



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 KB №18106-6906 від 2.09.2011 р.
Ідентифікатор медіа R30-02791 (Рішення Національної ради з питань телебачення
і радіомовлення від 07.03.2024 № 690 щодо внесення БДМУ до Реєстру суб'єктів
у сфері медіа)

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 Міністерстві юстиції 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: Neonatologîa, hîrurgîa ta perinatal'na medicina (Onl ine)
Abbreviated key title: Neonatol. hîr . perinat. med. (Online)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Бойчук Тарас Миколайович – д.мед.н., професор, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, Академік Академії наук вищої школи України, Заслужений діяч науки і техніки України; спеціальність «Патологічна фізіологія» (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; 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 хірургії, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; спеціальність «Дитяча хірургія» (м. Київ, Україна)

Наукові консультанти:

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

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

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

Похилько В.І. – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету; спеціальність «Дитяча анестезіологія» (м. Полтава, Україна)

Нечитайло Ю.М. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету; спеціальність «Педіатрія» (м. Чернівці, Україна)

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

Деньга О.В. – д.мед.н., професор, завідувач відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, стоматології дитячого віку та ортодонції ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»; спеціальність «Стоматологія» (м. Одеса, Україна)

Давиденко І.С. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, дійсний член Міжнародної Академії Патології; спеціальність «Патологічна анатомія» (м. Чернівці, Україна)

Наукові редактори розділів журналу:

Неонатологія – Клименко Т.М., д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №3 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

Медична генетика – Горовенко Н.Г., член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. (м. Київ, Україна)

Дитяча хірургія – Лосев О.О., д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Одеського Національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

Педіатрія – Сорокман Т.В., д.мед.н., професор, декан медичного факультету №4, професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

Акушерство та гінекологія – Андрієць О.А., д.мед.н., професор, професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

Стоматологія – Савічук Н.О., д.мед.н., професор, проректор з наукової роботи, професор кафедри стоматології дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

Патологія – Качук С.С., д.мед.н., професор, завідувачка кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету (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 (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 (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

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

ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ:

Бабуч С.І. (м. Кишинів, Молдова)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Бензар І.М. (м. Київ, Україна)
Власов О.О. (м. Дніпро, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Дмитряков В.О. (м. Запоріжжя, Україна)
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микієв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Притула В.П. (м. Київ, Україна)
Руденко О.Є. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)

Спатару Раду (м. Бухарест, Румунія)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Хамраєв А.Ж. (м. Ташкент, Узбекистан)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Безрук В.В. (м. Чернівці, Україна)
Борисова Т.П. (м. Дніпро, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бишкек, Киргизія)
Вакуленко Л.І. (м. Дніпро, Україна)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Ковтюк Н.І. (м. Чернівці, Україна)

Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Крючко Т.І. (м. Полтава, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Нечитайло Д.Ю. (м. Чернівці, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Ралі І.І. (м. Кишинів, Молдова)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

СТОМАТОЛОГІЯ:

Бамбуляк А.В. (м. Чернівці, Україна)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Кузняк Н.Б. (м. Чернівці, Україна)
Мірчук Б.М. (м. Львів, Україна)
Райлян С.К. (м. Кишинів, Молдова)

ПАТОЛОГІЯ:

Заморський І.І. (м. Чернівці, Україна)
Зябліцев С.В. (м. Київ, Україна)
Проняєв Д.В. (м. Чернівці, Україна)
Роговий Ю.Є. (м. Чернівці, Україна)
Ситнікова В.О. (м. Одеса, Україна)
Слободян О.М. (м. Чернівці, Україна)
Степаненко О.Ю. (м. Харків, Україна)
Цигикало О.В. (м. Чернівці, Україна)
Марковський В.Д. (м. Харків, Україна)

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
Протокол № 9 від 22 лютого 2024 року*

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна

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

e-mail: print@bsmu.edu.ua

ВИДАВЕЦЬ

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

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

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

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

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

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

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

Електронна версія журналу представлена:

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

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

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

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

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,

державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.

Публікаційна етика журналу відповідає положенням «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали,
підготовки та 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)



ІВАН СЕМЕНОВИЧ СМІЯН – 95!!!



*За все, що маю, дякую Тобі,
За все, що маю і, що буду мати...*

Не має школи без Вчителя, не має науки без Авторитету!

До плеяди видатних науковців сьогодення, видатних людей України належить талановитий вчений, лікар-педіатр Іван Семенович Сміян - член-кореспондент НАМН України, академік Академії вищої школи, заслужений працівник вищої школи, доктор медичних наук, професор. Його вважають **Патріархом української Педіатрії, Світочем національної науки, Великим Учителем та чуйним Лікарем**, який своїм життям довів, що «медицина – це поєднання науки і практики». *«Так ось, не було жодного дня, щоб оглядаючи хворого та призначаючи йому лікування, я не думав: чи є інші шляхи покращання допомоги конкретній дитині» (І. Сміян).*

Життя Івана Семеновича Сміяна – це особливий календар, приклад завжди активної життєвої позиції, сильної волі, цілеспрямованості, наполегливості, високої працездатності, невичерпної енергії, що поєднуються з добротою, любов'ю до ближнього, вмінням, за будь-яких обставин, побачити внутрішнє світло людини, повірити їй, додати сил...

Завдяки таким християнським чеснотам, Іван Семенович, від простого селянського хлопчика з Сумщини, досягнув Олімпу національної педіатричної науки, створив фундаментальну науково-педіатричну школу в Україні, став Світлом у науковому світі.

Мудра Людина, за будь-яких обставин, завжди залишається собою (Луцій Анней Сенека).

Іван Семенович Сміян народився 10 січня 1929 року в селі Білка, Тростянецького району, Сумської області в простій селянській сім'ї. Творча праця в медицині Івана Семеновича розпочалась з 1945 року, коли учень сільської школи став студентом Сумської фельдшерсько-акушерської школи. З 1948 р. розпочалися перші сходження

драбиною самостійного життя, підкорення професійних висот в галузі охорони здоров'я. Саме тоді доля вперше звела Івана Семеновича з Тернопільським краєм, як завідувача фельдшерсько-акушерським пунктом в с. Вербівці Тербовлянського району. А далі навчання у Харківському медичному інституті на педіатричному факультеті.

Все життя Івана Семеновича Сміяна тісно пов'язане з педіатрією, яка стала складовою його життя. Педіатрія – фах, який підкреслює жертвність, глибину та велич душі, доброту та щирість серця, готовність до щоденної кропіткої, іноді, навіть невдячної праці.

«Скільки себе пам'ятаю, я був завжди у праці, я був з працею, я завжди отримував від неї задоволення та насолоду» (І.С.Сміян).

Після закінчення медичного інституту продовжується сходження службовою драбиною – спочатку як лікар-ординатор, в скорому часі – завідувач відділенням та головний лікар республіканського дитячого санаторію «Джерело» в м. Трускавці. Далі, завідувач відділу Закарпатського НДІ охорони материнства та дитинства МОЗ України (м. Мукачево). З 1964 року Іван Семенович працює старшим науковим співробітником, а згодом – керівником Железноводської клініки П'ятигорського НДІ курортології та фізіотерапії. Поєднуючи наукову роботу з практикою, Іван Семенович успішно презентує кандидатську дисертацію «Курортне лікування хронічного гепатохолециститу у дітей» (1961). Продовжуючи наукові дослідження в дитячій гастроентерології, на одинадцятьому році після закінчення вузу (1968) захищає докторську дисертацію «Хронічні захворювання гепатобіліарної системи у дітей та їх санаторно-курортне лікування».

У 1970 році доля знов повертає Івана Семеновича на Тернопільську землю. Він стає завідувачем кафедри

педіатрії Тернопільського медичного інституту, далі проректором (1975-1981) та впродовж 17 років ректором Тернопільського державного медичного інституту, згодом академії, університету імені І.Я. Горбачевського.

«А мудрість, що походить згори, найперше чиста, потім мирна, поблажлива, примирлива, милосердя та добрих плодів повна, безстороння, нелицемірна. Плід праведности сіється в мирі тим, хто мир чинить (Як.3:17-18)

*«Будьте наполегливими, з Богом у серці,
навчаннями вашого батька і вашої матері завжди в пам'яті,
з любов'ю і співчуттям до обездолених, з вірою і з ентузіазмом,
глухі до похвали і критики,
стійкі до заздрості, відкриті лише до добра!
Не наука, а милосердя, любов змінили світ у певні періоди...»
(Святий Джузеппе Москаті)*

Життя людини вимірюється вчинками, діяннями, а не часом... Діяльність людини – ось її життя! (Іван Федорович). Будні Івана Сміяна, щоденне життя – це праця, праця, і ще раз праця, яка приносить насолоду й натхнення. Це праця в лікарні (клінічні обходи, обговорення з лікарями складних пацієнтів, клінічні та патологоанатомічні конференції), праця в університеті (практичні заняття зі студентами, читання лекцій), ректорство, фізична робота на присадибній ділянці, активний відпочинок з внуками – все це підтверджує «задоволення прожитим днем і бажанням творити щось нове...». З-під пера Вчителя вийшло понад 700 творчих праць, які не лише присвячені Педіатрії, патології дитячого віку, а також філософські книги, книги-спогади, роздуми, які дають відповіді на складні життєві питання про щастя, його складові, цінність життя. «Я впевнено доходжу до висновку: є лише дві речі, як основа комфортного життя – це віра в Бога і насолода від праці» (І.Сміян). Щастя людини в ній самій. Вона щаслива тоді, коли духом багата, коли морально чиста, фізично досконала.

Сьогодні, дорогий наш Вчителю, ми щиро вітаємо Вас з Ювілеєм, доземний уклін Вам, глибока шана та вдячність, яку важко передати словами....

Незважаючи на свою висоту, Іван Семенович, як **Добрий Пастир** покликав кожного з нас – його учнів, до храму Педіатрії, навчав, дав путівку в життя та благословив на жертвну місію лікаря-педіатра. Це з Вашим Батьківським благословенням, всі Ваші учні, ввійшли до храму Науки, та повними пригорщами черпали з Вашої наукової скарбниці, і сьогодні вже продовжують Вашу справу, сіючи зерна добра, людяності, любові, пам'ятаючи Вашу батьківську опіку та мудрість.

*«Як нам явити почуття без слів?...
Слова...такі високі і гарячі...
Проте любов...не хоче галасів,
Та як без слів нам виразити вдячність?...*

*Загляньте в серце, в очі і лице...
Як серце чисте, добре, не лукаве.
Обличчя світле, миле і просте,
А погляд ясний, чесний і ласкавий.*

*То слів не треба. Запевняю Вас.
Мовчання більше слів сказати може.
В такій душі говорить Сам Христос.
То ж вслухайтесь. Почуйте слово Боже.*

(Анна Тиховліс)

Любий наш Батьку, Іване Семеновичу, ми дякуємо Господу, що дав нам ласку бути Вашими учнями, послідовниками Івана Сміяна – Світоча педіатричної школи, ревного служителя української науки, та смиренно просимо в Бога мудрості – не посоромити імені свого Вчителя, гідно продовжувати Ваше надбання!

З глибокою вдячністю та любов'ю,
Ваші учні



КУРОСУРФ® – БРЕНД, ЩО ТВОРИТЬ ІСТОРІЮ ПОКОЛІНЬ

А. В. Беліченко

Медичний радник компанії «Амакса Україна»

У системі цінностей, якими дорожить будь-яка цивілізована нація, особливе місце відводиться здоров'ю людей. Дані численних досліджень показують, що **джерело виникнення проблем у здоров'ї дорослого населення треба шукати в їхньому дитинстві**. Здоров'я дітей є інтегральним показником загального благополуччя суспільства, а також тонким індикатором усіх соціальних та екологічних негараздів. Класичний вислів вказує, що хоч популяція дітей складає всього 20 % населення, але це всі 100 % нашого майбутнього.

Існуюча ситуація щодо збільшення захворювань та зростаюча депопуляція в Україні, згідно з даними ЮНЕСКО, встановили для нашої країни статус вимираючої. Тому першочерговим завданням неонатологів, які щодня у складних умовах виконують свій професійний обов'язок, є збереження кожного нового життя та забезпечення здоров'я майбутнього покоління. І цього неможливо досягти без втілення сучасних технологій, щоденного підвищення професійного рівня та пакету медичних гарантій, які надає держава.

За статистикою, кожна 10 дитина з'являється на світ раніше визначеного часу. Передчасно народжені діти є уразливими через функціональну незрілість органів і систем, і зазвичай абсолютно не готові до фізичного життя. Їх дихальна система недостатньо розвинена, мікроскопічні мішечки- альвеоли, не виробляють сурфактант (рідину, яка покриває внутрішню частину легень і допомагає їм надуватися під час дихання). Такі легені не в змозі забезпечити передчасно народжених немовлят достатньою кількістю кисню, що призводить у короткостроковому та довгостроковому періодах до підвищеного ризику порушень розвитку нервової системи, респіраторних і шлунково-кишкових ускладнень. Інвалідність серед такого контингенту дітей сягає 30-60 %, зокрема серед новонароджених з надзвичайно та дуже малою масою при народженні та терміном гестації 26-31 тижнів. Виходжування передчасно народжених дітей є дорогим викликом через тривалі періоди госпіталізації та високу захворюваність і смертність. Вживання таких дітей і якість їх життя в подальшому залежить від своєчасного застосування сучасних методів інтенсивної терапії, включно введення сурфактанту відразу після народження. Десятиліття клінічних випробувань і систематичних оглядів довели однозначні переваги замісної терапії сурфактантом для недоношених новонароджених з дихальними розладами від народження та респіраторним дистрес-синдромом, що допомогло зберегти мільйони життів.

Чи було б це можливо, як би майже 100 років тому вчені не зацікавилися високою смертністю недоношених немовлят? Ще у 1929 році Курт фон Ніргаард висунув гіпотезу про те, що «втягуючі сили легень залежать від поверхневого натягу в альвеолах, і це може бути причиною ателектазу в легенях новонароджених». Однак Ніргаард не знайшов, що це була за рідина. Отже через 20 років лікар Джон Клементс спостерігав за рідиною –

сурфактант, яка гіпотетично покриває внутрішню частину легень. У 1959 році дослідниці Мері Еллін Ейвері та Джеремія Мід висунули гіпотезу про те, що нестача поверхнево-активної речовини (ПАР) відповідальна за те, що тоді респіраторний дистрес синдром (РДС) називали хворобою гіалінових мембран. Але клініцисти неохоче визнавали, що дефіцит сурфактанту є основною проблемою, яку потрібно подолати. І через це прогрес у розробці ліків просувався повільно, поки не сталася трагічна подія. Вона сколихнула увесь світ та привернула увагу до РДС.

Сьомого серпня 1963 року, всього через 4 роки після фундаментальних досліджень патогенезу РДС, Патрік Був'є Кеннеді, третя дитина президента Джеки Кеннеді, народився на 35 тижні після відшарування плаценти. На жаль, він помер через 2 дні від хвороби гіалінових мембран, незважаючи на найсучаснішу допомогу в Бостоні. У некролозі «New York Times» зазначалося, що в той час все, що можна було зробити «для жертви захворювання гіалінових мембран – це стежити за хімічним складом крові немовляти та намагатися підтримувати його на рівні, близькому до нормального. Таким чином, битва за дитину Кеннеді була програна лише тому, що медична наука ще не просунулася настільки далеко, щоб зробити так швидко, як це необхідно, те, що організм міг зробити сам за свій час». Смерть Патріка Кеннеді від РДС збільшила обізнаність громадськості про хворобу та стимулювала подальші дослідження щодо її лікування. Вже через рік почалися випробування з синтетичними ПАР.

Перші спроби терапії РДС сурфактантом були невдалими. Шанс створити ліки з'явився, коли у Каролінському інституті (Швеція) д-р Бенгт Робертсон почав тестувати сурфактант тваринного походження. Працюючи над очищенням зразків, він звернувся за допомогою до Тора Курстедта, наукова робота якого була присвячена вивченню фосфоліпідів. Коли розробка сурфактанту свиней все ще перебувала на експериментальній стадії, керівник дитячого відділення лікарні Святого Горана в Стокгольмі запитав, чи може він використати сурфактант за «життєво важливими показаннями» для лікування недоношеної дитини з РДС. Немовля було на 29 тижні вагітності з масою тіла 1140 г. Традиційне лікування не допомагало усунути РДС, і вважалося, що вона помре протягом кількох годин. У дитини спостерігався ціаноз і вентиляція легень з 85 % киснем. Коли дитина отримала суспензію сурфактанту інтратрахеально, вона майже відразу стала рожевою, а її легені протягом 2 годин наповнилися повітрям. Так Патрік Свенссон, 1983 року народження, став першою людиною в світі, яка вижила завдяки новому препарату, зробленому на основі сурфактанту свині.

Попереду ще були роки клінічних випробувань, які виявилися настільки успішними, що їх достроково припинили задля надання можливості більшій кількості пацієнтів отримати шанс на життя. Тоді Керстедт

і Робертсон вирішили назвати ПАР, замість того, щоб використовувати його робочу назву GNSA. Вони взяли перші дві літери з кожного з їхніх прізвищ (Curstedt-Robertson Surfactant) і створили CUROSURF (poractant alfa) [1].

Так, у 1992 році на фармацевтичному ринку компанія Chiesi, Італія, представила новий препарат – Куросурф® (КУрстедт+РОбертсон+СУРФактант). Куросурф (порактант альфа) став унікальним сурфактантом і відрізнявся від усіх доступних ПАР: у найменшому обсязі введення містив найвищу концентрацію фосфоліпідів, незамінних гідрофобних білків SP-B і SP-C. Куросурф зробив революцію в лікуванні РДС, який вражає тендітні неонатальні легені. За 30 років існування Куросурф (порактант альфа) допоміг спеціалістам зберегти життя понад 6 000 000 немовлят у всьому світі. У 2016 році д-р Курстедт був номінований Європейським патентним відомством на премію «За життєві досягнення».

КУРОСУРФ-НАЙБІЛЬШ ВИКОРИСТОВУВАНА ПАР¹²



За період свого існування Куросурф став еталоном для порівняння у випробуваннях сурфактантів різного походження. Десятиліття клінічних випробувань, систематичних оглядів та реальної практики встановили однозначну користь замісної терапії сурфактантом для новонароджених з РДС. Через свою важливість у зниженні смертності та захворюваності немовлят, сурфактант наразі внесено до переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я [2,3].

Незалежно від використаної стратегії було показано, що порактант альфа (Куросурф) знижує потребу в підтримці вентиляції, ризик витoku легеневого повітря, смертність і комбінований результат смерті або бронхолегеневої дисплазії (БЛД) через 28 днів, без посилення побічних ефектів та наслідків нервового розвитку. Проте залишалася ланка питань, пов'язаних із тим, як і коли

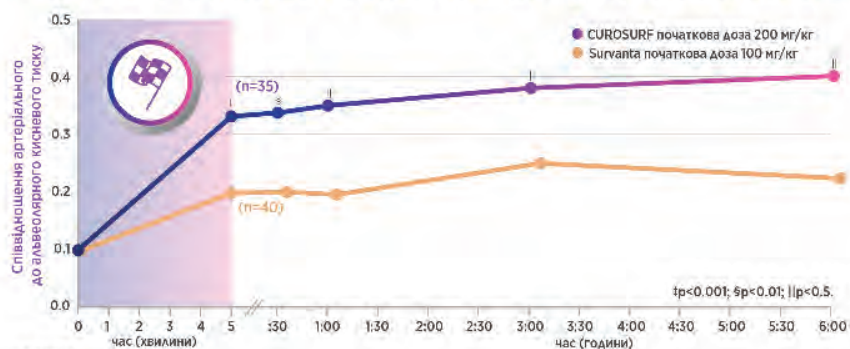
слід використовувати сурфактант. Ці уточнення були необхідними для керівництва клінічною практикою та відобразилися в сучасних Європейських консенсусних рекомендаціях щодо лікування РДС [4].

