉE, Schultz R, Rosemberg S, Suzuki L, de Oliveira LAN, Kay FU. Thanatophoric dysplasia: case report of an autopsy complemented by postmortem computed tomographic study. Autops Case Rep. 2014;4(2):35-41. doi: 10.4322/acr.2014.019

6. Kim HY, Ko JM. Clinical management and emerging therapies of FGFR3-related skeletal dysplasia in childhood. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2022;27(2):90-7. doi: 10.6065/apem.2244114.057

7. Hojaili N, Zahrani AA, Kutbi I, Abasi LA, Zubani A, Sallam LO, et al. Thanatophoric Dysplasia. Med J Clin Trials Case Stud [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 18];5(4):000295. Available from: https://medwinpublishers.com/MJCCS/thanatophoric-dysplasia.pdf doi: 10.23880/mjccs-16000295

8. Audu L, Gambo A, Baduku TS, Farouk B, Yahaya A, Jacob K. Thanatophoric Dysplasia: A Report of 2 Cases with Antenatal Misdiagnosis [Internet]. Case Rep Pediatr. 2022[cited 2023 Aug 18];2022:3056324. Available from: https://www.hindawi.com/journals/cripe/2022/3056324/ doi: 10.1155/2022/3056324

9. Wainwright H. Thanatophoric dysplasia: a review: how human genetics came to SA. SAMJ. 2016;106(6): S50-3. doi: 10.7196/SAMJ.2016.v106i6.10993

10. Samsudeen MF, Maggonage CG, Wedisha IG, Thuvaratheepan R, Kaluarachchi A. Fetal thanatophoric dysplasia. Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2017[cited 2023 Aug 18];39(4):78. Available from: https://sljog.sljol.info/articles/10.4038/sljog.v39i4.7827 doi: 10.4038/sljog.v39i4.7827

11. Jagun OE, Olusola-Bello MA, Adekanmbi AF, Jagun OO, Oduwole T. Thanatophoric dysplasia: a case report. Pan Afr Med J [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 18];37:220. Available from: https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/37/220/ful doi: 10.11604/pamj.2020.37.220.21211

12. Prajawati NLLC, Mawan JNDW, Putra IWA. Thanatophoric dysplasia – a case report. Diagnosis and Management. Int J Sci Res. 2019;8(1):1268-71.

13. Yuvaraj MF, Sankaran PK, Raghunath G, Begum Z, Kumaresan K. Thanatophoric dysplasia; a rare case report on a congenital anomaly. Int J Pediatr. 2017;5(1):4227-31. doi: 10.22038/ijp.2016.7749

14. Ushioda M, SawaiH, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. Pediatr Int [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 18];64(1): e15007. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ped.15007 doi:10.1111/ped.15007

15. Jung M, Park SH. Genetically confirmed thanatophoric dysplasia with fibroblast growth factor receptor 3 mutation. Experimental and Molecular Pathology. 2017;102(2):290-5. doi: 10.1016/j.yexmp.2017.02.019

16. Alsulaimani AA. Thanatophoric dysplasia variant in identical Saudi twins; prenatal diagnosis and genetic analysis. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2009;4(2):170-3. doi: 10.1016/S1658-3612(09)70106-4

17. French T, Savarirayan R. Thanatophoric Dysplasia. 2004 May 21 [updated 2023 May 18]. 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.

18. Badal S, Roy S, Singh D. Thanatophoric dysplasia. Journal of Nepal Paediatric Society. 2015;35(3):304-6. doi: 10.3126/jnps.v35i3.11946

19. Daniyan OW, Ezeanosike OB, Ogbonna-Nwosu C, Iloduba UC. Thanatophoric dysplasia type 1 as seen in a tertiary institution in South-East Nigeria: A case report. Nigerian Journal of Paediatrics. 2020;47(3):277-9. doi: 10.4314/njp.v47i3.14

20. Zahouani T, Recinos A, Gonzales A, Kandi S, Rajegowda B. Type II thanatophoric dysplasia. Pediatr Ther [Internet]. 2016[cited 2023 Aug 18];6:4. Available from: https://www.longdom.org/open-access/type-ii-thanatophoric-dysplasia-2161-0665-1000i120.pdf doi: 10.4172/2161-0665.1000i120

21. Moş C. Thanatophoric dysplasia. A two case report. Medical Ultrasonography. 2009;11(2):37-43.

22. Jahan U, Sharma A, Gupta N, Gupta N, Usmani F, Rajput A. Thanatophoric dysplasia: a case report. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2019;8(2):758-61. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20190319

23. Aryani IGA, Arimbawa IM, Kardana A, Dewi NNA, Anandasari PPY. A rare case: genetically confirmed newborn with thanatophoric dysplasia type 1 (TD1). International Journal of Genetics and Genomics. 2021;9(1):1-5. doi: 10.11648/j.ijgg.20210901.11

24. Rahaoui M, Zizi H, Mamouni N, Errarhay S, Bouchikhi C, Banani A. Thanatophoric dysplasia: a case report. TheFetus.net [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 18]. Available from: https://thefetus.net/content/thanatophoric-dysplasia-a-case-report

25. Vidaeff AC, Lucas MJ, Strassberg MB, Spooner KI, Ramin SM. Dichorionic twins discordant for thanatophoric dysplasia managed with selective reduction at 20 weeks' gestation: a case report. J Reprod Med. 2005;50(8):638-42.