Коли потрібен сурфактант?

1. Якщо недоношена дитина <30 тижнів вагітності потребує інтубації для стабілізації, їй слід ввести сурфактант (A2). Якщо інтубація вважається необхідною як частина стабілізації недоношених новонароджених, то слід ввести сурфактант. Куросурф (порактант альфа) в дозі 200 мг/кг маси тіла:

- швидко покращує параметри оксигенації в перші 48 годин [5],
- забезпечує ранню екстубацію та перехід на неінвазивну респіраторну підтримку протягом перших 3 діб у 60 % новонароджених [6].

КУРОСУРФ покращує оксигенацію протягом 5 хвилин^{6,11}



† p < 0,001.
 § p < 0,01.
 || p < 0,5.
 a: APO 2 = співвідношення артеріального та альвеолярного тиску кисню.
 Адаптовано з Spreng CP, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995; 72: F8-F13. Результати відкритого дослідження. Жодних короткострокових кінцевих точок, пов'язаних з оксигенацією, визначено не було.

2. Дітям з РДС, які потребують лікування, слід призначати препарат сурфактанту тваринного походження (A1).

3. LISA є кращим методом введення сурфактанту для спонтанно дихаючих дітей на CPAP (A1). Цей метод, відомий як менш інвазивне введення сурфактанту (LISA) або мінімально інвазивне введення сурфактанту.

Куросурф – єдина ПАР, ліцензована для LISA.

Кокреїнівський огляд 16 досліджень (18 публікацій, 2164 новонароджених) додає вагомий доказ переваг введення сурфактанту через тонкий катетер (LISA):

- зниження ризику смерті або БЛД (41 %),
- менше інтубації в перші 72 години (37 %),
- зниження частоти серйозних ускладнень і внутрішньолікарняної смертності (37 %) порівняно з введенням через ендотрахеальну трубку (INSURE & ETT з відстроченою екстубацією) [3].

4. Поверхнево-активна речовина для ларингеальної маски може бути використана для більш зрілих немовлят >1,0 кг (B2).

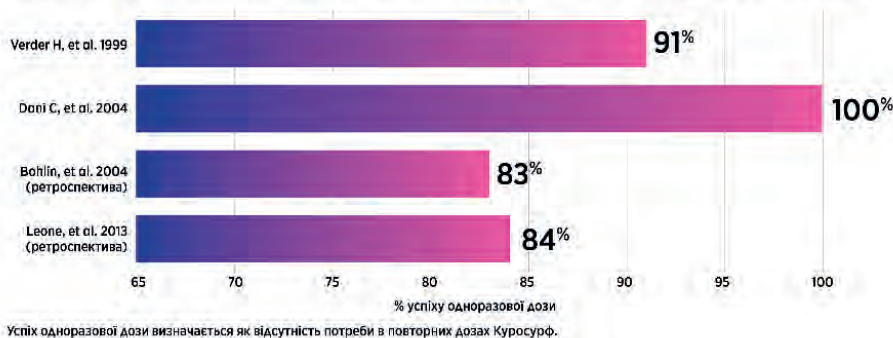
5. Початкова доза 200 мг/кг порактанту альфа є кращою, ніж 100 мг/кг порактанту альфа або 100 мг/кг берактанта для невідкладної терапії (A1).

Куросурф (порактант альфа) – єдина ПАР, рекомендована в початковій дозі – 200 мг/кг всім недоношеним новонародженим з РДС, незалежно від маси тіла.

Порактант альфа (Куросурф) в дозуванні 200 мг/кг:

- зменшує потребу в повторних уведеннях: 28,6 % проти 70 % в групі 100 мг/кг, $p = 0,002$ [7];
- зменшує ризик смерті до виписки з лікарні на 62 % в порівнянні з берактантом;
- на 39 % знижує ризик смерті або потребу в кисні до 36 тижнів постконцептуального віку в порівнянні з берактантом;
- зменшує відкриту артеріальну протоку, яка потребує лікування на 86 % в порівнянні з берактантом (Cochrane, 2015);
- сприяє швидкому покращенню параметрів оксигенації в перші 48 годин [5].

У кількох дослідженнях застосування препарату КУРОСУРФ за допомогою стратегії раннього порятунку INSURE призвело як до незмінно високих показників успіху одноразової дози, так і до значного зниження потреби в подальшому MV порівняно з альтернативними методами.



6. Сурфактант слід вводити на ранніх стадіях захворювання (A1).

Рекомендовано введення сурфактанту дітям, стан яких погіршується, незважаючи на застосування CPAP з $FiO_2 > 0,30$ і тиском принаймні 6 см H₂O або якщо ультразвукове дослідження легень свідчить про потребу в сурфактанті (B2).

У кількох дослідженнях застосування Куросурфу за допомогою стратегії раннього порятунку INSURE призвело до значного зниження потреби в подальшій механічній вентиляції порівняно з альтернативними методами [7, 8-11].

Клінічне дослідження	Термін вагітності	Вага при народженні	Поріг введення ПАР	% потреба MV після раннього порятунку Куросурф
Verder H та ін. 1999 †	27 тижнів (медіана) 25-29 тижнів (діапазон)	950 г (медіана) 665-1600 г (діапазон)	$FiO_2 = 0,37-0,55$	25%
Dani C та ін. 2004 †	29,0 ± 2,2 тижні	1078 ± 321 г	$FiO_2 \geq 0,30$	15%
Bohlin K та ін. 2007 § (ретроспектива)	29,2 ± 1,8 тижнів	1333 ± 392 г	$FiO_2 = 0,45$	19%
Leone F та ін. 2013 † (ретроспектива)	31 тиждень (медіана) 30-33 тижні (діапазон)	1660 г (медіана) 1180 г-2100 г (діапазон)	$FiO_2 = 0,45$	8%

† Необхідність MV перед випискою. § Необхідність MV протягом першого тижня після лікування сурфактантом. У всіх 4 дослідженнях немовлят екстубували протягом приблизно 5-10 хв після введення сурфактанту, 7-10 * Важливо зазначити, що стратегія INSURE може не підходити для всіх немовлят. Немовлята з РДС можуть значно відрізнятися за ступенем тяжкості респіраторного захворювання, зрілості та наявності інших ускладнень, тому необхідний індивідуальний догляд за пацієнтом.

7. Другу, а за потреби, і третю дозу сурфактанту, слід вводити, якщо після першого введення сурфактанту ознаки РДС прогресують, зокрема, зберігається (виникає) стійка потреба в кисні або необхідність лі-

кування з використанням штучної вентиляції легень (ШВЛ), а інші причини погіршення стану виключені (А1). Повторна доза порактанту альфа становить 100 мг/кг.

Лікування кількома дозами сурфактанту є більш ефективним ніж лікування одноразовою дозою при тяжкому РДС

Параметр ефективності	Одноразова доза Куросурфу n=184 Швидкість (%)	Багаторазова доза Куросурфу n=173 Швидкість (%)	p
Смертність через 28 днів (усі причини)	21	13	0,048
Бронхолегенева дисплазія*	18	18	N.S.
Пневмоторакс	17	9	0,03
Інтерстиціальна емфізема легень	27	22	N.S.

* Бронхолегенева дисплазія (БЛД), діагностована за результатами рентгенівського дослідження та додаткової кисневої залежності на 28 день життя. N.S.: статистично не значуще

Таким чином, застосування екзогенного сурфактанту дозволило суттєво покращити показники виживання недоношених новонароджених з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла і сьогодні є загально визнаним як для профілактики, так і лікування РДС у неонатології.

У боротьбі за новонароджену дитину, кожен лікар вже вибрав собі надійного партнера – ним став Куросурф. Саме він протягом останніх 30 років йде пліч о пліч зі спеціалістами, зберігаючи право на життя. На сьогоднішній день, в Україні, також препаратом вибору в комплексі реанімаційних заходів у недоношених ново-

народжених із РДС по праву може вважатися Куросурф. За підтримки компанії «Амакса ЛТД», яка презентує Куросурф в Україні більше 10 років, згуртована команда неонатологів, щоденно, захищаючи кожен новий подих, зберігає життя немовляти та дарує надію на майбутнє.

Джерело фінансування. Стаття опублікована за фінансової підтримки Компанії «Амакса ЛТД». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Амакса ЛТД».

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з Компанією «Амакса ЛТД».

Література

- Henry L Halliday. The fascinating story of surfactant. JPCN.2017;53(4):327-332. doi.org/10.1111/jpc.13500
- Mohamed E Abdel-Latif. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev.2021;5(5): CD011672. doi: 10.1002/14651858.CD011672.pub2.
- Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy of respiratory distress syndrome: past, present and future. Pediatr Res. 2017;81(1-2):240-248. doi: 10.1038/pr.2016.203.
- Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G., et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2022 update. Neonatology.2023;120(1):3-23. doi: 10.1159/000528914.
- C. A. Malloy, P.Nicoski, J. K. Muraskas. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. Acta Paediatrica.2005;94:779-784. doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01984.x
- AM Fujii, SM Patel, R Allen, G Doros et al. Poractant alfa and beractant treatment of very premature infants with respiratory distress syndrome. J.Perinatol.2010;30(10):665-70. doi: 10.1038/jp.2010.20.
- PE Cogo, M Facco, M Simonato, G Verlato et al. Pediatrics.2009;124(5):950-957. doi: 10.1542/peds.2009-0126.
- Dani C, Bertini G, Pezzati M, et al. Early Extubation and Nasal Continuous Positive Airway Pressure After Surfactant Treatment for Respiratory Distress Syndrome Among Preterm Infants <30 Weeks' Gestation. Pediatrics.2004;113(6):560-563. doi.org/10.1542/peds.113.6.e560.
- Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation Pediatrics. 1999;103(2):1-6. doi: 10.1542/peds.103.2.e24.
- Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, et al. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. J Perinatol. 27(7):422-7. doi: 10.1038/sj.jp.7211754.
- Leone F, Trevisanuto D, Cavallin F, et al. Sedation of Newborn Infants for the INSURE Procedure, Are We Sure? Minerva Pediatr. 2013;65:187-192. doi: 10.1155/2013/892974

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІЇ ТА
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ**

- Т. К. Знаменська, Р. В. Марушко, О. О. Дудіна,
О. В. Воробйова, Л. О. Полянська*
АНАЛІЗ ІНТЕГРАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИЧНОЇ
ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ УКРАЇНИ..... 5
- О. О. Власов*
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕОРГАНІЗАЦІЇ ОБЛАСНИХ
ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ: ЕВОЛЮЦІЯ ЧИ РЕВОЛЮЦІЯ 12

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

- О. С. Годованець*
ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ЕНЕРГЕТИЧНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОРГАНІЗМУ У ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ ВАЖКИХ ФОРМАХ
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ..... 17
- А. Санканнавар, Б. Масалі, К. П. Пракаш*
ВПЛИВ ЗЦІДЖУВАННЯ ПУПОВИННОЇ КРОВІ
НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ У ДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ: ДОСЛІДЖЕННЯ
«ВИПАДОК-КОНТРОЛЬ» В ЛІКАРНІ ТРЕТИННОГО
РІВНЯ МЕДИЧНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ..... 24
- А. В. Фрунза, Ю. Д. Годованець*
ДИСФУНКЦІЯ НИРОК ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ
ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ФАКТОРИ
РИЗИКУ, ЧУТЛИВІСТЬ ТА СПЕЦИФІЧНІСТЬ
ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ УРАЖЕННЯ..... 30

ПЕДІАТРІЯ

- Г. А. Павлюшин, О. В. Лабіва, К. В. Козак*
МІКРОНУТРИЄНТНИЙ СТАТУС (ВІТАМІНИ А ТА D)
ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ВАЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ COVID-19
У ДІТЕЙ..... 41
- Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник*
ОЖИРІННЯ В ДІТЕЙ ЯК ПРЕДИКТОР
РОЗВИТКУ МІОПІЇ..... 48
- Т. Борисова, С. Самсоненко, Л. Вакулєнко*
ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА КЛІНІЧНІ КОРЕЛЯЦІЇ
TGF- β 1 В СЕЧІ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ
ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ ТА РАННІМ
ФІБРОЗОМ НИРОК..... 54

ДІТЯЧА ХІРУРГІЯ

- О. М. Горбатюк, Т. В. Мартинюк*
МЕДИЧНИЙ СУПРОВІД НОВОНАРОДЖЕНИХ
З МЕКОНІЄВИМ ІЛЕУСОМ. АНАЛІЗ ДАНИХ СВІТОВОГО
ДОСВІДУ ТА ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ..... 61

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

- В. Ліхачов, О. Тарановська, О. Акімов, Л. Добровольська,
О. Макаров*
КОРЕЛЯЦІЙНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ ХРОНІЧНОГО
ЕНДОМЕТРИТУ З АНАМНЕСТИЧНИМИ ФАКТОРАМИ
ТА УЛЬТРАЗВУКОВОЮ ХАРАКТЕРИСТИКОЮ СТАНУ
ЕНДОМЕТРИУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ..... 69
- А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Л. А. Лозова,
В. Б. Ткаченко, О. А. Волошин, С. М. Толкач, О. В. Шамаєва,
С. К. Стрижак*
ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ
ДЕТОКСИКАЦІЇ ПРИ ЗАГРОЗІ ПЕРЕРИВАННЯ
ВАГІТНОСТІ ЯК НАСЛІДОК НАКОПИЧЕННЯ CS..... 76
- П. Ю. Токар*
ГІСТОХІМІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ТРОФОБЛАСТА ХОРІАЛЬНИХ
ВОРСИНОК ПЛІАЦЕНТИ ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ 84
- А. Карім Ель-дін, М. Хасан, Г. Сайєд, А. Хелмі*
РОЛЬ МАТЕРИНСЬКОГО РІВНЯ СІРОВАТКОВОГО
ФАКТОРА РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 21 У ПРОГНОЗУВАННІ
ПРЕЕКЛАМПСІЇ..... 91

**CURRENT ISSUES OF MEDICAL CARE ORGANIZATION
FOR CHILDREN IN UKRAINE**

- T. Znamenska, R. Marushko, O. Dudina, O. Vorobyova,
L. Polyanska*
ANALYSIS OF THE INTEGRAL EFFICIENCY OF MEDICAL
AID FOR NEWBORN IN UKRAINE..... 5
- O. Vlasov*
CURRENT ISSUES OF REORGANIZATION OF REGIONAL
MEDICAL INSTITUTIONS. EVOLUTION OR REVOLUTION ... 12

**DISSERTATION RESULTS
AND RESEARCH WORKS**
NEONATOLOGY

- O. Godovanets*
SOME FEATURES OF CELLULAR ENERGY
SUPPLY OF THE BODY IN PREMATURE INFANTS
WITH SEVERE FORMS OF PERINATAL
PATHOLOGY..... 17
- A. Sankannavar, B. Masali, K. P. Prakash*
EFFECTS OF UMBILICAL CORD MILKING
ON HEMATOLOGICAL PARAMETERS
IN TERM NEONATES: A CASE CONTROL STUDY
IN A TERTIARY CARE HOSPITAL..... 24
- A. Frunza, Yu. Hodovanets*
RENAL DYSFUNCTION IN PRETERM INFANTS WITH
PERINATAL PATHOLOGY: RISK FACTORS, SENSITIVITY
AND SPECIFICITY OF LABORATORY MARKERS
OF DAMAGE..... 30

PEDIATRIC

- H. Pavlyshyn, O. Labivka, K. Kozak*
MICRONUTRIENT STATUS (VITAMINS A AND D)
AND ITS EFFECT ON THE SEVERITY OF THE COURSE
OF COVID-19 IN CHILDREN..... 41
- T. Sorokman, S. Sokolnyk*
OBESITY IN CHILDREN AS A PREDICTOR
OF THE DEVELOPMENT OF MYOPIA..... 48
- T. Borysova, S. Samsonenko, L. Vakulenko*
RISK FACTORS AND CLINICAL
CORRELATIONS OF URINARY TGF- β 1
IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS AND EARLY KIDNEY FIBROSIS..... 54

PEDIATRIC SURGERY

- O. Gorbatyuk, T. Martyniuk*
MEDICAL CARE OF NEWBORNS WITH MECONIUM
ILEUS. DATA ANALYSIS OF WORLD EXPERIENCE
AND OWN OBSERVATIONS..... 61

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- V. Likhachov, O. Taranovska, O. Akimov, L. Dobrovolska,
O. Makarov*
CORRELATION RATIO OF CHRONIC ENDOMETRITIS
WITH ANAMNESTIC FACTORS AND ULTRASOUND
CHARACTERISTICS OF THE ENDOMETRIUM IN WOMEN
OF REPRODUCTIVE AGE..... 69
- A. Zhyvetska-Denysova, I. Vorobyova, L. Lozova,
V. Tkachenko, O. Voloshyn, S. Tolkach, O. Shamaieva,
S. Stryzhak*
FEATURES FUNCTIONING OF THE DETOXIFICATION
SYSTEM AT THE THREAT TERMINATION OF PREGNANCY
AS A CONSEQUENCE OF ACCUMULATION OF CS..... 76
- P. Tokar*
HISTOCHEMICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES
OF DIFFERENTIATED TROPHOBLAST IN CHORIONIC VILLI
OF THE PLACENTA IN PRETERM LABOR..... 84
- A. Karim El-din, M. Hassan, G. Sayed, A. Helmy*
ROLE OF MATERNAL SERUM FIBROBLAST
GROWTH FACTOR 21 LEVEL IN PREDICTION
OF PREECLAMPSIA..... 91

ПАТОЛОГІЯ

<i>Р. Р. Дмитренко, Н. Я. Козарійчук, О. В. Цигикало, Н. Б. Кузняк</i> ОНТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ КІСТОК ОЧНОЇ ЯМКИ ЛЮДИНИ.....	99
<i>С. Барат, А. Цуркан, С. Маніка, В. Максимюк,</i> <i>Д. Домбровський, Ф. Гринчук, Р. Марчук, Т. Марчук</i> ГІБРИДНИЙ СУДИННИЙ ПІДХІД СКОРОЧУЄ ТЕРМІНИ ПЕРЕБУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ЗАГРОЗОЮ ШЕМІЇ КІНЦІВОК ТА БАГАТОРІВНЕВИМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ.....	108
<i>С. О. Гур'єв, В. А. Кушнір, В. І. Гребенюк</i> ОЦІНКА КЛІНІКО-НОЗОЛОГІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНОЇ ТРАВМИ У ДІТЕЙ ЯК МЕДИКО-САНИТАРНИЙ НАСЛІДОК НАДЗВИЧАЙНОЇ СИТУАЦІЇ ТЕХНОГЕННОГО ХАРАКТЕРУ.....	113
<i>Я. В. Семкович, Д. В. Дмитрієв</i> МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ЗМІН РІВНЯ СИСТЕМИ ТРАНСМЕМБРАННИХ БІЛКІВ CD40-CD40L ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЗНЕБОЛЕННЯ У ДІТЕЙ.....	119
<i>М. С. Гараздіук</i> ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ГІСТОЛОГІЧНОГО ТА ФІЗИКО- ОПТИЧНОГО МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДАВНОСТІ УТВОРЕННЯ КРОВОВИЛИВІВ У РЕЧОВИНУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ.....	125

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>О. О. Скавінська, Л. С. Фіщук, Ю. І. Чернявська,</i> <i>В. І. Похилько, О. Г. Євсєєнкова, З. І. Россоха</i> ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНОЇ ПІДТРИМКИ....	131
<i>Н. І. Токарчук, Т. В. Чеботун, Л. С. Старинець,</i> <i>В. А. Антонець, Л. П. Станіславчук</i> ХВОРОБА МЕНКЕСА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК.....	141
<i>О. І. Годованець, Д. Г. Романиук, Л. Г. Гринкевич, О. Т. Хомішшин</i> АНТЕНАТАЛЬНІ ТА ПОСТНАТАЛЬНІ МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ РАНЬОГО ДИТЯЧОГО КАРІЕСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ.....	150

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробійова</i> ДЕЯКІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕДУМОВИ ФОРМУВАННЯ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: ЧАСТИНА 1.....	157
<i>В. Безрук, Д. Андрійчук, М. Веля, Л. Ринжук, Т. Булик</i> КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АЛГОРИТМИ ДІЙ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ.....	163

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>О. І. Оболонський, О. Г. Капустіна, О. Ю. Оболонська, Н. А. Кузнецова</i> ВИПАДОК ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОГО ІХТІОЗУ У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ.....	169
ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ.....	173

PATHOLOGY

<i>R. Dmytrenko, N. Kozariychuk, O. Tsyhykalo, N. Kuzniak</i> ONTOGENETIC TRANSFORMATIONS OF BONES OF THE HUMAN ORBIT.....	99
<i>S. Barat, A. Turcan, S. Manica, V. Maksymyuk, D. Dombrovskii,</i> <i>F. Grynychuk, R. Marchuk, T. Marchuk</i> HYBRID VASCULAR APPROACH REDUCES THE INTENSIVE CARE UNIT STAY IN PATIENTS WITH CHRONICALLY THREATENING LIMB ISCHEMIA AND MULTILEVEL ATHEROSCLEROTIC LESIONS.....	108
<i>S. Guryev, V. Kushnir, V. Grebeniuk</i> ASSESSMENT OF THE CLINICAL AND NOSOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TRAFFIC INJURIES IN CHILDREN AS A MEDICAL AND SANITARY CONSEQUENCE OF A MAN MADE EMERGENCY SITUATION.....	113
<i>Y. Semkovych, D. Dmytriiev</i> MATHEMATICAL PREDICTION OF CHANGES IN THE LEVELS OF CD40-CD40L TRANSMEMBRANE PROTEIN SYSTEM ACROSS DIFFERENT ANALGESIA TECHNIQUES IN CHILDREN.....	119
<i>M. Garazdiuk</i> COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF USING HISTOLOGICAL AND PHYSICAL-OPTICAL METHODS OF INVESTIGATING OF THE TIME OF HEMORRHAGE FORMATION IN THE SUBSTANCE OF THE HUMAN BRAIN.....	125

ANALYTICAL REVIEWS

<i>O. Skavinska, L. Fishchuk, Yu. Cherniavska, V. Pokhylko,</i> <i>O. Yevseienkova, Z. Rossokha</i> PHARMACOGENETICS OF ANESTHESIOLOGICAL SUPPORT....	131
<i>N. Tokarchuk, T. Chekotun, L. Starynets, V. Antonets,</i> <i>L. Stanislavchuk</i> MENKES DISEASE: A LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE.....	141
<i>O. Godovanets, D. Romaniuk, L. Hrynkevych, O. Khomyshyn</i> PRE- AND POST-NATAL METHODS FOR PREVENTING EARLY CHILDHOOD CARIES.....	150

RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN PRACTICE

<i>T. Znamenska, O. Vorobiova</i> SOME POTENTIAL REQUIREMENTS FOR THE FORMATION OF THE GUT MICROBIOTA IN PRETERM INFANTS: PART 1.....	157
<i>V. Bezruk, D. Andriychuk, M. Velia, L. Rynzhuk, T. Bulyk</i> CLINICAL DIAGNOSTIC ALGORITHMS OF ACTION IN THE PRACTICE OF A DOCTOR OF GENERAL PRACTICE – FAMILY MEDICINE DISEASES OF THE URINARY SYSTEM IN CHILDREN.....	163

ANALYTICAL REVIEWS

<i>O. Obolonskyi, O. Kapustina, O. Obolonska, N. Kuznetsova</i> A CASE OF TREATMENT OF CONGENITAL ICHTHYOSIS IN A NEWBORN CHILD.....	169
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS.....	173

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ

УДК: 614.2-053.31(477)

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.1

АНАЛІЗ ІНТЕГРАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
НОВОНАРОДЖЕНИМ УКРАЇНИ

*Т. К. Знаменська¹, Р. В. Марушко¹,
О. О. Дудіна¹, О. В. Воробйова¹,
Л. О. Полянська²*

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»,
Центр громадського здоров'я МОЗ України²
(м. Київ, Україна)

Резюме

Збереження життя і якості здоров'я новонароджених є актуальною проблемою для формування майбутнього суспільства і людства, обороноздатності, трудового резерву та інтелектуального потенціалу країни. Фундаментальною основою формування і підтримки здоров'я новонароджених є наявність ефективних систем охорони здоров'я. Об'єктивна інформація про ефективність медичної допомоги новонародженим та її динаміку є основою оцінки досягнення запланованих результатів та розробки необхідних медико-організаційних технологій.

Мета дослідження. Здійснення аналізу і оцінки інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим України на загальнодержавному та регіональному рівнях.

Матеріали і методи дослідження. Для проведення дослідження використано звітні статистичні матеріали щодо діяльності закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу матерям і новонародженим за 2018 р. та 2022 р. Аналіз інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим у всіх періодах їх розвитку здійснено із застосуванням модифікованої моделі кінцевих результатів закладів охорони здоров'я з розрахунками коефіцієнтів комплексної оцінки (ККО) і коефіцієнтів досягнення нормативних значень (КДНЗ) окремих показників з їх градацією від високого (0,8-1) до низького (0,1-0,49) рівнів. Застосовано методи системного підходу, бібліографічний, статистичної обробки даних, графічного зображення.

Результати дослідження: Проведене на популяційному рівні суцільне дослідження інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим на загальнодержавному та регіональному рівнях засвідчило достатній, вище середнього, рівень досягнення результатів (ККО 0,75 у 2018 р. і 0,76 у 2022 р.) без чітких геологічних закономірностей у 2018 р. і значними розбіжностями у 2022 р. – від високого рівня ККО (0,82-0,94) у Волинській, Закарпатській, Івано-Франківській, Львівській, Миколаївській, Тернопільській, Харківській і Хмельницькій до низького рівня ККО (0,41 та 0,35) – у Донецькій та Херсонській областях.

Вивчення основних індикативних показників ефективності медичної допомоги новонародженим засвідчило достатнє досягнення у 2022 р. нормативних значень охоплення новонароджених скринінговими програмами, вакцинацією БЦЖ, частоти виживання і смертності новонароджених, ІНТ (КДНЗ = 0,96, 0,82, 0,94, 0,82 і 0,76 відповідно). Найбільш проблемними індикативними показниками медичної допомоги новонародженим з низьким і нижче середнього рівнем коефіцієнта досягнення результатів, які у значній мірі асоціюються з погіршенням стану здоров'я вагітних та перебігу пологів, є частота маловагових, хворих новонароджених (КДНЗ = 0,48, 0,51) та частота передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини (КДНЗ=0,4), яка асоціюється з повнотою застосування ефективної 4-компонентної стратегії профілактики передачі ВІЛ від матері дитині.

Висновки. Розроблений інструментарій інтегральної оцінки ефективності медичної допомоги новонародженим, як мірила життєздатності та якості здоров'я потомства на всіх етапах онтогенезу, дає можливість забезпечити на уніфікованій основі об'єктивне оцінювання та моніторинг її в цілому, у розрізі регіонів і за окремими показниками з наступною розробкою заходів впливу на виявлені проблеми та їхню імплементацію у діяльність служби охорони здоров'я матері та дитини. Модель інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим є пілотною та має динамічні властивості, тому надалі по мірі досягнення нормативних значень показників комплексної оцінки передбачається їх перегляд.

Ключові слова: інтегральна оцінка; індикативні показники; структуризація; медична допомога; ефективність; виживання смертність; новонароджені.

Вступ

У ХХІ століття Україна вступила з одними з найгірших в Європі показників життєдіяльності і тягарем багатьох соціально-економічних та демографічних проблем. Так, за даними Індексу людського

капіталу 2020, Україна мала 53 позицію із 174 країн світу [1]. Кількісні та якісні характеристики основних проблем життєдіяльності суспільства, його трудового, інтелектуального та обороноздатного потенціалу багато в чому обумовлені станом здоров'я нових

покоління, що народжуються. Недарма Конвенцією ООН про права дитини визнано право дитини на користування найбільш досконалими послугами системи охорони здоров'я та засобами лікування хвороб і відновлення здоров'я [2]. Збереження життя та здоров'я нових народжуваних поколінь є стратегічно значущим та пріоритетним завданням держави в сфері охорони здоров'я, важливою детермінантою формування громадського здоров'я і майбутнього людського капіталу, що визначено однією з глобальних цілей Сталого Розвитку до 2030 року та Концепцією плану дій «Кожен новонароджений» Глобальної стратегії здоров'я жінок, дітей та підлітків [3-5]. Особливого значення вирішення цих завдань набувають в умовах політичних змін, збільшення соціальної неоднорідності суспільства, високої диференціації населення за рівнем прибутків, агресивної війни Росії проти України, пандемії COVID-19, трансформації сфери охорони здоров'я.

Виконання цих завдань вимагає оптимізації всієї системи охорони здоров'я, у тому числі, медичної допомоги новонародженим з оцінкою її ефективності. Об'єктивними критеріями ефективності медичної допомоги новонародженим виступають як показники їх здоров'я, так і результати діяльності закладів і установ, що надають медичну допомогу новонародженим.

Мета дослідження полягала у здійсненні аналізу інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим на підставі визначення переліку, нормативного значення та вагового внеску окремих показників структурної ефективності в інтегральний коефіцієнт.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалами дослідження слугували дані загальної і медичної статистики щодо діяльності закладів і установ охорони здоров'я, що надають медичну допомогу новонародженим на всіх етапах їх розвитку. Модель аналізу інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим розроблена з використанням модифікованого методу кінцевих результатів діяльності закладів і установ медичної допомоги з урахуванням мети та основних завдань медичної допомоги новонародженим щодо досягнення певного рівня ефективності за кожним пріоритетом. Запропоновано підхід, який дозволяє згорнути різноманітні індикатори в інтегральний показник структурної ефективності територіальних систем медичної допомоги новонародженим через визначення внеску кожного самостійного індикатора (окремої складової) пропорційного його вазі, що визначається експертним шляхом за 10-ти бальною шкалою. Вибір використовуваних в побудові моделі інтегральної оцінки ефективності медичної допомоги новонародженим показників здійснено шляхом спланованого сфокусованого групового інтерв'ювання. Для забезпечення доступності і достовірності відібрані ті показники, які передбачені формами загальної та медичної статистики. Модель аналізу інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим передбачає вивчення значення

кожного показника залежно від бальної оцінки його нормативного значення (КДНЗ) та сумарну оцінку моделі в цілому по державі і кожного регіону – коефіцієнта комплексної оцінки (ККО), який вимірюється у діапазоні від 0 до 1, де 0 – найменший, а 1 – найбільший рівень досягнення запланованих (контрольних) результатів. За результатами розрахунку ККО здійснюється висновок про його відповідність градаціям. Градація ККО включає: – низький рівень – від 0 до 0,49 включно; – нижче середнього – від 0,50 до 0,59; – середній рівень – від 0,60 до 0,69 включно; – вище середнього – від 0,70 до 0,79; високий рівень – від 0,80 до 1,0. Такий підхід дозволяє при необхідності змінювати склад окремих показників та їх нормативних значень, при цьому діапазон значень ККО не зміниться.

Застосовано методи системного підходу, бібліографічний, статистичної обробки даних, графічного зображення.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосована методика інтегральної ефективності надання медичної допомоги новонародженим України включає 8 основних показників на всіх її рівнях, що використовуються національною галузевою статистикою – індекс неонатального трансферу (ІНТ), охоплення новонароджених вакцинацією, скринінговими програмами та вакцинацією БЦЖ, ЧПМД за результатами ранньої діагностики, частоту маловагових та народжених хворими новонароджених, виживання новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні, смертність новонароджених.

Аналіз інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим України у 2018 та 2022 роках засвідчив достатній, вище середнього рівень досягнення запланованих (контрольних) результатів – ККО 0,75 у 2018 і 0,76 у 2022 роках. У цілому достатні (вище середнього) показники медичної допомоги новонародженим зумовлені високими рівнями КДНЗ охоплення новонароджених скринінговими програмами – 0,98 у 2018 р. і 0,96 у 2022 р. вакцинацією проти туберкульозу (БЦЖ) – 0,91 і 0,82; виживання новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні – 0,83 і 0,84; смертності новонароджених – 0,71 і 0,86 відповідно. У 2022 р. вдалося досягти достатнього, вище середнього рівня (КДНЗ = 0,76) ІНТ при 0,33 у 2018 р., що вірогідно обумовлено оптимізацією інтеграції медичної допомоги новонародженим у трирівневу систему перинатальної допомоги. При цьому, низький і нижче середнього рівні досягнення запланованих результатів з негативною тенденцією характерні для КДНЗ частоти маловагових (0,55 у 2018 р. і 0,41 у 2022 р.) і хворих (0,9 і 0,52 відповідно) новонароджених, що асоціюється з погіршенням стану здоров'я вагітних та перебігу пологів [6]. Оцінюючи прогрес частоти передачі ВІЛ від матері до дитини (ЧПМД) за результатами ранньої діагностики методом ПЛР (КДНЗ 0,0 і 0,4), слід відмітити, що все ще не вдалося виконати завдання Програми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини [7], (табл. 1).

Таблиця 1

Інтегральна оцінка медичної допомоги новонародженим 2018 р., 2022 р.

Показник	Методика вимірювання	Норматив (контрольний показник)	Оцінка нормативу в балах	КДНЗ		Темп приросту (убутку), %
				2018 р.	2022 р.	
Індекс неонатального трансферу	%	4,0	8	0,33	0,76	130,30
Охоплення новонароджених вакцинацією БЦЖ в пологових стаціонарах	%	90,0	9	0,91	0,82	-9,89
Охоплення новонароджених скринінгом на ФКУ і гіпотиреоз і муковісцидоз	%	98	9	0,98	0,96	-2,04
ЧПМД за результатами ранньої діагностики	%	1,5	8	0	0,4	
Частота маловагових новонароджених	%	4,0	6	0,55	0,48	-12,73
Частота народжених хворих і захворівших новонароджених	‰	150,0	6	0,9	0,52	-42,22
Виживання новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні (≤ 1500g)	%	95,0	8	0,83	0,94	13,25
Смертність новонароджених	‰	1,8	8	0,71	0,86	21,13

Дані геопросторового аналізу ККО інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим у розрізі територій засвідчили незначні коливання – високий і вище середнього рівень у 2018 р. і значний діапазон коливань – від високого до низького рівнів у 2022 р. Зміни ККО ефективності регіональних систем медичної допомоги новонародженим України з 2018 по 2022 рік відбулися у бік зменшення їх на більшості (17) територій. Найвищими темпами зменшився показник ККО у Херсонській, Донецькій, Житомирській областях та м. Києві (темп убутку 53,95, 47,44 %, 35,11 %, та 42,55 відповідно), менші темпи зменшення ККО медичної допомоги новонародженим (темп убутку 8,51-4, %) характерні для Івано-Франківської, Одеської, Чернівецької, Сумської і Київської областей. Лише на 8-ми територіях – Волинська, Закарпатська, Миколаївська, Полтавська, Тернопільська, Харківська, Хмельницька, Чернігівська області – вдалося підвищити досягнуті у 2018 р.

показники ККО медичної допомоги новонародженим (темп приросту 1,41-18,42 %).

Порівняльна характеристика інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим у 2022 році в просторовому аспекті засвідчила високий рівень ККО від 0,94 до 0,82, що свідчить про достатню ефективність медичної допомоги новонародженим, у Волинській, Харківській, Тернопільській, Івано-Франківській, Закарпатській, Хмельницькій, Миколаївській і Львівській областях. У 6-ти регіонах – Вінницька, Київська, Полтавська, Рівненська, Чернівецька і Чернігівська області – виявлено вище середнього рівень ККО (0,72-0,79). Ці регіони потребують посилення окремих компонентів діяльності закладів і установ охорони здоров'я. Аутсайдерами, що потребують прийняття управлінських рішень з питань забезпечення більш ефективної медичної допомоги новонародженим, стали Донецька і Херсонська області з низьким рівнем ККО (0,41 і 0,35) (рис. 1).

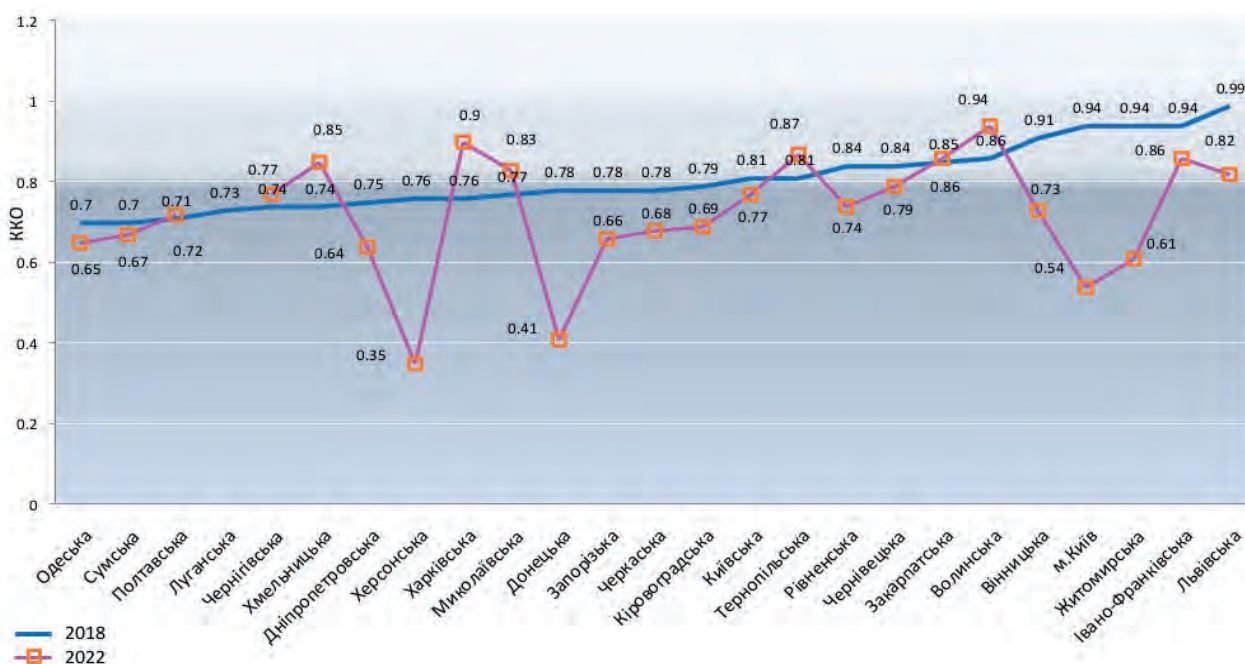


Рисунок 1 – Характеристика регіональних особливостей ККО, 2018, 2022 рр.

Аналіз регіональних особливостей ефективності медичної допомоги новонародженим у 2022 році здійснено як в цілому, так і за основними показниками. При значному прогресі ІНТ, що зумовлено більш повною інтеграцією медичної допомоги новонародженим у трирівневу систему перинатальної допомоги, в цілому в Україні високий рівень КДНЗ цього показника у 2022 р. (> 0,8) досягнуто у 13 регіонах, вище середнього і середній рівень – у 3 регіонах. Низьким, потребуючим удосконалення системи маршрутизації пацієнтів, залишається рівень КДНЗ ІНТ (<0,49) у 8-ми регіонах – Волинській, Дніпропетровській, Запорізькій, Миколаївській, Хмельницькій, Херсонській, Харківській і Полтавській областях.