26. Cho I, Shim JY, Kim GH, Yoo HW, Lee EJ, Won HS, et al. Thanatophoric dysplasia in a dichorionic twin confirmed by genetic analysis at the early second trimester: A case report and literature review. Obstet Gynecol Sci. 2014;57(2):151-4. doi: 10.5468/ogs.2014.57.2.151

27. Norris CD, Tiller G, Jeanty P, Malini S. Thanatophoric dysplasia in monozygotic twins. TheFetus.net [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 18]. Available from: https://thefetus.net/content/thanatophoric-dysplasia-in-monozygotic-twins/

28. Mafinezhad S, Bozorgnia Y, Gharaee R. Thanatophoric dysplasia in newborn twins: case report and literature review. Iranian Journal of Neonatology. 2012;1(3):36-8.

29. Sahu S, Kaur P. Thanatophoric dysplasia: antenatal diagnosis. Medical Journal Armed Forces India. 2009;65(1):87-8. doi: 10.1016/S0377-1237(09)80071-3

30. Chen H. Thanatophoric Dysplasia. In: Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. Humana Press. doi: 10.1007/978-1-60327-161-5_181

31. Liboi E, Lievens PMJ. Thanatophoric dysplasia. Orphanet encyclopedia [Internet]. 2004[cited 2023 Aug 18]. Available from: https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Thanatophoric-dysplasia.pdf

ТАНАТОФОРНА ДИСПЛАЗІЯ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК У МОНОХОРІАЛЬНИХ ДІАМНІОТИЧНИХ ДВІЙНЯТ

І. В. Ластівка[1], *А. Г. Бабінцева*[1], *В. В. Анцупова*[2], *Л. І. Брішевац*[3], *О. І. Юрків*[1], *І. О. Малєєва*[2]

Буковинський державний медичний університет[1] **(м. Чернівці, Україна),**
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця[2],
Національний медичний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика[3] **(м. Київ, Україна)**

Резюме

Танатофорна дисплазія, ТД (OMIM: 187600, 87601) відноситься до групи хондродисплазій *FGFR3* і поділяється на I та II тип. Захворюваність на ТД становить біля 1:20000-50000 новонароджених. ТД зазвичай спричинена патогенними варіантами в гені *FGFR3*, який забезпечує інструкції для створення білку, що бере участь у розвитку та підтримці кісткової і мозкової тканини. Мутації в гені призводять до надмірної активності білка. Успадковується ТД за аутосомно-домінантним типом, хоча описані випадки з аутосомно-рецесивним успадкування.

Відповідно до рентгенологічних змін кісток та черепа, існує 2 клінічних типи ТД: тип I (TD1, MIM 187600) та тип II (TD2, MIM 187601) з деяким перекриттям між ними. ТД I типу характеризується мікромелією з викривленими стегновими кістками, вираженою платиспондилією з черепом у вигляді листка конюшини або без нього. ТД II типу характеризується мікромелією з прямими стегновими кістками та рівномірною наявністю помірного та тяжкого краніосиностозу з деформацією черепа у вигляді листка через передчасне закриття вінцевих і ламбдоподібних швів.

Діагноз ТД встановлюється синдромологічно та/або радіологічно та/або виявленням гетерозиготного патогенного варіанту *FGFR3*, ідентифікованим під час молекулярно-генетичного тестування.

У статті представлено рідкісний клінічний випадок ТД у монохоріальних діамніотичних двійнят з летальним виходом. При проведенні пренатального УЗ-обстеження у терміні гестації 26-27 та 35-36 тижнів діагностовано на фоні вираженого багатоводдя ознаки скелетної дисплазії обох плодів. Слід відмітити, що батько дітей старше 60 років.

Діагноз у обох дітей встановлено синдромологічно та радіологічно на основі виявлення фенотипічних ознак ТД (переважання мозкового черепа над лицьовим, короткі верхні та нижні кінцівки, змінена форма грудної клітини, запале перенісся) та рентгенологічних ознак ТД (короткі ребра, вузька грудна клітина, відносна макроцефалія, мікромелія усіх кінцівок). Генетичне обстеження на ТД не проведено.

Клінічний випадок опубліковано за згодою батьків з дотриманням принципів біоетики.