Вагоме значення для забезпечення ефективного медичного догляду новонароджених і специфічної профілактики туберкульозу має достатнє охоплення новонароджених вакцинацією проти туберкульозу. В Україні охоплення новонароджених вакцинацією проти туберкульозу в умовах родопомічних закладів упродовж останніх 5-ти років мало негативну тенденцію – КДНЗ становив 0,91 у 2018 р. та 0,82 у 2022 р., що було зумовлено не послабленням діяльності неонатологічної служби, а не-

повним і неритмічним забезпеченням імунобіологічними препаратами за рахунок державного бюджету. При цьому, у 2022 р. КДНЗ охоплення новонароджених вакцинацією БЦЖ коливався від високого рівня у переважній більшості регіонів (15), до низького і нижче середнього рівнів у Донецькій, Хмельницькій і Херсонській областях.

Зважаючи на зростання частоти вроджених та спадкових захворювань, наслідком яких є тяжка інтелектуальна та фізична недостатність або смерть у ранньому віці, залишається актуальним питання забезпечення скринінгових методів їх діагностики. Виявлення цих хвороб шляхом розширеного неонатального скринінгу з наступною корекцією може суттєво вплинути на показники дитячої інвалідизації і смертності. Згідно з чинним законодавством в Україні проводиться неонатальний скринінг на 21 захворювання (8), а існуюча система медичної статистики передбачала аналіз охоплення забором матеріалу у новонароджених для проведення скринінгу на фенілкетонурию, гіпотиреоз і муковісцидоз в умовах пологового стаціонару. В цілому КДНЗ охоплення новонароджених скринінговими програмами утримувалося на високих рівнях у майже в усіх регіонах, за виключенням Донецької області.

Таблиця 2

Характеристика КДНЗ основних показників інтегральної оцінки медичної допомоги новонародженим, 2022 р.

Адміністративні території	ІНТ	Охоплення вакцинацією БЦЖ	Охоплення скринінгом	ЧПМД	Частота маловагових новонароджених	Частота хворих новонароджених	Вживання новонароджених	Смертність новонароджених
Україна	0,76	0,82	0,96	0,4	0,48	0,52	0,94	0,86
Вінницька	0,68	0,83	0,95	1	0,68	0,48	0,79	0
Волинська	0,00	0,96	0,99	1	0,78	0,63	1,00	1,0
Дніпропетровська	0,23	0,85	0,97	0	0,35	0,14	1,00	1,0
Донецька	0,76	0,32	0,73	0	0,40	0,27	0,98	0,55
Житомирська	0,81	0,82	0,98	0	0,53	0,44	0,97	1,0
Закарпатська	1,00	0,98	0,99	1	0,08	0,98	0,96	0,74
Запорізька	0,08	0,81	0,93	0	0,15	0,48	0,88	0,80
Ів.-Франківська	1,00	0,76	0,99	1	0,48	0,56	0,91	0,99
Київська	0,85	0,77	0,92	1	0,50	0,16	0,90	0,70
Кіровоградська	1,00	0,84	0,96	1	0,25	1,00	0,85	0
Луганська	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Львівська	0,97	0,87	0,97	1	0,40	0,61	0,88	0,68
Миколаївська	0,44	0,90	0,91	0,6	0,30	0,73	1,00	1,0
Одеська	0,99	0,69	1,00	0	0,48	0,67	0,90	0,68
Полтавська	0,00	1,00	0,98	1	0,23	0,26	1,00	н/д
Рівненська	1,00	0,70	0,99	1	0,75	0,53	0,86	0
Сумська	1,00	0,87	0,97	0	0,75	0,70	1,00	1,0
Тернопільська	1,00	0,76	0,99	1	0,40	0,94	0,94	0,85
Харківська	0,00	0,78	0,88	1	0,40	0,95	1,00	1,0
Херсонська	0,00	0,58	0,88	0	0,20	0,00	0,81	0
Хмельницька	0,00	0,36	0,98	1	0,70	0,70	1,00	1,0
Черкаська	0,63	0,90	0,94	0	0,58	0,96	0,99	1,0
Чернівецька	1,00	0,80	0,82	1	0,43	0,86	0,84	0,46
Чернігівська	1,00	0,94	0,96	1	0,58	0,55	0,89	0
м. Київ	1,00	0,97	0,94	0	0,55	0,00	0,88	0,04

На сьогодні в Україні впровадження заходів програми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини надало змогу досягти значних успіхів – забезпечити зниження ЧПМД (дані оціночного базового дослідження) – з 27,8 % у 2001 р. до 1,6 % у 2022 р. Географічна ситуація ЧПМД у 2022 р. не мала закономірностей і коливалася від повного запобігання виникненню випадків передачі ВІЛ від матері до дитини у 14-ти регіонах до низького рівня КДНЗ цього показника у 9-ти регіонах при середньому показнику по країні 0,4.

Важливим компонентом інтегральної оцінки ефективності медичної допомоги новонародженим, який залежить від великої кількості факторів, є об'єктивним за своєю природою і може визначатися на рівні популяції, є стан фізичного розвитку новонароджених. Саме тому число народжених дітей з низькою масою тіла (менше 2500 г) експерти ВООЗ вважають об'єктивним критерієм стану здоров'я немовлят та соціально-економічного благополуччя населення. За даними аналізу показники частоти маловагових новонароджених в Україні залишаються високими і мають тенденцію до збільшення. При в цілому низькому рівні КДНЗ частоти маловагових новонароджених (0,48), достатнім цей показник (0,7-0,78) виявлено лише у Волинській, Рівненській, Сумській і Хмельницькій областях, а наднизький, <0,4 – у Закарпатській, Запорізькій, Полтавській, Дніпропетровській, Кіровоградській і Миколаївській областях.

Вагомим мірилом як стану здоров'я новонароджених, так і ефективності лікувально-діагностичного процесу, є і частота народжених хворими і захворілих новонароджених. В цілому по Україні наявний нижче середнього рівень КДНЗ частоти народження хворих і захворілих новонароджених (0,52) в основному за рахунок низького і нижче середнього рівнів його у 12 регіонах і лише у Кіровоградській, Тернопільській, Харківській, Черкаській і Чернівецькій областях досягнуто достатній, більше 0,8 рівень КДНЗ цього показника. Об'єктивним критерієм інтеграції неонатологічної допомоги у трирівневу систему перинатальної допомоги, забезпечення високотехнологічної комплексної допомоги новонародженим з дуже малою масою тіла при народженні (500-1499 г) є їх виживання у перші 168 годин після народження. За даними аналізу, у 2022 р. як в цілому по Україні, так і в усіх регіонах, досягнуто достатньо високий рівень КДНЗ цього показника.

Вагомим загальноприйнятим критерієм ефективності медичної допомоги новонародженим, повноти її переорієнтації на доказові медико-організаційні технології, є показник смертності новонароджених. На тлі збільшення частоти маловагових і хворих новонароджених рівень смертності новонароджених має тенденцію до зменшення і у 2022 р. в цілому по Україні КДНЗ цього показника був достатнім і становив 0,86. Високий показник КДНЗ

смертності новонароджених досягнуто за рахунок його високого рівня в 11 регіонах – Волинській, Дніпропетровській, Запорізькій, Івано-Франківській, Миколаївській, Сумській, Тернопільській, Харківській, Хмельницькій, Черкаській областях, при низькому і нижче середнього значенні КДНЗ цього показника у Вінницькій, Кіровоградській, Рівненській, Херсонській, Чернівецькій областях та м. Києві.

Висновки

Інтегральна оцінка ефективності медичної допомоги новонародженим, як мірила життєздатності та якості здоров'я потомства на всіх етапах онтогенезу, дає можливість здійснювати на уніфікованій основі системний аналіз і моніторинг досягнення нормативних значень основних результатів медичної допомоги новонародженим, виявляти проблемні зони і планувати їх усунення на національному, регіональному та місцевому рівнях. Дані проведеного аналізу інтегральної оцінки ефективності медичної допомоги новонародженим України у 2018 р. та 2022 р. засвідчили достатній, вище середнього, рівень досягнення нормативних результатів – відповідно у 2018 р. та 2022 р. ККО=0,75 і 0,76, без чітких геологічних закономірностей у 2018 р. і значними розбіжностями у 2022 р. – від високого рівня ККО (0,82-0,94) у Волинській, Закарпатській, Івано-Франківській, Львівській, Миколаївській, Тернопільській, Харківській і Хмельницькій областях до низького рівня ККО (0,41 та 0,35) у Донецькій та Херсонській областях.

Вивчення основних індикативних показників ефективності медичної допомоги новонародженим засвідчило достатнє досягнення у 2022 р. нормативних значень охоплення новонароджених скринінговими програмами, вакцинацією БЦЖ, частоти виживання і смертності новонароджених, ІНТ (КДНЗ=0,96, 0,82, 0,94, 0,82 і 0,76, відповідно).

Найбільш проблемними індикативними показниками медичної допомоги новонародженим з низьким і нижче середнього рівнем коефіцієнта досягнення результатів є частота передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини, маловагових та хворих новонароджених (КДНЗ =0,4, 0,48, 0,51).

Модель інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим є пілотною та має динамічні властивості, тому надалі по мірі досягнення нормативних значень показників комплексної оцінки передбачається їх перегляд.

Роботу виконано за фінансування НАМН України в межах НДР «Розробити системи аналізу та інтегральної оцінки різних ланок служби охорони здоров'я матері і дитини в сучасних умовах діяльності сфери охорони здоров'я», а також за підтримки здобувачів ДУ «ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України».

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та особистої фінансової зацікавленості в підготовці цієї статті.

Література:

1. World Bank. The human capital index 2020 update: human capital in the time of COVID-19. International Bank for Reconstruction and Development. 2020 Sep. 204 с. doi: 10.1596/978-1-4648-1552-2
2. Конвенція про права дитини. Документ № 995-021. Організація Об'єднаних Націй. 1989; [Ред. Лис 16 2023]. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_021#Text
3. Дудник СВ. Обґрунтування інноваційної системи медико-соціальної допомоги дітям до 5 років в Україні [автореферат]. Харків; 2021. 40 с. doi: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/31589>
4. Цілі сталого розвитку 2016-2030 [Інтернет]. Організація Об'єднаних Націй Доступно: <https://ukraine.un.org/uk/sdgs>
5. Every Woman Every Child. The Global Strategy For Women's, Children's And Adolescents' Health (2016-2030) [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 10]. 106 p. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/child-health/the-global-strategy-for-women-s-children-s-and-adolescents-health-2016-2030.pdf>
6. Марушко РВ, Дудіна ОО, Гойда НГ, Марушко ТВ. Оцінка ефективності перинатальної допомоги в Україні. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 26-36; doi: 10.15574/PP.2023.93.26
7. Кузін І, Марциновська В, Антоненко Ж. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень. Державна установа: «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». 2019.(50); 112 с. Доступно: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV_in_UA_50_2019.pdf
8. Наказ МОЗ України № 2142 від 01.10.2021 «Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні» Зареєстровано в Міністерстві юстиції України за № 1403/37025. Доступно: https://zakononline.com.ua/documents/show/502471___728563
9. Дудіна ОО, Гойда НГ, Моїсенко РО, Габорець ЮЮ. Щорічна доповідь «Про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2013 рік» 2014;46-66.

ANALYSIS OF THE INTEGRAL EFFICIENCY OF MEDICAL AID FOR NEWBORN IN UKRAINE

T. K. Znamenska¹, R. V. Marushko¹, O. O. Dudina¹, O. V. Vorobyova¹, L. O. Polyanska²

**State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of National academy of medical sciences of Ukraine»¹,
Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine²
(Kyiv, Ukraine)**

Summary.

Introduction. Preservation of life and quality of health of newborns is an urgent problem for formation of the future of society and mankind, defense capability, labor reserve and intellectual potential of the country. The fundamental basis for the formation and maintenance of health of newborns is the existence of effective health care systems. Objective information about the effectiveness of medical care of newborns and its dynamics is the basis for evaluation of achievement of planned results and development of necessary medical organizational technologies.

The aim of the study is to analyze and evaluate the integrated effectiveness of medical care for newborns in Ukraine at the national and regional levels.

Material and Methods. In order to carry out the research, statistical reporting materials on the activities of health care institutions providing medical care to mothers and newborns in all periods of their development for 2018, 2022 were used. The analysis of the integral effectiveness of medical care for newborns was carried out using a modified model of the final results of health care institutions. I with the calculations of coefficients of comprehensive assessment (CCA) and coefficients of achievement of normative values (CANV) of individual indicators with their gradation from high (0,8-1) to low (0,1-0,49) levels. The methods of system approach, bibliographic, statistical data processing and graphical representation are applied.

Results. A comprehensive study of the integrated effectiveness of medical care for newborns at the national and regional levels conducted at the population level showed a sufficient, above-average level of achievement of results CCA 0.75 in 2018 and 0.76 in 2022) without clear geological patterns in 2018 and significant differences in 2022. – From a high level of CCA (0.82-0.94) in Volyn, Zakarpattia, Ivano-Frankivsk, Lviv, Mykolaiv, Ternopil, Kharkiv and Khmelnytsky regions to a low level of CCA (0.41 and 0.35) in Donetsk and Kherson regions.

The study of the main indicative indicators of the effectiveness of medical care for newborns in 2022 proved a sufficient achievement. The normative values of coverage of newborns by screening programs, BCG vaccination, survival and mortality rates of newborns, neonatal transfer index (CANV =0.96, 0.82, 0.94, 0.82 and 0.76, respectively). The most problematic indicators of medical care for newborns with low and below-average levels of the coefficient of achievement of results, which are significantly associated with the deterioration of the health of pregnant women and the course of childbirth, are the frequency of low weight, sick newborns (CANV = 0.48, 0.51) and the frequency of transmission of HIV infection from mother to child (CANV = 0.4), which is associated with the full application of an effective 4-component strategy for prevention of HIV transmission from mother to child.

Conclusions. A toolkit for integral assessment of the effectiveness of medical care for newborns as a measure of viability and health quality of the offspring at all stages of ontogenesis has been developed. makes it possible to ensure on a unified basis objective assessment and monitoring of it as a whole, by region and by individual indicators with the subsequent development of measures to influence the identified problems and their implementation in the activities of maternal and child health care. The model of integral effectiveness of medical care of newborns is a pilot project and has dynamic properties, therefore, in the future, when the normative values of indicators of comprehensive assessment are reached, their revision is planned.

Key words: Integral Assessment; Indicative Indicators; Structuring; Medical Care; Efficiency; Survival; Mortality; Newborns.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація неонатологів України» (м. Київ, Україна)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Марушко Ростислав Володимирович – д.мед.н., професор, зав. науково-організаційним відділенням ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)
e-mail: rostyslavmarushko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218878993>
Web of Science Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABF-9060-2022>
Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +(380) 484-18-71.

Дудіна Олена Олександрівна – к.мед.н., ст.н.с., пров.н.с. науково-організаційного відділення Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)
e-mail: e_dudina@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9828-976X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218878675>
Адреса: м. Київ, вул. П.Майбороди, 8; тел. +(380) 483-92-59.

Воробйова Ольга Володимирівна – д.мед.н., професор, провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Полянська Людмила Олександрівна – нач. сектору статистики Центру громадського здоров'я МОЗ України (м. Київ, Україна)
e-mail: l.polansky@phc.org.ua
ORCID: 0000-0003-2651-4256

Contact Information:

Tetiana Znamenska – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Head of the Department of Neonatology SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», President of the Association of Neonatologists of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Rostyslav Marushko – DM, Professor, Head of the Scientific and Organizational Department of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: rostyslavmarushko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218878993>
Web of Science Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABF-9060-2022>
Address: Str. P. Mayboroda, 8, 04050, Kyiv, Ukraine +(380) 484-18-71.

Olena Dudina – PhD, Senior Research, Leading Researcher of the Scientific and Organizational Department of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
Адреса: м. Київ, вул. П.Майбороди, 8; тел. +(380) 483-92-59.
e-mail: e_dudina@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9828-976X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218878675>

Olga Vorobiova – DM, Professor, Leading Researcher of the Department of Neonatology SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Lyudmila Polyanska – Head of the Statistic Sector of the Public Health Center at the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
e-mail: l.polansky@phc.org.ua
ORCID: 0000-0003-2651-4256



Надійшло до редакції 23.12.2023 р.
 Підписано до друку 10. 02.2024 р.

УДК: 614.21:33.021.8(477.63)
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.2

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕОРГАНІЗАЦІЇ ОБЛАСНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ: ЕВОЛЮЦІЯ ЧИ РЕВОЛЮЦІЯ

О. О. Власов

КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради»
(м. Дніпро, Україна)

Резюме

Одним з провідних трендів в охороні здоров'я останніх років є створення спроможної медичної мережі та реорганізація переважної кількості лікарень шляхом об'єднання у великі багатопрофільні заклади. За останній час утворились нові, дуже потужні багатопрофільні лікарні в різних регіонах України. Ця модель вже зарекомендувала себе з різних позитивних сторін.

Мета. Здійснення аналізу, оцінки, обговорення досвіду і нюансів формування нової спроможної мережі та створення великих конкурентоздатних багатопрофільних клінічних центрів з початком другого етапу медичної реформи.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз досвіду об'єднання Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні та Дніпропетровського обласного перинатального центру.

Результати. У статті наведено основні кроки реорганізації двох крупних різнопланових медичних центрів і створення нового закладу – «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР», який за своїм розміром та набором медичних послуг став другою дитячою лікарнею в Україні.

Висновки. Формування та розбудова великих конкурентоздатних багатопрофільних клінічних центрів з початком другого етапу медичної реформи у вигляді створення багатопрофільної лікарні є максимально доцільним, що підтверджують економічні показники роботи закладу в процесі реорганізації та після її закінчення.

Ключові слова: медична реформа; реорганізація лікарень; багатопрофільні клінічні центри.

Вступ

Збереження, охорона та зміцнення здоров'я громадян є одним із ключових пріоритетів держави, який має реалізувати система охорони здоров'я. Повномасштабне російське вторгнення в Україну спричинило критичне навантаження на національну систему охорони здоров'я, що пов'язано не лише зі значними руйнуваннями об'єктів медичних закладів, але й з підвищенням попиту громадян на різні види медичної допомоги та послуг, які не були пріоритетними до війни, тому реорганізація лікарень є пріоритетною на зараз, незважаючи на виклики, пов'язані з війною. Особливу увагу приділено формуванню лікарняної мережі європейського зразку [9].

На початку липня 2022 року Верховна рада ухвалила закон № 2347, яким було запущено наступний етап медичної реформи – формування спроможної мережі лікарень [2]. На 24 липня 2023 року було погоджено спроможну мережу у 19 областях. Загалом, до мережі увійшли 542 медичних заклади спеціалізованої медичної допомоги (без урахування Волинської області та міста Києва), 118 надкластерних лікарень, 149 кластерних лікарень, 275 загальних лікарень. У реформі на даний момент задіяні ті області, де не ведуться активні бойові дії. Наразі спроможна мережа не впроваджується у Запорізькій, Донецькій, Луганській, Херсонській, Миколаївській областях та на території АР Крим.

Мета. Здійснення аналізу, оцінки, обговорення досвіду і нюансів формування нової спроможної мережі та створення великих конкурентоздатних багатопрофільних клінічних центрів з початком другого етапу медичної реформи.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз досвіду об'єднання Дніпропетровської обласної

дитячої клінічної лікарні та Дніпропетровського обласного перинатального центру.

Результати та їх обговорення

З початком другого етапу медичної реформи та від часу прийняття Закону про місцеве самоврядування в Україні немає жодних правових перешкод для змін на рівні управління лікарнею. Суттєво збільшено рівень автономії державних і комунальних лікарень завдяки їх реорганізації у державні/комунальні підприємства (тобто, навіть без зміни форми власності), на основі законодавства про охорону здоров'я – статті 81, 83, 84, 85, 86, 87, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173 Цивільного кодексу України; статті 46, 52, 54, 62-72, 76, 77, 78 Господарського кодексу України та відповідні статті Закону «Про місцеве самоврядування в Україні» (ст. 26, 43) та Закону «Про місцеві державні адміністрації» (ст. 18, 19) [1,3,5,8].

У розрізі державної політики та фундаментальних змін, що мали прийти, стратегічне рішення власника (громади) об'єднання двох закладів було єдиним виваженим рішенням. Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня та Дніпропетровський обласний перинатальний центр – заклади доволі успішні та ніяк не перебували на межі свого існування з фінансових чи будь-яких інших проблем, – це були заклади з великою історією, значними професійними здобутками і сформованими колективами. Тим складніше та цікавіше було завдання для управлінської команди, що мала це об'єднання провести, і дозволило залучити досить незвичних, як для закладу охорони здоров'я, спеціалістів – аналітиків даних, маркетингових, піарників, дизайнерів і корпоративних консультантів. На момент закінчення процесу об'єднання сформувався заклад, який в подальшому отримав назву «Регіональний ме-

дичний центр родинного здоров'я», що за своїм розміром та набором медичних послуг став другою дитячою лікарнею в Україні [7].

Власно медична потреба в побудові повного циклу перинатальної медичної допомоги сьогодні не викликає жодного сумніву. Сучасний багатопрофільний медичний заклад має надати високотехнологічну допомогу в тих випадках, де це потрібно. Не повинно бути технологічного розриву між закладами, надлишкового транспортування та інших факторів ризику для пацієнта. Будувався повний цикл допомоги з моменту планування вагітності, її супроводу і пологів до складної неонатальної допомоги, довготривалого виходжування, хірургії вад розвитку, офтальмохірургії, нейрохірургії тощо. Передбачалася організація обов'язкового подальшого катамнестичного спостереження та реабілітації для тих груп пацієнтів, які цього потребують, відповідно до сучасних світових стандартів.

Ще з початку 2021-го року було розпочато консультації з власником та представниками міжнародних агенцій, зокрема з паном Владиславом Одрінським, що працював над аналітикою спроможної мережі для Делойт, з фондом «Відродження», харківською групою підтримки медичної реформи та низкою інших спеціалістів на предмет майбутнього об'єднання. Адже за нових умов реформування системи та автономізація закладу вимагають не тільки професійних амбіцій, а й готовності команди управління, наявності стратегії, фінансових розрахунків, візії – у найширшому розумінні цього слова. Розуміння того, що державна медицина переходить до нового етапу конкурентної боротьби, особливо у великих містах із мільйонним населенням, комплексне бачення багаторівневої мережі, кластерність, шлях до великих надкластерних регіонарних центрів – все це сформувалось вже під час підготовки та роботи над реорганізацією закладів.

Однією з найважливіших труднощів слід відзначити відповідне формування думки колективу обох закладів. Основні питання – «кого до кого приєднують», «хто тепер головний», «хто, ким буде та як тепер буде у новому складі та на нових позиціях». У медичній спільноті це дуже важливі та дуже болючі питання. Управлінська автономія та організаційні зміни, що відповідно плануються, мають для медичного персоналу надважливе значення.

Друга надважлива річ – це суспільна думка, адже реформування сакрального для населення – родопомічних закладів та закладів охорони здоров'я для дітей – це як робота сапера – кожен рух має бути максимально ефективним) [4,6], і навіть при цьому завжди будуть «протилежні бачення ситуації». Головна настанова від власника до управлінської команди – провести це об'єднання максимально злагоджено та відкрито, щоб люди зрозуміли та підтримали запропоновану ініціативу.

Третій проблемний фактор – невдалий період року для проведення реорганізації, оскільки час припав на закінчення фінансового року. Вікно виплат від Національної служби здоров'я України з кінця грудня по лютий наступного року, перезаключення договорів на новий ЄДРПОУ та величезна кількість відповідних нюансів та ризиків на цьому шляху. Окремою про-

блемою є формалізована звітність в ЕСОЗ та технічні шляхи для її реалізації. Провести об'єднання двох різних програм в кінці року перед контрахтуванням було досить складно, але це було зроблено вчасно, без втрати випадків.

Побудова плану загалом зайняла півріччя. Першим і головним була візія – бачення того, як планується представити людям цей процес. Особлива увага приділялась ролі лідерів у тих чи інших напрямках роботи. Від самого початку було зафіксовано надважливу для співробітників обох закладів річ – «нікого ні до кого не приєднуємо, не об'єднуємо, не реорганізуємо». Створюється нова сучасна лікарня, яка буде однією з найкращих та найбільших лікарень країни і це безумовно є крок вперед.

Наступним другим важливим кроком був запланований, а у зазначений час, стрімко проведеним ретельний аудит обох медичних закладів. Ключовим моментом у цьому пункті є відкритість. Результати було оголошено співробітникам всіх рівнів обох закладів, тому всі мали повне уявлення про те, хто, що і як не тільки в їхньому підрозділі, а й у закладі в цілому. Суто технічно це були дуже складні процеси. На момент початку юридичного об'єднання економісти та аналітики провели величезну роботу для створення відповідного уявлення не тільки щодо контрактів, стану рахунків та структуру преміювання і заробітних плат, а й детальні профілі про економічну ефективність підрозділів та навіть працівників. Були побудовані прогностичні плани фінансування залежно від ефективності роботи, звітності щодо оптимізації структури чи недоцільності цієї оптимізації. Метою було не тільки зрозуміти основні аспекти аналізу на рівні управлінської команди, а також пояснити людям як заробляв раніше заклад, як він буде заробляти зараз і те, яку роль саме вони в цьому відіграють. Аудит та необхідність пошуку рішень мали феноменальний ефект. Це значно змінило суспільну думку щодо рішень кадрових питань.

Далі було започатковано «стратегічну сесію» – процес залучення працівників до пошуку рішень на тому чи іншому етапі – для того, щоб наблизити їх до існуючих проблем, включити у відповідні процеси скорочення дублюючих функцій персоналу, перерозподілу відповідальностей.

Далі нам потрібно було запропонувати певні рішення для логічних проблем будь-якої реорганізації. Дієвим інструментом планування стратегії нового закладу стала участь у розробці гранту на зовнішній консалтинг, із залученням кваліфікованих незалежних фасилітаторів, щоб створити демократичну атмосферу та рівність щодо прийняття рішень. До робочої групи увійшли керівники різних рівнів, молоді спеціалісти, неформальні лідери колективу. Існувала й певна квота – 50 на 50 по закладах. Було обговорено труднощі, оцінки результатів аудитів, звіти НСЗУ; проведено пошук шляхів «дофінансування» збиткових підрозділів.

Як і скрізь, кадрові рішення є наріжним каменем будь-якої реорганізації. Процес був контрольований, але складний. Основою цього завдання з досить сильною позицією – прозорість, рівність, справедливість – було прийнято новий прозорий, збалансований і побу-

дований на даних колективний договір, який доповнено також прозорою преміальною системою із делегуванням прийняття рішень керівникам підрозділів. Слід відзначити, що у 2022 році за даними МОЗ у лікарні була найвища середня заробітня плата серед усіх дитячих лікарень України.

Особлива увага у закладі приділяється освіті співробітників, питанням міжнародної співпраці. Реалізується значна кількість проектів для розвитку професійних навичок персоналу, які є прозорими і до яких є рівний доступ для всіх. Окремо діє програма розвитку молодих спеціалістів, підтримки лікарів-інтернів.

Найвідповідальнішим у процесі реорганізації закладу було фінансове моделювання. Були змодельовані різні варіанти розвитку подій – час об'єднання, операційні втрати, технічні форс-мажори. Багато нюансів було пов'язано з відмінностями у виплатах, адже перинатальні центри переважно фінансуються за пріоритетними пакетами, у той час як ядро фінансування багатопрофільних лікарень у глобальних бюджетах базових пакетів. Це створює відношення «швидких» та «довгих» грошей. Звичайно, що фінансування за пріоритетними пакетами набагато легше втратити у разі виникнення технічних проблем. Це відповідно включало певні ризики, але тим не менш показники 2021-й року були позитивними і рік завершився виплатою премій всім співробітникам вже нової лікарні.

Операційний менеджмент – друга відповідальна ланка у створенні нової сучасної лікарні. Була прове-

дена титанічна робота по налагодженню усіх операційних процесів, впровадженню інформаційних систем, інтеграції нових підрозділів в існуючу інфраструктуру. Зараз у лікарні проведена повна цифровізація усіх госпітальних процесів, зокрема створена єдина електронна черга, лабораторна інформаційна система, контакт центр та інші допоміжні сервіси.

Окрема сторінка плану роботи закладу – це зовнішні комунікації та представлення усього реорганізаційного процесу. Від самого початку було зайнято активну позицію у цьому напрямку та проводився контроль висвітлення процесу в громаді за допомогою стратегії публічної присутності, яку здійснював прес-секретар. На цьому новому полі з'ясувалось, що є величезний попит з боку засобів масової інформації на поточні новини з галузі охорони здоров'я, з проясненням для населення основних засад реформи, програми медичних гарантій та розвитку закладів охорони здоров'я, що дозволило сформувати певне бачення змін у закладі та своєчасно транслювати їх у публічний простір. Це дозволило нам певною мірою контролювати суспільну думку та попереджувати ймовірний негатив.

Окремої уваги заслуговує управління змінами, адже робота з людьми – це завжди комунікація, взаєморозуміння та мотивація до дій. На фото представлена велика команда, яка формувала загальне бачення, підтримувала керівника та створювала фундамент, на якому спільно обережно будувалося дещо нове – відмінне від звичного, але дуже важливе.



Рисунок 1. Фото команди лідерів нової лікарні.

У будь-якому колективі завжди є різні групи людей – реформатори і консерватори, відкриті до змін, лідери думок, впевнена опозиція, байдужі, тому підхід до комунікацій був дуже ретельний та включав створення відповідних ініціативних груп.

Отримавши підтримку колективу, забезпечивши правильну суспільну думку і прорахувавши всі фінансові та операційні ризики було започатковано реалізацією загальної візії. Об'єднання було лише половиною справи, перед нами стояла амбітна ціль – створити новий медичний заклад національного масштабу. Тому

було проведено масштабний ребрендинг закладу та повне переосмислення самої концепції. Нова назва, новий брендбук (кольори, логотипи, графічний дизайн, навігація, дизайн інтер'єру). Було залучено два гранти та благодійну допомогу під фінансування декількох команд спеціалістів, маркетингову агенцію, декілька команд дизайнерів. Так народилась ідея лікарні для всієї родини – загального поняття, яке об'єднало два великих заклади. Народився дуже яскравий та самобутній візуал, наше родинне гніздо та ідеологія нерозривного зв'язку, що реалізується в медичній допомозі (рис. 2).

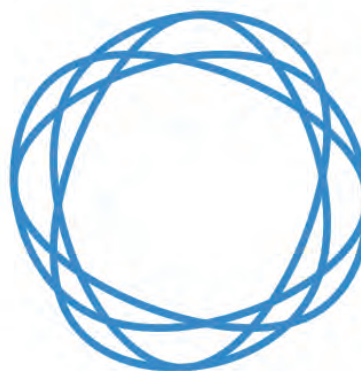


Рисунок 2. Логотип закладу.

Для підтвердження доцільності такої роботи на рис. 3 наведено дані з дашбордів Національної служби здо-

ров'я, які демонструють економічні показники роботи закладу в процесі реорганізації та після її закінчення.

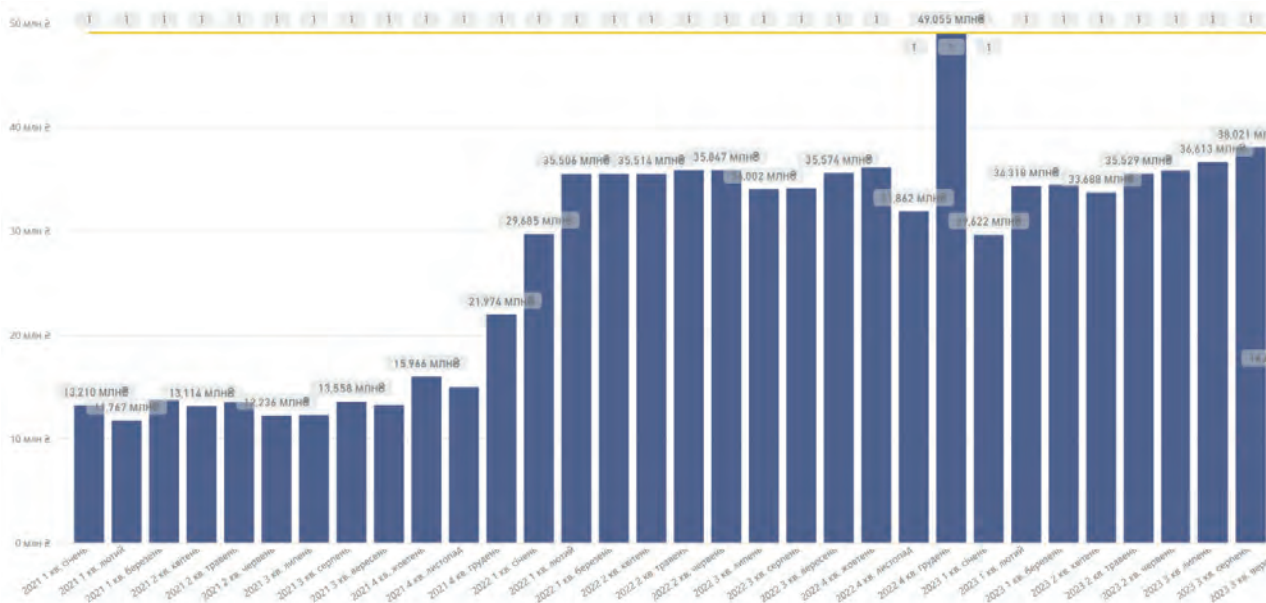


Рисунок 3. Дані з дашбордів Національної служби здоров'я по «РМЦРЗ».

Тепер «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» – заклад іншого масштабу – одна з найбільших дитячих лікарень України, безумовний лідер регіону, місце для реалізації найамбітніших планів та сподівань. Амбітна ціль – не просто провести реорганізацію, а побудувати медичний заклад, який би міг надавати медичну послугу на рівні і в обсязі світових стандартів досягнута.

Висновок. Формування та розбудова великих конкурентоздатних багатопрофільних клінічних центрів з початком другого етапу медичної реформи у вигляді створення багатопрофільної лікарні є максимально доцільним, що підтверджують економічні показники роботи закладу в процесі реорганізації та після її закінчення.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Література:

1. Господарський кодекс України <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/436-15#Text> [цитовано 2023 грудень 12]
2. Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення надання медичної допомоги» <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2347-20#Text>[цитовано 2023 грудень 12]
3. Закон України про державні місцеві адміністрації. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/586-14#Text> [цитовано 2023 грудень 12]
4. Знаменська Т, Марушко Р, Дудіна О, Воробійова О, Руденко Н, Знаменська М, Власов О. Регіональні особливості стану здоров'я новонароджених в Україні(за даними державної і галузевої статистики, перинатального аудиту «MATRIX – BABIES»). Neonatol. hir. perinat. med. [інтернет]. 08, Серпень 2022 [цит. за 20, Грудень 2023];12(2(44):4-12. доступний у: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/262171>
5. Конституція України <https://www.president.gov.ua/documents/constitution>. [цитовано 2023 грудень 12]
6. Наказ МОЗ України від 13.04.2006 N 224 «Про доповнення до наказу МОЗ України від 29.12.2003 N 620 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні» https://zakononline.com.ua/documents/show/84818___534790

7. Рішення Обласної ради № 94-7/VII від 06.08.2021 про Питання діяльності окремих обласних комунальних підприємств та закладів, що належать до спільної власності територіальних громад сіл, селищ, міст Дніпропетровської області. <https://oblrada.dp.gov.ua/rishennia> [цитовано 2023 грудень 12]

8. Цивільний кодекс України <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15#Text>. [цитовано 2023 грудень 12]

9. The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016-2030) Early childhood development Report by the Director-General <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/global-strategy-data>

CURRENT ISSUES OF REORGANIZATION OF REGIONAL MEDICAL INSTITUTIONS. EVOLUTION OR REVOLUTION

Oleksii Vlasov

CE «Regional Medical Centre of Family Health»
of Dnipropetrovsk Regional Council (Dnipro, Ukraine)

Summary.

One of the leading trends in healthcare is the reorganization of the majority of hospitals by merging them into large multidisciplinary hospitals. Recently, new powerful multidisciplinary hospitals have been established in various regions of Ukraine. This model has already proven itself from various positive sides.

Aim. Analysis, evaluation, discussion of experiences and nuances of formation of a new capable network and creation of large competitive multidisciplinary clinical centers with the beginning of the second stage of medical reform.

Research materials and methods. A retrospective analysis of the experience of merging the Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital and the Dnipropetrovsk Regional Perinatal Center was conducted.

Research results. The article describes the main steps of the reorganization of two large multi-faceted medical centers and the creation of a new institution – «Regional Medical Center of Family Health» DOR», which in terms of size and range of medical services became the second children's hospital in Ukraine.

Conclusions. The creation and development of large competitive multidisciplinary clinical centers with the beginning of the second stage of medical reform in the form of the creation of a multidisciplinary hospital is the most expedient, which is confirmed by the economic performance of the institution during the reorganization process and after its completion.

Key words: Medical Reform; Reorganization of Hospitals; Multidisciplinary Clinical Centers.

Контактна інформація:

Власов Олексій Олександрович – доктор медичних наук, професор, генеральний директор Комунального підприємства «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради» (м. Дніпро, Україна)
e-mail: Vlasovalexey75@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>

Contact Information:

Oleksii Vlasov – Professor, Doctor of Science, Head Chief «Regional Medical Centre of Family Health» of Dnipropetrovsk Regional Council (Dnipro, Ukraine)
e-mail: Vlasovalexey75@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>



Надійшло до редакції 22.12.2023 р.
Підписано до друку 10. 02.2024 р.

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

UDC: 618.5:616.831-001.8-02-092-08-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.3

O. S. Godovanets

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

SOME FEATURES OF CELLULAR ENERGY
SUPPLY OF THE BODY IN PREMATURE
INFANTS WITH SEVERE FORMS
OF PERINATAL PATHOLOGY

Summary

The nature of postnatal adaptation of newborns, their further growth, development, health status and quality of life largely depend on the well-being of intrauterine development and maturity at birth. Premature birth under hypoxia causes significant metabolic disorders in the body, is accompanied by a high risk of severe organ dysfunction, which requires in-depth research to clarify the features of intracellular metabolism in order to further improve methods of diagnosis and treatment of newborns with various forms of perinatal pathology.

Aim of the research. To study the trends of changes in energy metabolism in premature infants with severe forms of perinatal pathology to investigate the possibility of using them as additional criteria of hypoxic damage to the body in conditions of morphological and functional immaturity.

Materials and methods. Clinical and laboratory examinations were performed on 68 newborns with severe forms of perinatal pathology at the gestational age of 32 to 34 weeks; the comparison group consisted of 27 conditionally healthy newborns at the gestational age of 34 to 37 weeks. Inclusion criteria for the main study group: gestational age at birth from 32 to 34 weeks, clinical signs of severe perinatal pathology. Exclusion criteria: gestational age at birth < 32 and ≥ 37 weeks, diagnosed congenital malformations and septic conditions. The list of diseases was determined according to the International Classification of Diseases, X Revision. The following blood serum laboratory parameters were studied: lactate level, glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH) (EC 1.1.99.5), succinate dehydrogenase (SDH), NADH dehydrogenase (NADH) (EC 1.6.5.3); the electron transport chain coefficient (ETC) was calculated. Laboratory studies were performed using micromethods.

The study was conducted in accordance with the provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964-2008), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 dated July 12, 2012). Protocol of scientific research of the Biomedical Ethics Committee of BSMU dated September 12, 2015. Informed written consent was obtained from the parents of the patients before the study with an explanation of the purpose, objectives and methods of laboratory testing.