Ключові слова: танатофорна дисплазія; рецептор фактора росту фібробластів 3; монохоріальна діамніотична двійня.

Contact Information:
Iryna Lastivka – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: lastivkairina@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-9088-1301
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/C-8357-2017
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202741791

Anastasiya Babintseva – Doctor of Medicine, 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

Vita Antsupova – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pathophysiology of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).
e-mail: vitaantsupova@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7849-2602
Researcher ID: https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-7503-2017
ScopusAuthor ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9267570500

Ljudmila Brisevac – Assistant Professor, Department of Medical and Laboratory Genetics of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).
e-mail: ljudmilabrisevac@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5200-1852
Researcher ID: https://publons.com/researcher/1823511/ljudmila-brishevac
Scopus Autor ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218656095

Контактна інформація:
Ластівка Ірина Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: lastivkairina@gmail.com
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-9088-1301
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/C-8357-2017
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202741791

Бабінцева Анастасія Генадіївна – 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
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922

Анцупова Віта Вячеславівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).
e-mail: vitaantsupova@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7849-2602
Researcher ID: https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-7503-2017
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9267570500

Брішевац Людмила Іванівна – асистент кафедри медичної та лабораторної генетики Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)
e-mail: ljudmilabrisevac@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5200-1852
Researcher ID: https://publons.com/researcher/1823511/ljudmila-brishevac
Scopus Autor ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218656095

ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

Oksana Yurkiv – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor, Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: yurkiv.oksana@bsmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2958-3564
Researcher ID: https://www.researcherid.com/rid/D-1683-2017
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193724652

Iryna Malieieva – Assistant Professor, Department of General Practice – Family Medicine of the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
e-mail: geneticist_orpha@ukr.net
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-3847-0423

Юрків Оксана Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: yurkiv.oksana@bsmu.edu.ua
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2958-3564
Researcher ID: https://www.researcherid.com/rid/D-1683-2017
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193724652

Малєєва Ірина Олексіївна – асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
e-mail: geneticist_orpha@ukr.net
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-3847-0423

CC BY

Received for editorial office on 13/05/2023
Signed for printing on 15/08/2023

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ 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.slovnyk.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 абревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СІ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

http://www.slovnyk.ua/services/translit.php.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: http://www.translit.ru.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

http://www.easybib.com/

http://www.bibme.org/

http://themecraft.net/www/sourceaid.com

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни 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 англомовним 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.

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, Джонс[1]

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(с23)]

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.

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.

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/journals[21]

  україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf[1]

	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 NKh, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu. au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщиков КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82–3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnika; 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 вебсайта/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 І. 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/analitychni-ta-statystychni- 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 Practioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practioners; 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 проектів 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.nuou.org.ua/article/view/3721 0 Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/
Електронний ресурс (веб- сайт)	Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/ Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.uran.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication- detail/?id=60129542376 Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsky botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

Автор-укладач: Марія Федорець

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine» 2023

Chapters of the journal:

● Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
● Results of theses and scientific-research works:
- Neonatology
- Resuscitation and intensive care of newborns
- Neonatal surgery
- Perinatal medicine
- Pediatrics
- Medical genetics
- Clinical pharmacology
- Physiology and pathophysiology
- Pathomorphology
- Ethics, deontology, perinatal psychology
● Clinical lectures
● Review articles
● News of evidence-based medicine=
Discussion club
● Practical cases
● Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
● News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
● Postgraduate education of physicians
● Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

The article is supplied with:

● The manuscript of the article and the abstract of the article in printed form.
● Electronic version of the article and abstract of the article.
● Information about the author (co-authors) of the article (in Ukrainian and English).
- Full Name
- academic degree, academic rank
- place of work, position
- contact details: postal address, contact phone number, e-mail
- provides an identifier for individuals to use with their name as they engage in research, scholarship, and innovation activities ORCID http://orcid.org/
- author's identifier Researcher ID (Web of Science) http://www.researcherid.com
- author's identifier Author ID (Scopus) if available
- electronic photo of the author / authors of the article.
● Official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed.
● Conclusion on bioethical expertise.
● Declaration of absence / presence of a conflict of interest.
● Declaration on the absence of plagiarism.
● Two copies of the Agreement for the transfer of a non-exclusive property right to use a scientific work, signed by the author (co-authors).

Forms for filling in the PDF format are available on the official web-site of the journal (http://neonatology.bsmu.edu.ua/)

Structure of the article

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.

This block should be presented in Ukrainian and English. Authors' names should correspond to their previous publications or according to BGN system (Board of Geographic Names) http://www.slovnyk.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 (CI). 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. slovnyk. u a / s e rvi c es / 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 ofvCreative 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 − Воронцов О.Ю.
Комп’ютерна верстка − Воронцов О.Ю.

Усі статті рецензовані.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників
Підписано до друку 25.09.2023 р.
Формат 64Х90/9.
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