Statistical processing of the results was performed using STATISTICA software (StatSoft Inc., USA, version 10). Comparison of quantitative indicators with normal distribution was performed using Student's *t*-test, and the probability of differences was considered statistically significant at $p < 0.05$.

The complex of studies was conducted within the framework of the planned research topics of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: «Improvement of the areas of prognosis, diagnostics and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of the schemes of catamenial observation and rehabilitation» (State registration No. 0115U002768, term of execution 01.2015-12.2019) and «Chronobiological and adaptive aspects and features of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups» (State registration No. 0122U002245, term of execution 01.2020-12.2024).

Results. In newborns of the main group, in comparison with the control group, a significant decrease in GPDH and SDH was found, which indicates a significant impairment of the activity of enzymes of the respiratory chain and explains the lack of oxygen absorption in the body at the cellular and tissue level, causing the severity of the condition of newborns. Determination of the level of GPDH and SDH in the dynamics of observation in children showed some improvement in these indicators. In the severe condition of newborns, a significant increase in the NADPH index was found, with a further probable increase in its level in the dynamics of observation. Calculations of ETC coefficient in cord blood showed a significant decrease of this indicator in comparison with the control group. The identified disorders of intracellular energy metabolism under hypoxia indicate the expediency of conducting comprehensive scientific research to study the possibilities of appropriate pharmacological correction to improve the effectiveness of treatment of severe forms of perinatal pathology in premature infants.

Conclusions: 1. The results of the study revealed a significant decrease in GPDH and SDH at elevated levels of NADPH and ETC coefficient, which confirms the presence of significant disturbances in intracellular energy metabolism and mitochondrial oxidation processes. 2. Timely detection of metabolic disorders with the determination of mitochondrial oxidation, in particular energy metabolism, is an important area for improving diagnostic measures in severe forms of perinatal pathology in preterm infants with hypoxic damage to the body in the pathogenesis.

Key words: Neonates; Preterm Infants; Hypoxia; Mitochondrial Insufficiency; Energy Metabolism.

Introduction

According to the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, since 2013 fertility rates in Ukraine have been on a downward trend, with the largest decrease observed since 2022. In 2021, 273,772 children were born, in 2022-206,032, and in 2023-187,387, which is almost 32.0 % less than in 2021.

It should also be noted that there is a tendency for a significant incidence of preterm births with the birth of children of gestational age from 22 to 37 weeks. In general, the number of preterm births in the world is about 10 %, which is considered one of the major causes of neonatal morbidity and mortality [1]. In the post-war period, fertility rates are not expected to increase, mainly due to the objective deterioration of economic conditions and social instability in the country, so it is very important to preserve the life and health of each child.

The nature of postnatal adaptation of newborns, their further growth, development, health and quality of life largely depend on the well-being of intrauterine development and maturity at birth. Premature birth under hypoxia causes significant metabolic disorders in the body, is accompanied by a high risk of severe organ dysfunction, which requires in-depth research to clarify the features of intracellular metabolism in order to further improve methods of diagnosis and treatment of newborns with various forms of perinatal pathology.

The adverse effects of hypoxia are considered to be a universal factor of damage to the body of children when adverse factors are realized during the prenatal, intrauterine and postnatal period. The consequence of hypoxia is the formation of hypoxic-ischemic injury (HII) of the body with the development of neonatal encephalopathy (NE). According to the literature, the incidence of NE reaches 10-20 per 1000 live births in low- and middle-income countries. Despite the results of the implementation of modern recommendations based on the results of scientific research in recent years, severe NE remains one of the leading causes of mortality in the early neonatal period, as well as severe neuropsychiatric consequences with the formation of childhood disability in later years of life [1,2]. This is especially true for the category of preterm infants, due to the peculiarities of the body's adaptation in conditions of morphological and functional immaturity and the negative impact of perinatal risk factors.

The molecular and clinical mechanisms of the formation of HII in newborns have been actively discussed in recent years [3, 4]. Against the background of circulatory insufficiency, various kinds of dysmetabolic changes occur in the child's body, in particular, intracellular energy metabolism disorders, which causes mitochondrial dysfunction. Uncontrolled activation of free radical oxidation (FRO) with insufficient antioxidant defense mechanisms (ADM) causes the development of glutaminergic excitotoxicity, apoptosis and cell necrosis [2, 5].

In order to substantiate recommendations for improving the effectiveness of therapeutic measures in severe forms of perinatal pathology in premature infants, it is advisable to conduct comprehensive studies that include the study of the peculiarities of intracellular energy metabolism in the body under conditions of hypoxia. The results obtained will allow us to improve the approaches to laboratory

diagnostics in the early neonatal period, which will help reduce perinatal, neonatal and infant mortality, prevent the development of functional and chronic diseases, and preserve the quality of life of patients.

Aim of the research. To study the trends of changes in energy metabolism in premature infants with severe forms of perinatal pathology, to examine the possibility of using them as additional criteria of hypoxic damage to the body in conditions of morphological and functional immaturity.

Materials and methods

A clinical and laboratory study was performed on 68 newborns with a gestational age of 32 to 34 weeks who showed clinical signs of severe disease in the early neonatal period. The comparison group consisted of 27 conditionally healthy infants with a gestational age of 34 to 37 weeks.

Inclusion criteria for the main study group: gestational age at birth from 32 to 34 weeks, clinical signs of severe perinatal pathology. Exclusion criteria: gestational age at birth < 32 and ≥ 37 weeks, diagnosed congenital malformations and septic conditions. The list of diseases was determined according to the International Classification of Diseases, X Revision.

The state of intracellular energy metabolism was assessed by laboratory determination of the following parameters in blood lymphocytes: glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH) (EC 1.1.99.5), succinate dehydrogenase (SDH) (EC 1.3.99.1) and NADH dehydrogenase (NADH) (EC 1.6.5.3); lactate was determined in blood serum. Using the values of SDH, GPDH and NADPH, the electron transport chain coefficient (ETC) was calculated = SDH-GPDH+NADPH. Laboratory studies were performed using micromethods. Umbilical cord blood was collected in an amount of 1.0 ml, to which was added 0.1 ml (500 U) of heparin diluted with 0.4 ml of 0.9 % NaCl in a ratio of 1:4. Plasma was separated by centrifugation of heparinized blood at 3 thousand rpm and frozen in tubes at -120C.

The study was conducted in accordance with the provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964-2008), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 dated July 12, 2012). Protocol of scientific research of the Biomedical Ethics Committee of BSMU dated September 12, 2015. Informed written consent was obtained from the parents of the patients before the study with an explanation of the purpose, objectives and methods of laboratory testing.

Statistical processing of the results was performed using STATISTICA software (StatSoft Inc., USA, version 10). Comparison of quantitative indicators with normal distribution was performed using Student's t-test, and the probability of differences was considered statistically significant at p<0.05.

The complex of studies was conducted within the framework of the planned research topics of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: «Improvement of the areas of prognosis, diagnostics and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of the schemes of catamenial observation and rehabilitation»

(State registration No. 0115U002768, term of execution 01.2015-12.2019) and «Chronobiological and adaptive aspects and features of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups» (State registration No. 0122U002245, term of execution 01.2020-12.2024).

Study results and discussion

Current data from the scientific literature indicate significant health problems and a decrease in the quality of life in children who have suffered severe forms of hypoxic damage due to exposure to negative factors during the antenatal, perinatal and postnatal period. This is especially true for the category of premature infants who, in a significant percentage of cases, have a history of clinical manifestations of prolonged somatic dysfunction after birth and, accordingly, a high risk of functional and organic pathology with deviations in physical and neuropsychological development.

The transition from intrauterine to extrauterine life after umbilical cord clamping in a newborn is characterized by complex physiological changes in the body, accompanied by the activation of stress-limiting systems to ensure the establishment of independent breathing and the restructuring of blood circulation [6, 7]. Usually within a few minutes after birth, the partial pressure of oxygen (PaO_2) in children increases from 3.3 kPa (25-35 mm Hg) to 10.5 kPa (80-90 mm Hg), especially in 5 minutes in full-term infants and in 7-8 minutes in preterm infants. Oxygen deficiency in the body in the postnatal period is an important factor in intracellular metabolic disorders, causing tissue, organ and systemic dysfunction. The negative effect of hypoxia on the body is considered a general energy distress – a syndrome that requires in-depth scientific research to clarify the depth of disorders, taking into account the severity of the newborn condition [8, 9].

In modern scientific literature there are enough data on damage to the nervous system, disorders of physical, neuropsychological development and the incidence of somatic pathology in children due to hypoxia in the implementation of adverse factors in the prenatal, perinatal and postnatal period [10]. There is a high probability of a decrease in the quality of life of patients due to the development of residual neurogenic, mental and musculoskeletal dysfunction, despite intensive care in the acute period of early neonatal diseases – the period that is considered the most critical for the formation of the main adaptive mechanisms of the postnatal body.

In the course of the research we analyzed the clinical and paraclinical features of adaptation of 68 premature infants with gestational age of 32 to 34 weeks who had clinical manifestations of severe perinatal pathology, in particular, we studied the trends of changes in some indicators of intracellular energy metabolism, compared with the results of examination of 27 conditionally healthy newborns with gestational age of 34 to 37 weeks.

Anthropometric parameters of children in the main group at birth: body weight 1547.83 ± 141.48 g, body length 35.96 ± 1.24 cm, head circumference 30.43 ± 1.92 cm, trunk circumference 27.90 ± 2.07 cm. Anthropometric parameters of newborns in the comparison group were as follows: body weight 2243.0 ± 39.55 cm, length 43.9 ± 0.07 cm, head circumference 30.6 ± 0.25 cm, and trunk circumference 29.9 ± 0.22 cm.

The severity of illness in the newborns of the main study group was due to respiratory distress syndrome (RDS) and central nervous system (CNS)/HII in all 68 cases (100.0 %); 17 children (25.0 %) were diagnosed with acute asphyxia; 18 children (26.47 %) had confirmed antenatal fetal damage. Clinically, 28 cases (41.18 %) of the main group of children had excitement syndrome, 40 cases (58.82 %) had depression syndrome; 3 children (4.41 %) were diagnosed with hydrocephalus syndrome. Some newborns had signs of hemorrhagic CNS lesions, in particular, 35 children (51.47 %) had subependymal hemorrhage of first and second degree according to neurosonography, and 12 children (17.67 %) had intraventricular hemorrhage. In addition, the severity of the condition of children in this group was due to the syndrome of vegetative-visceral dysfunction, which was accompanied by significant dysmetabolic changes against the background of morphological and functional immaturity of the body. 23 newborns (33.82 %) were diagnosed with multiple organ failure syndrome, and 12 children (17.65 %) had cerebral edema. Of the total number of newborns in this group, 37 children (54.41 %) required prolonged artificial lung ventilation due to severe respiratory failure. In 36 children (52.94 %) there was a risk of intrauterine infection, taking into account the mother's history of pregnancy and childbirth.

The newborns in the comparison group had a satisfactory course of early neonatal adaptation, despite the presence of a number of prenatal risk factors. The children were in the same room as their mothers and were exclusively breastfed.

In the course of the research we studied the indicators of energy metabolism in newborns with severe forms of perinatal pathology in comparison with the indicators in the group of children who had a satisfactory course of early neonatal adaptation. The evaluation of indicators was also carried out in the dynamics of observation of newborns during the first two weeks of life. The results are shown in the Table.

The results of the study showed a slightly higher level of lactate in umbilical cord blood in children of the main group compared to the control group, but no significant difference was noted. Lactate levels in the dynamics of newborn observation showed a significant decrease in lactate levels, which was accompanied by clinical signs of stabilization of the newborn condition. The importance of determining this indicator in the blood serum of children at birth has been confirmed by a number of studies and practical experience. According to SHAH, Prakesh S., et al. 2022 [11], umbilical cord artery pH ≤ 7.1 mmol/L, which correlates with lactate levels, and excess buffer bases (BE) ≤ -12 mmol/L are associated with more than 2.5 times the probability of neonatal death, and lactate levels in umbilical cord arterial or venous blood < 3 mmol/L are associated with less than 2.5 times the probability of death. A cord arterial lactate level < 3 mmol/L is also associated with a low likelihood of severe neurologic pathology in preterm infants. According to the American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Academy of Pediatrics, an umbilical cord blood pH < 7.0 and/or an actual buffer base excess (BE) < -12 mmol/L are generally accepted thresholds for determining pathologic acidosis and are considered predictors of increased risk of seizure syndrome, HII, and cerebral palsy in infancy [12].

Table

Indicators of energy metabolism in the preterm infants of the comparison groups

Indicators	Control Group		Main Group	
	M±m	1 st day	12-14 th day	
		M±m	M±m	
Lactate (mmol/L)	7,22±0,45	7,31±0,75	5,46±0,46 [#]	
GPDH (μm ²)	4,58±0,31	1,69±0,16 [*]	3,62±0,28 [#]	
SDH (μm ²)	11,10±0,02	6,59±0,63 [*]	8,42±0,80 [#]	
NADPH (μm ²)	5,78±0,55	9,36±0,85 [*]	15,92±1,31 [#]	
Coefficient ETC (U)	22,70±1,77	11,79±1,02 [*]	22,13±1,88 [#]	

Note: * – significant difference in indicators in comparison with the control group, $p < 0.05$;

– significant difference in indicators in children of the main group in the dynamics of observation, $p < 0.05$.

The results of the study showed that in the newborns of the main group, in comparison with the control group, there was a significant decrease in the level of GPDH – 1.69 ± 0.16 and $4.58 \pm 0.31 \mu\text{m}^2$ ($p < 0.05$) and the index of SDH – 6.59 ± 0.63 and $11.10 \pm 0.02 \mu\text{m}^2$ ($p < 0.05$). The obtained data indicate significant disturbances in the activity of enzymes of the mitochondrial respiratory chain, resulting in insufficient oxygen uptake at the cellular level, which aggravates the severity of the condition of premature infants. Taking into account the importance of this link in the pathological process in the absence of pharmacological correction aimed at normalization of intracellular metabolism, the lack of effectiveness of traditional methods of treatment can be explained to some extent. Determination of the level of GPDH and SDH in the dynamics of observation in children showed some improvement in the indicators – respectively, $3.62 \pm 0.28 \mu\text{m}^2$ and $8.42 \pm 0.80 \mu\text{m}^2$, but they remained significantly lower compared to the indicators characteristic of the stable state of newborns, even if determined at birth.

In the severe condition of premature infants, a significant increase in NADPH levels was found in comparison with the control values – 9.36 ± 0.85 and $5.78 \pm 0.55 \mu\text{m}^2$ ($p < 0.05$), with a significant increase in its level in the dynamics of observation – up to $15.92 \pm 1.31 \mu\text{m}^2$. Recent studies on the activity of NADPH have revealed two independent and experimentally distinct activities of this enzyme. On the one hand, this protein contributes to the functioning of mitochondrial respiration by directing electrons to the respiratory chain; on the other hand, increased activation of NADPH can lead to the activation of proapoptotic mechanisms in mitochondria, causing cell death by apoptosis. It is assumed that in this case we can talk about a certain mechanism of redox processes, which is probably capable of switching conditions to a binary decision regarding life and death of cells with impaired metabolism [13].

Calculations of the ETC coefficient in cord blood in the severe condition of newborns showed a significant decrease of this indicator in comparison with the control group – 11.79 ± 1.02 and 22.70 ± 1.77 units, respectively ($p < 0.05$). According to the literature, disruption of phosphorylation processes under stressful conditions, such as ischemia and reperfusion, leads to inhibition of cellular respiration, changing the intermediate potentials of the mitochondrial membrane. This leads to excessive ROS generation

and cell apoptosis [14, 15, 16]. Determination of ETC coefficient in children of the main group in the dynamics of observation against the background of intensive care showed stabilization of this indicator – 22.13 ± 1.88 units, which correlated with stabilization of general condition of newborns.

The study of mitochondrial oxidation processes and their disorders is important for understanding the development of pathological processes under hypoxia in the body. Mitochondria are intracellular organelles whose main function is to supply cells with energy in the form of ATP produced by the respiratory chain located on the inner mitochondrial membrane. The main steps of cellular respiration are glycolysis, pyruvate oxidation, the Krebs cycle and oxidative phosphorylation. The most important factor that negatively affects the functioning of mitochondria in the body is oxidative stress, a condition caused by the increased activity of free radical oxidation (FRO) in the absence of the mechanisms of the body's antioxidant defense system. [5, 6, 17, 18].

Primary energy deprivation leads to a significant decrease in ATP and an increase in lactate production. The inactivation of ATP-dependent pumps leads to an excessive influx of sodium ions into the cytoplasm, causing cellular edema. The simultaneous increase in intracellular calcium also has significant negative consequences, exacerbating edema, ischemia, microvascular damage, and necrosis. The secondary energy deficit phase begins 6–48 hours after the initial injury. The mechanisms of secondary energy deficit include increased oxidative stress, exotoxicity, inflammation, and mitochondrial dysfunction. Increased levels of FR lead to cell membrane damage, apoptosis, or cell necrosis [19, 20, 21].

According to the literature, disorders of energy metabolism in mitochondria cause activation of ROS processes. The phenomenon of ischemia-reperfusion that occurs during perinatal asphyxia causes an increase in the production of reactive oxygen species (ROS), activation of lipid peroxidation (LPO), oxidative modification of proteins (OMP), and, accordingly, stimulation of mechanisms that initiate cell apoptosis or necrosis. OS is thought to be particularly harmful to the neonatal brain [22, 23]. The results obtained during reoxygenation with high concentrations of oxygen also revealed the presence of mitochondrial dysfunction, which was accompanied by an increase in ROS. The results of scientific studies show

that premature infants, in contrast to full-term infants, have insufficient cellular energy supply and reduced activity of the antioxidant defense system, which, with increased levels of ROS products, provokes the development of cytolytic syndrome. [24, 25].

In our opinion, it is advisable to conduct comprehensive scientific studies of intracellular metabolism in premature infants in order to improve diagnostic methods and to study the possibilities of pharmacological correction of metabolic disorders in the acute period of neonatal diseases with hypoxic damage of the body in the pathogenesis.

Conclusions

1. The results of the study revealed a significant decrease in GPDH and SDH at elevated levels of NADPH

and ETC coefficient, which confirms the presence of significant disturbances in intracellular energy metabolism and mitochondrial oxidation processes.

2. Timely detection of metabolic disorders with determination of mitochondrial oxidation, in particular energy metabolism, is an important area for improving diagnostic measures in severe forms of perinatal pathology, in the pathogenesis of which hypoxic damage to the body, in premature infants.

Prospects for further research: A comprehensive study of the characteristics of intracellular energy metabolism, free radical oxidation system, and antioxidant defense system to determine the functional significance of mitochondria in hypoxic damage in preterm infants.

References:

1. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(11):1672. doi: 10.3390/antiox10111672
2. Piešová M, Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiol Res*. 2020;69(2):199-213. doi: 10.33549/physiolres.934198
3. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci*. 2017[cited 2022; Jan 17];11:78. doi: 10.3389/fncel.2017.00078
4. 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
5. Bale G, Mitra S, de Roeper 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: https://doi.org/10.1177/0271678X18777928
6. 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
7. Wu, Shiqi, et al. «A ferroptosis defense mechanism mediated by glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2 in mitochondria.» *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119.26 (2022): e2121987119. doi https://doi.org/10.1073/pnas.2121987119
8. Rai M, Carter SM, Shefali SA, Mahmoudzadeh NH, Pepin R, Tennessen JM. The *Drosophila melanogaster* enzyme glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 is required for oogenesis, embryonic development, and amino acid homeostasis. *G3 (Bethesda)*. 2022; Jul 29;12(8): jkac115. doi: 10.1093/g3journal/jkac115
9. 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
10. Rousset CI, Baburamani AA, Thornton C, Hagberg H. Mitochondria and perinatal brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(Suppl 1):35-8. doi: 10.3109/14767058.2012.666398
11. Shah PS, Barrett J, Claveau M, Cieslak Z, Makary H, Monterrosa L, Sherlock R, Yang J, McDonald SD; Canadian Neonatal Network; Canadian Preterm Birth Network Investigators. Association of umbilical cord blood gas values with mortality and severe neurologic injury in preterm neonates <29 weeks' gestation: a national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; Jul;227(1):85.e1-85. e10. doi: 10.1016/j.ajog.2022.01.001
12. Yilmaz A, Cebi MN, Yilmaz G, Karacaoglu G, Aydin SN, Perk Y, Vural M. Long-term neurodevelopmental effects of exclusively high cord lactate levels in term newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023; Dec;36(2):2284115. doi: 10.1080/14767058.2023.2284115
13. Herrmann JM, Riemer J. Apoptosis inducing factor and mitochondrial NADH dehydrogenases: redox-controlled gear boxes to switch between mitochondrial biogenesis and cell death. *Biol Chem*. 2020; Aug 25;402(3):289-297. doi: 10.1515/hsz-2020-0254
14. Kalpage HA, Wan J, Morse PT, Zurek MP, Turner AA, Khobeir A, Yazdi N, Hakim L, Liu J, Vaishnav A, Sanderson TH, Recanati MA, Grossman LI, Lee I, Edwards BFP, Hüttemann M. Cytochrome c phosphorylation: Control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020; Apr;121:105704. doi: 10.1016/j.biocel.2020.105704
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*. 2012; Nov 9;3:424. doi: 10.3389/fphys.2012.00424
16. Saugstad OD. Oxygenation of the newborn. The impact of one molecule on newborn lives. *J Perinat Med*. 2022 Jul 13;51(1):20-26. doi: 10.1515/jpm-2022-0259
17. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci*. 2021; Nov 19;22(22):12504. doi: 10.3390/ijms222212504
18. Dantas GN, Santarosa BP, Santos VH, Hooper HB, Micai RA, Sinzato YK, Damasceno DC, da Silva AA, Benesi FJ, Gonçalves RC. Oxidative stress biomarkers in newborn calves: Comparison among artificial insemination, in vitro fertilization and cloning. *Anim Reprod Sci*. 2020; Aug;219:106538. doi: 10.1016/j.anireprosci.2020.106538
19. Moore, T. A., Ahmad, I. M., & Zimmerman, M. C. Oxidative stress and preterm birth: an integrative review. *Biological research for nursing*. 2018 20(5), 497-512.
20. de Almeida VO, Pereira RA, Amantéa SL, Rhoden CR, Colvero MO. Neonatal diseases and oxidative stress in premature infants: an integrative review. *J Pediatr (Rio J)*. 2022; Sep-Oct;98(5):455-462. doi: 10.1016/j.jped.2021.11.008

21. Falsaperla R, Lombardo F, Filasco F, Romano C, Saporito MAN, Puglisi F, Piro E, Ruggieri M, Pavone P. Oxidative Stress in Preterm Infants: Overview of Current Evidence and Future Prospects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Jul 7;13(7):145. doi: 10.3390/ph13070145
22. Simon-Szabo Z, Fogarasi E, Nemes-Nagy E, Denes L, Croitoru M, Szabo B. Oxidative stress and peripartum outcomes (Review). *Exp Ther Med*. 2021; Jul;22(1):771. doi: 10.3892/etm.2021.10203
23. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Oxidative stress biomarkers in the perinatal period: Diagnostic and prognostic value. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; Apr;25(2):101087. doi: 10.1016/j.siny.2020.101087
24. Graziosi A, Perrotta M, Russo D, Gasparroni G, D'Egidio C, Marinelli B, Di Marzio G, Falconio G, Mastropasqua L, Li Volti G, Mangifesta R, Gazzolo D. Oxidative Stress Markers and the Retinopathy of Prematurity. *J Clin Med*. 2020; Aug 21;9(9):2711. doi: 10.3390/jcm9092711
25. González-Candia A, Arias PV, Aguilar SA, Figueroa EG, Reyes RV, Ebensperger G, Llanos AJ, Herrera EA. Melatonin Reduces Oxidative Stress in the Right Ventricle of Newborn Sheep Gestated under Chronic Hypoxia. *Antioxidants (Basel)*. 2021; Oct 22;10(11):1658. doi: 10.3390/antiox10111658

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОРГАНІЗМУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ ВАЖКИХ ФОРМАХ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

О. С. Годованець

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

Резюме.

Характер постнатальної адаптації новонароджених, їх подальший ріст, розвиток, стан здоров'я і якість життя багато в чому залежать від благополуччя внутрішньоутробного розвитку та зрілості при народженні. Передчасне народження за умов гіпоксії є причиною суттєвих метаболічних порушень в організмі, супроводжується високим ризиком розвитку важкої органної дисфункції, що потребує проведення поглиблених досліджень для уточнення особливостей внутрішньоклітинного обміну речовин з метою подальшого удосконалення методів діагностики та лікування новонароджених з різними формами перинатальної патології.

Мета дослідження. Вивчити тенденції змін показників енергетичного обміну у передчасно народжених дітей при важких формах перинатальної патології для дослідження можливостей їх використання у якості додаткових критеріїв гіпоксичного ураження організму за умов морфо-функціональної незрілості.

Матеріали і методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне обстеження 68 новонароджених гестаційним віком від 32 до 34 тижнів з важкими формами перинатальної патології; групу порівняння склали 27 умовно здорових новонароджених дітей гестаційним віком від 34 до 37 тижнів. Критерії включення до основної дослідної групи: термін гестації при народженні від 32 до 34 тижнів, клінічні ознаки перинатальної патології важкого ступеня. Критерії виключення: термін гестації при народженні < 32 та ≥ 37 тижнів, діагностовано вроджені вади розвитку та септичні стани. Перелік захворювань визначено згідно Міжнародній класифікації хвороб X перегляду. Досліджено наступні лабораторні показники сироватки крові: рівень лактату, гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (ГФДГ) (КФ 1.1.99.5), сукцинатдегідрогенази (СДГ), НАДН-дегідрогенази (НАДНД) (КФ 1.6.5.3); розраховано коефіцієнт електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ). Лабораторні дослідження здійснювалися з використанням мікрометодик.

Наукові дослідження виконані з дотриманням 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 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.). Протокол наукового дослідження Комісії з питань біомедичної етики БДМУ від 12.09.2015 року. Інформована письмова згода від батьків пацієнтів була отримана перед початком дослідження з роз'ясненням мети, завдань та методів лабораторного дослідження.

Статистична обробка результатів здійснювалася з використанням програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено за допомогою t-критерію Стьюдента, вірогідність відмінностей вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Комплекс досліджень проведено у межах виконання запланованих тем науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: «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.) та «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.)

Результати. У новонароджених основної групи, порівняно з контролем, виявлено вірогідне зниження показників ГФДГ та СДГ, що свідчить про значні порушення активності ферментів дихального ланцюга та пояснює недостатність засвоєння кисню в організмі на клітинному та тканинному рівні, зумовлюючи важкість стану новонароджених. Визначення рівня ГФДГ та СДГ в динаміці спостереження у дітей засвідчило деяке покращення даних показників. При важкому стані новонароджених виявлено значне підвищення показника НАДНД, при подальшому вірогідному зростанні його рівня у динаміці спостереження. Розрахунки коефіцієнту ЕТЛ у пуповинній крові показали суттєве зниження даного показника порівняно з контрольною групою. Виявлені порушення внутрішньоклітинного енергетичного обміну за умов гіпоксії свідчать за доцільність проведення комплексних наукових досліджень з метою вивчення можливостей проведення відповідної фармакологічної корекції для підвищення ефективності лікування при важких формах перинатальної патології у передчасно народжених дітей.

Висновки: 1. Результатами досліджень виявлено суттєве зниження показників ГФДГ та СДГ при підвищеному рівні НАДНД та коефіцієнту ЕТЛ, що підтверджує наявність суттєвих порушень внутрішньоклітинного енергетичного обміну та процесів

мітохондріального окиснення. 2. Своєчасне виявлення метаболічних порушень з визначенням показників мітохондріального окиснення, зокрема енергетичного обміну, є актуальним напрямком удосконалення діагностичних заходів при важких формах перинатальної патології у передчасно народжених дітей, у патогенезі яких гіпоксичне ураження організму.

Ключові слова: новонароджені; передчасно народжені діти; гіпоксія; мітохондріальна недостатність; енергетичний обмін.

Contact Information:

Oleksii Godovanets – MD, PhD, Associate professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

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

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

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1224-2017>

Контактна інформація:

Годованець Олексій Сергійович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

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

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58170685700>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1224-2017>



Received for editorial office on 12/12/2023

Signed for printing on 15/02/2024

UDC: 618.38-007.271-005-08:612.11-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.4

A. Sankannavar¹, B. Masali²,
K. P. Prakash¹

SDM College of Medical Sciences and Hospital¹
Shri B M Patil Medical Hospital and Research Centre²
(Karnataka, India)

EFFECTS OF UMBILICAL CORD MILKING ON HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN TERM NEONATES: A CASE CONTROL STUDY IN A TERTIARY CARE HOSPITAL

Summary

Delayed cord clamping (DCC) and Umbilical cord milking (UCM) are the two methods of placental transfusion. Both interventions improve hemoglobin, are safe with no risk of polycythemia and hyperbilirubinemia. UCM is beneficial in situation where DCC is not feasible or contraindicated.

Objectives. 1) Comparison of UCM and DCC on following hematological parameters in term neonates-Cord Hemoglobin at birth, Hemoglobin, Hematocrit and Bilirubin at 48 hours of life. 2) To compare Hb and ferritin levels of infants born with UCM to that of DCC at 6 weeks of age.

Material and methods. A Prospective Case-Control Study. Newborns delivered by normal vaginal and elective lower segment cesarean section underwent DCC. Neonates in whom DCC was not feasible underwent UCM. 56 neonates in each group were followed up to 6 weeks. Cord hemoglobin at birth, hemoglobin, hematocrit and bilirubin were sent at 48 hours, and during 6 weeks of life, Hb and serum ferritin was estimated in both groups and compared.

Results: At 48 hours, mean hemoglobin is 18.75 and 19.38 g/dL, mean hematocrit is 52.20 and 53.94 %, and mean total bilirubin is 11.56 and 10.39 mg/dL in the DCC and UCM groups, respectively. Mean hemoglobin at 6 weeks is 11.37 and 11.6 gm/dL and mean serum ferritin is 207.2 and 252.63 mcg/L in the DCC and UCM groups, respectively. No increase in the incidence of neonatal jaundice or polycythemia was observed in either group.

Conclusion. Both the methods of placental transfusions DCC and UCM are equally effective and have comparable benefit on hematological parameters in full term neonates at 48 hours of life and at 6 weeks of life.

Key words: Umbilical Cord Milking; UCM; Delayed Cord Clamping; DCC; Placental Transfusion.

Introduction

Iron deficiency anemia of infancy is associated with poor cognitive, physical, social, and emotional outcomes. The most important finding regarding iron deficiency anemia of infancy is that its effects are usually permanent and do not improve with iron supplementation [1]. The lifelong, irreversible effects of iron deficiency anemia during infancy underscore the notion that prevention of iron deficiency anemia is better than treatment, especially during infancy and early childhood [2]. Iron stores at birth determine iron status during infancy and early childhood. Therefore, any intervention that increases total body iron stores at birth is important [3]. Blood continues to flow through the umbilical arteries (from the newborn to the placenta) for 20-25 seconds after birth and then becomes negligible by 45 seconds. Blood continues to flow from the placenta to the newborn in the umbilical vein for up to 3 minutes after birth [4, 5].

Early Cord Clamping (ECC) or Immediate Cord Clamping (ICC) is the clamping of the umbilical cord within 30 seconds of birth. It may not be beneficial to the newborn and can deprive the newborn of up to a quarter of its blood volume and iron stores [6].

Placental transfusion is an additional volume of blood transferred to the newborn during birth. Within 1 minute of birth, approximately 80 ml of placental blood is transferred to the newborn, reaching 100 ml by 3 minutes in term newborns. This provides about 40-50 mg/kg of iron to term newborns, which can prevent iron deficiency anemia during the first year of life [7].

In delayed cord clamping (DCC), placental transfusion occurs passively at a slow rate and is usually dependent on uterine contractions. In umbilical cord milking (UCM),

placental blood transfusion is done actively by milking the blood towards the baby. It's preferred in cases where a depressed infant needs resuscitation and DCC is not possible or appropriate [10].

UCM increases circulating blood volume, decreases the need for blood transfusion, reduces the incidence of high-grade intraventricular hemorrhage in preterm infants, increases iron stores, and improves hemoglobin by 6 months of age [12]. When UCM is performed at birth, increased ferritin levels are observed in late preterm infants at 6 weeks of age [13]. There is evidence strongly suggesting that umbilical cord milking effectively increases placental blood transfusion, which is rich in stem cells and red blood cells at birth, resulting in benefits superior to immediate cord clamping (ICC) [14]. UCM is more beneficial in neonates where DCC is not possible.

Objectives. 1) Comparison of UCM and DCC on following hematological parameters in term neonates-Cord Hemoglobin at birth, Hemoglobin, Hematocrit and Bilirubin at 48 hours of life. 2) To compare Hb and ferritin levels of infants born with UCM to that of DCC at 6 weeks of age.

Material and methods

Study design. The present study is a hospital based prospective case-control study conducted at Department of Paediatrics Sri Dharmasthala Manjunatheshwara College of Medical Sciences and Hospital (SDMCMS&H), Dharwad, India. The study period was one year from December 2019 to November 2020. The study was approved by the institutional ethics committee. All the relevant data were collected in a pre-designed proforma after obtaining informed consent from the parents or guardians.

All term neonates (37 weeks to 41+6 weeks of gestation) delivered by either vaginal delivery or lower segment cesarean section (LSCS) to non-anemic mothers (with maternal Hb more than 11 g/dl) during the study period were included in the study.

Neonates born to mothers with conditions such as hemodynamic instability, abnormal placentation, abruptio placentae, placenta previa, maternal hemorrhage (i.e. Neonates born to mothers with conditions such as hemodynamic instability, abnormal placentation, abruptio placenta previa, maternal hemorrhage (i.e., bleeding placenta previa), active maternal seizure, placental and neonatal conditions in which placental circulation is not intact (e.g., tight nuchal cord, vasa previa, cord avulsion, IUGR with abnormal Doppler evaluation), Rh isoimmunization, twins/multiples, or major congenital malformations were excluded from the study.

These neonates were divided into groups based on the intervention performed. The neonates without risk factors underwent DCC and those term neonates in whom DCC is not feasible were assigned to UCM. Neonates who required resuscitation at birth, umbilical cord milking was done simultaneously by two separate persons involved in neonatal resuscitation without disturbing/delaying for resuscitation. The neonates in whom UCM was performed were considered as cases and the neonates in whom DCC was performed were considered as controls.

In our study, DCC was defined as delay in clamping the umbilical cord until pulsation stops or up to 2 to 3 minutes after delivery. UCM is defined as a procedure in which an

intact cord or a cut cord is grasped and blood is pushed 3-4 times towards the neonate in a time frame of about 20 seconds.

All the details of the newborns were recorded in a pre-designed proforma. All neonates included in the study were sent for umbilical cord hemoglobin. After 48 hours of birth, hemoglobin hematocrit and bilirubin levels were sent and the results were compared between both the groups. Both groups of newborns were monitored daily for clinical signs of jaundice and polycythemia. These newborns were followed up at OPD at 6 weeks of age. These neonates were advised to breastfeed exclusively and were not given any supplements other than vitamin D3. At 6 weeks, serum hemoglobin and ferritin were measured and compared between the two groups. Hemoglobin and hematocrit levels were estimated using a Sysmex XN1000 fully automated analyzer, bilirubin levels were estimated using a SEIMENS EXL-200 machine, and serum ferritin was estimated using a SIEMENS ADVIA CENTAUR X P machine by chemiluminescence immunoassay.

Statistical Analysis. All data were entered into Microsoft Excel version 2203 and analyzed using SPSS software version 23.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Categorical variables were expressed as percentages and continuous variables as mean + SD or median. Chi-squared test was used to analyze categorical variables, and Student's independent t-test was used to analyze continuous variables. p-value <0.05 was considered significant.

Results. There were 5201 deliveries during the study period. A total of 866 mothers were eligible for the study.

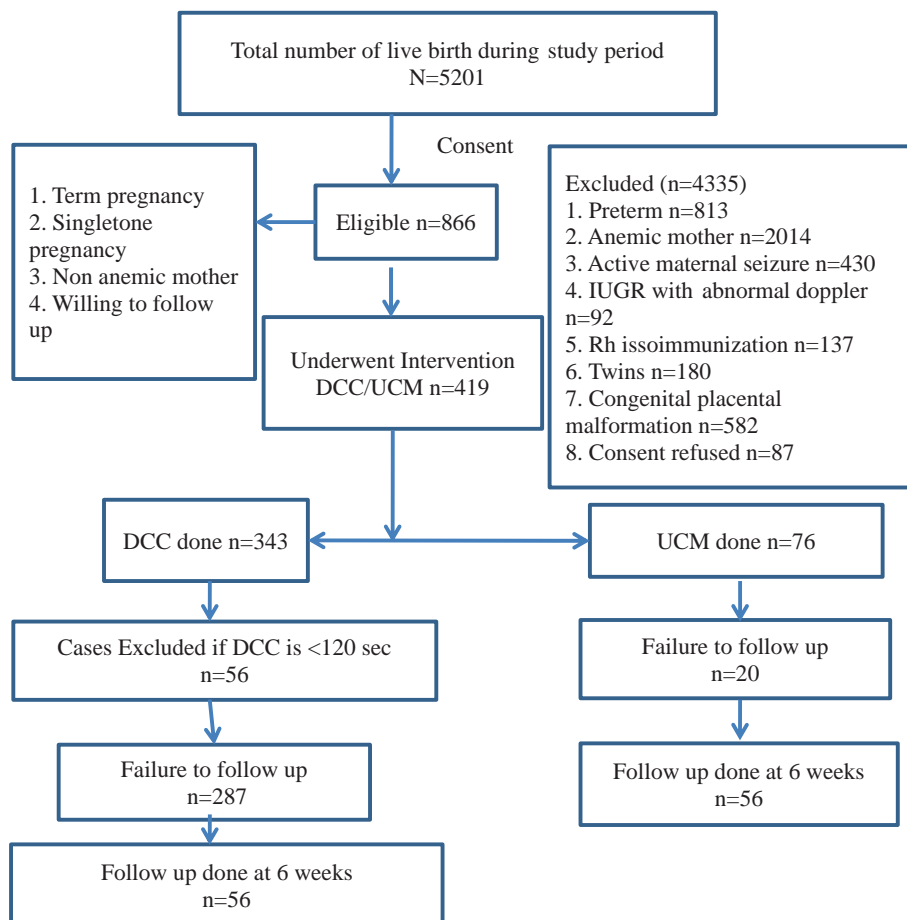


Fig. 1. Flow chart of study

As shown in Figure 1, 419 neonates underwent the intervention. The 56 neonates of UCM group were taken as cases and 56 neonates of DCC group were taken as controls and all the relevant data were collected from both the group and the results were compared between two groups. Neonates of both the groups were followed up till 6 weeks of age.

In our study, out of 112 infants, 48 were boys (20 in DCC group and 28 in UCM group) and 64 were girls (36 in DCC group and 28 in UCM group) as shown in Figure 2 above. There was no significant statistical difference in gender between the two groups.

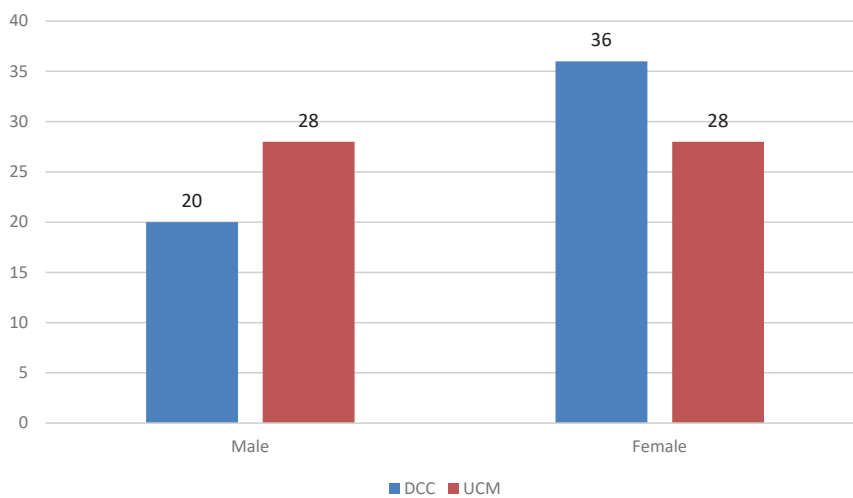
The mean birth weight in DCC group was 2.92 kg and in UCM group was 2.84 kg with mean difference of 0.09, it was not statistically significant with p value of 0.227.

As shown in Table 2, the mean hemoglobin and hematocrit levels were higher in UCM group compared

to DCC group, but the difference was not statistically significant. The mean TSB (total serum bilirubin) at 48 hours is 11.56 mg/dL in DCC group and 10.39 mg/dL in UCM group. TSB levels are higher in the DCC group than in the UCM group and this difference was statistically significant.

As shown in the Table 1, there is no statically significant difference in the cord hemoglobin between both the groups.

8.92 % (n=5) neonates in each group had hyperbilirubinemia requiring phototherapy for 12 to 24 hours. The mean peak serum total bilirubin among infants admitted for phototherapy was 14.976 mg/dL in the DCC group and 15.548 mg/dL in the UCM group, with a mean difference of 0.572. None of the babies in both the groups had hyperbilirubinemia of exchange transfusion range. Both methods of placental transfusion are safe and have no risk of hyperbilirubinemia.



*p-value = 0.127

Fig. 2. Gender wise comparison of both study group

Table 1

Comparison of both group for cord hemoglobin, g/dL

Group	Mean Hb	SD	p value
DCC	15.58	1.01	0.0706
UCM	15.74	1.08	

Table 2

Comparison of hematological parameter between both the groups at 48 hours

Group	DCC		UCM		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Hb, g/dL	18.75	1.80	19.38	1.81	0.0693
Hematocrit, %	52.20	4.70	53.94	4.86	0.0500*
Total bilirubin, mg/dL	11.56	2.43	10.39	3.30	0.0339*
Direct bilirubin, mg/dL	0.38	0.14	0.35	0.17	0.3347

*p-value < 0.05

Table 3

Comparison of two groups cord Hb, Hb at 48 hours and 6 weeks

Time points	DCC group		UCM group		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Cord Hb, g/dL	15.58	1.01	15.74	1.08	0.0706
Hb at 48 hours, g/dL	18.75	1.80	19.38	1.81	0.0693
Hb at 6 weeks, g/dL	11.37	1.23	11.61	1.36	0.3172

As shown in Table 3, the mean cord hemoglobin in the DCC group is 15.28 g/dL and in the UCM group is 15.74 g/dL. The mean difference was 0.16. Mean hemoglobin at 48 hours of life in DCC group is 18.75 g/dL and in UCM group is 19.38 g/dL and mean difference is 0.63. Hemoglobin value done during follow up at 6 weeks in both groups showed that, mean Hb of 11.37 and 11.61 g/dL in DCC group and in UCM group

respectively and mean difference was 0.25. There was no statistically significant difference in hemoglobin values between both the groups at 48 hours, 6 weeks and cord hemoglobin.

As shown in the Figure 3, mean increase in hemoglobin levels at 48 hours in both groups. And we also noticed fall in hemoglobin levels at 6 weeks follow-up both groups, which corresponds to physiological anaemia of infancy.

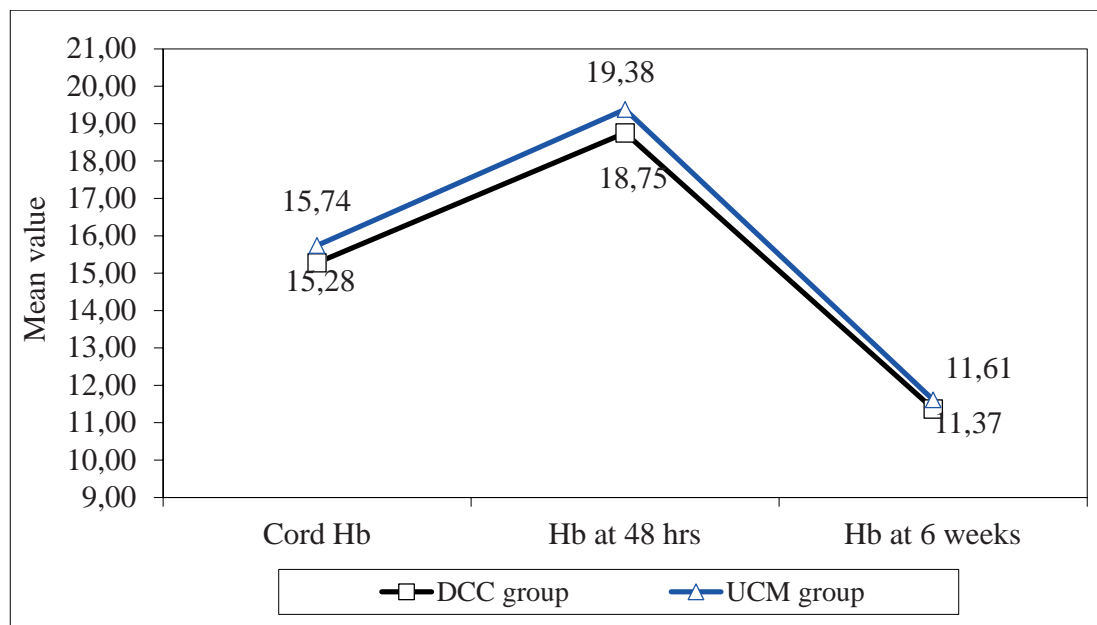


Fig. 3. Comparison of trends of change in hemoglobin (g/dL) value in both the groups

Table 4

Comparison of two groups ferritin at 6 weeks, mcg/L

Time points	DCC group		UCM group		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Ferritin at 6 weeks	207.2	69.98	252.63	130.02	0.0233*

* $p < 0.05$

Table 4 shows that the mean serum ferritin level in DCC group is 207.2 and in UCM group is 252.63 (mcg/L). Mean difference is 45.39, there is statistically significant difference in serum ferritin levels (corresponding to iron storage levels) at 6 weeks of follow-up. Neonates who underwent UCM have comparatively more iron stores than the neonates who underwent DCC. During the 6-week follow-up period, none of the infants were readmitted to the hospital or received a blood transfusion.

Discussion. We compared the effects of cord milking with those of delayed cord clamping on hematologic parameters at 48 hours and 6 weeks of age in term neonates. We observed that cord milking in term neonates is as safe and effective as delayed cord clamping in improving hemoglobin levels and iron stores.

In the present study, there was no statistically significant difference between the mean hemoglobin levels in both the groups, hence both the groups, cases and controls were comparable. The results were in par with the results of the study done by Jaiswal et al [12], Panburana et al [7], Yadav et al and Singh and Gupta et al [15, 16].

It was observed that at 6 weeks follow-up of both the study groups the mean hemoglobin levels remains same, there was no statistically significant difference in mean hemoglobin values. These results were comparable to the studies done by Jaiswal et al and Yadav et al [12, 15]. However, Hb levels and serum ferritin levels were significantly higher in our study as compared to the study conducted by Jaiswal et al [12]. In the study conducted by Upadhyay et al [13], the serum ferritin levels are higher in UCM group than in DCC group at 6 weeks follow-up, which correlates with the results of our study. However, the serum ferritin level of DCC group was higher in the study of Yadav et al [15].

In a study conducted in 2006 by Chaparro et al [17], the ferritin level at 6 months of age was higher in the DCC group than in the ECC group (mean difference of 11.80 $\mu\text{g/L}$). In the study by R. Bora et al [3] in 2012-13, the mean serum ferritin at 6 months of follow-up in the ECC group was 70.8 ng/mL, while in the UCM group it was 113.9 ng/mL, with a mean difference of 43.9 ng/mL, which was statistically significant. In another study by Upadhyay A. et al [11] in 2013, the mean serum ferritin at 6 weeks follow-up was significantly higher in UCM

group (355.9 mcg/L) than in ICC group (177.5 mcg/L). In the present study, serum ferritin at 6 weeks follow-up was higher in DCC group compared to UCM group.

In our study, 8.92 % (n=5) neonates in each group had hyperbilirubinemia requiring phototherapy which was higher than the study of Upadhyay A. et al [11] where none of the neonates had peak hyperbilirubinemia requiring intensive phototherapy or exchange transfusion. The studies by Panburana et al, Upadhya A. et al, Jaiswal et al and Yadav et al [7, 11, 12, 15] showed a difference in the development of polycythemia between the immediate and delayed cord clamping groups. But in these studies, the results were compared with groups that had ICC and DCC. In our study, the DCC group was compared with the UCM group, but none of the group neonates had polycythemia requiring monitoring or intervention.

Conclusions. UCM is as effective as DCC in achieving higher hemoglobin and ferritin levels in term neonates. At 48 hours of life, both interventions yield

similar results in terms of hematological parameters such as hemoglobin, hematocrit and serum bilirubin levels. UCM has resulted in higher iron reserves at 6 weeks in short-term follow-up, thus helping to reduce the burden of anemia in these infants. UCM is a safe and effective intervention with no additional increase in risk of polycythemia and neonatal hyperbilirubinemia compared to DCC. UCM is beneficial in neonates where DCC is not feasible and/or contraindicated, particularly in neonates who require resuscitation at birth. Since DCC has already been universally recommended by WHO, American Academy of Paediatrics and ACOG as the standard of care for placental transfusion, we recommend the use of UCM in term neonates when DCC is not an option.

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

Funding Statement. This work received no external funding.

References:

1. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(3):158-65. doi: 10.1016/j.spn.2006.08.004
2. El Hioui M, Ahami AOT, Aboussaleh Y, Azzaoui FZ, Rusinek S. Effect of iron-deficiency on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. *Sci Int.* 2015;3(3):85-9. doi: 10.17311/sciintl.2015.85.89
3. Bora R, Akhtar SS, Venkatasubramaniam A, Wolfson J, Rao R. Effect of 40-cm segment umbilical cord milking on hemoglobin and serum ferritin at 6 months of age in full-term infants of anemic and non-anemic mothers. *J Perinatol.* 2015;35(10):832-6. doi: 10.1038/jp.2015.92
4. Yao AC, Lind J. Blood flow in the umbilical vessels during the third stage of labor. *Biol Neonate.* 1974;25(3-4):186-93. doi: 10.1159/000240691
5. Dewey KG, Chaparro CM. Session 4: Mineral metabolism and body composition iron status of breast-fed infants: symposium on «Nutrition in early life: new horizons in a new century.» *Proc Nutr Soc.* 2007;66(3):412-22. doi: 10.1017/S002966510700568X
6. Jain MK, Bhedru N, Jain A. Assessment of effectiveness of delayed cord clamping and umbilical cord milking in early term and preterm infants. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5(6):2071. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20183840
7. Panburana P, Odthon T, Pongmee P, Hansahiranwadee W. The effect of umbilical cord milking compared with delayed cord clamping in term neonates: a randomized controlled trial. *Int J Womens Health.* 2020;12:301-6. doi: 10.2147/IJWH.S233487
8. Mathew JL. Timing of umbilical cord clamping in term and preterm deliveries and infant and maternal outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr.* 2011;48(2):123-9. doi: 10.1007/s13312-011-0031-z
9. Al-Wassia H, Shah PS. Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):18-25. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1906
10. Katheria AC, Brown MK, Rich W, Arnell K. Providing a placental transfusion in newborns who need resuscitation. *Front Pediatr.* 2017;5(January):1-8. doi: 10.3389/fped.2017.00001
11. Upadhyay A, Gothwal S, Parihar R, Garg A, Gupta A, Chawla D, et al. Effect of umbilical cord milking in term and near term infants: randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):120.e1-120.e1-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.884>. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.884
12. Jaiswal P, Upadhyay A, Gothwal S, Singh D, Dubey K, Garg A, et al. Comparison of two types of intervention to enhance placental redistribution in term infants: randomized control trial. *Eur J Pediatr.* 2015;174(9):1159-67. doi: 10.1007/s00431-015-2511-y
13. Jaiswal P, Upadhyay A, Gothwal S, Singh D, Dubey K, Garg A, et al. Comparison of umbilical cord milking and delayed cord clamping in term neonates: a randomized controlled trial. *Acad J Pediatr Neonatol.* 2015;1(1). doi: 10.19080/AJPN.2015.01.555551
14. Katheria AC, Lakshminrusimha S, Rabe H, McAdams R, Mercer JS. Placental transfusion: a review. *J Perinatol.* 2017;37(2):105-111. doi: 10.1038/jp.2016.151
15. Yadav AK, Upadhyay A, Gothwal S, Dubey K, Mandal U, Yadav CP. Comparison of three types of intervention to enhance placental redistribution in term newborns: Randomized control trial. *J Perinatol.* 2015;35(9):720-4. doi: 10.1038/jp.2015.65
16. Singh V, Dewan D, Gupta A, Gupta Y, Kakkar T, Gupta R. Comparison of umbilical cord milking and delayed cord clamping on haemoglobin and haematocrit levels in term neonates. a randomized controlled trial. *Int J Sci Res.* 2018;7(10):15-8. Available from: [https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-\(IJSR\)/fileview.php?val=October_2018_1538384440_06.pdf](https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-(IJSR)/fileview.php?val=October_2018_1538384440_06.pdf)
17. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Liz Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006 Jun 17;367(9527):1997-2004. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68889-2

ВПЛИВ ЗЦІДЖУВАННЯ ПУПОВИННОЇ КРОВІ НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ: ДОСЛІДЖЕННЯ «ВИПАДОК-КОНТРОЛЬ» В ЛІКАРНІ ТРЕТИННОГО РІВНЯ МЕДИЧНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ

А. Санканнавар¹, Б. Масалі², К. П. Пракаш¹

**Колледж медичних досліджень та лікарні
(м. Карнатака, Індія)¹**

**Медична лікарня та дослідницький центр Шрі Б. М. Патіла
(м. Карнатака, Індія)²**

Резюме.

Відстрочене перетискання пуповини (Delayed cord clamping, DCC) і зціджування пуповинної крові (Umbilical cord milking, UCM) є двома методами плацентарної трансфузії. Обидва втручання підвищують рівень гемоглобіну, є безпечними, не викликають поліцитемії та гіпербілірубінемії. UCM є корисним у ситуації, коли DCC неможливий або протипоказаний.

Мета дослідження. 1) Порівняння UCM і DCC щодо наступних гематологічних параметрів у доношених новонароджених: гемоглобін пуповинної крові при народженні, гемоглобін, гематокрит і білірубін через 48 годин життя. 2) Порівняти рівні гемоглобіну та феритину у немовлят, народжених із застосуванням UCM, порівняно з технологією DCC, у віці 6 тижнів.

Матеріал і методи дослідження. Проспективне дослідження типу «випадок-контроль». Дітям, народженим шляхом звичайного вагінального та планового кесаревого розтину нижнього сегмента, проведено DCC. У випадках, де DCC не було можливим, проведено UCM. За 56 новонародженими у кожній групі спостерігали до 6 тижнів. Гемоглобін пуповини при народженні, гемоглобін, гематокрит і білірубін визначали через 48 годин, а протягом 6 тижнів життя оцінювали рівень гемоглобіну та феритин сироватки в обох групах.

Результати дослідження. Через 48 годин середній рівень гемоглобіну становив 18,75 і 19,38 г/дл, середній гематокрит становив 52,20 і 53,94 %, а середній рівень загального білірубину – 11,56 і 10,39 мг/дл у групах DCC і UCM відповідно. Середній рівень гемоглобіну через 6 тижнів становив 11,37 і 11,61 г/дл, а середній рівень сироваткового феритину – 207,2 і 252,63 у групах DCC і UCM відповідно. В обох групах не спостерігалось підвищення частоти неонатальної жовтяниці або поліцитемії.

Висновок. Обидва методи плацентарної трансфузії DCC і UCM є однаково ефективними та мають порівнянну користь щодо гематологічних параметрів у доношених новонароджених на 48-й годині та на 6-му тижні життя.

Ключові слова: зціджування пуповинної крові; UCM; відстрочене перетискання пуповини; DCC; плацентарна трансфузія.

Contact Information:

Ashwini Sankannavar – MBBS, MD, DNB in Paediatrics, Assistant Professor, Department of Paediatrics, Institution: Sri Dharmasthala Manjunatheshwara College of Medical Sciences and Hospital, Sattur (Karnataka, India).

e-mail: ashwini.s.sankannavar@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0018-5933>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226406916>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JPY-2751-2023>

Balavanthray Masali – MBBS, MD in Paediatrics, Consultant Paediatrician and Neonatologist, JSS Super Speciality Hospital (Karnataka, India).

e-mail: bdmassali2@gmail.com

Kulkarni Poornima Prakash – DNB in Paediatrics, Professor, Department of Paediatrics, Sri Dharmasthala Manjunatheshwara College of Medical Sciences and Hospital, Sattur (Karnataka, India).

e-mail: paediatrics@sdmmmedicalcollege.org

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226405292>

Контактна інформація:

Ашвіні Санканнавар – MBBS, доктор медичних наук, DNB з педіатрії, доцент кафедри педіатрії, Шрі Дхармастхала Манджунатешвара Коледж медичних наук і лікарня, Саттур (Карнатака, Індія).

e-mail: ashwini.s.sankannavar@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0018-5933>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226406916>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JPY-2751-2023>

Балавантрай Масалі – MBBS, доктор медичних наук з педіатрії, педіатр-консультант і неонатолог, JSS Super Speciality Hospital (Карнатака, Індія).

e-mail: bdmassali2@gmail.com

Кулкарні Пурніма Пракаш – DNB з педіатрії, професор кафедри педіатрії, Коледж медичних наук Шрі Дхармастхала Манджунатешвара та лікарня, Саттур (Карнатака, Індія).

e-mail: paediatrics@sdmmmedicalcollege.org

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226405292>



Received for editorial office on 07/12/2023

Signed for printing on 10/02/2024

UDC: 616.61-008.6-074-053.2:618.3-071.1
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.5

RENAL DYSFUNCTION IN PRETERM
INFANTS WITH PERINATAL PATHOLOGY:
RISK FACTORS, SENSITIVITY AND SPECIFICITY
OF LABORATORY MARKERS OF DAMAGE

A. V. Frunza, Yu. D. Hodovanets

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

The main burden of neonatal morbidity in critically ill preterm infants, despite significant achievements and rapid development of care technologies, is most often associated with neonatal sepsis, perinatal asphyxia and the development of multiple organ failure syndrome. As a component of this syndrome, newborns with combined perinatal pathology in the early neonatal period manifest severe renal dysfunction up to acute kidney injury, which is closely correlated with increased mortality. The incidence of acute kidney injury in critically ill preterm infants varies widely, ranging from 25 to 77 % according to different neonatal data. A major problem in the field of neonatal nephrology is the lack of uniform approaches for the diagnosis of moderate and severe renal dysfunction at the subclinical stage, which would allow the timely formation of risk groups and the optimization of interventional strategies.

Aim of the study. *To analyze the data on clinical characteristics, risk factors, and results of additional paraclinical examinations in preterm infants with gestational age of 34-36/6 weeks who had severe and moderate perinatal pathology during the early neonatal period.*

Material and methods. *A comprehensive study of 91 premature infants with moderate and severe perinatal pathology was conducted, of which group I consisted of 30 children with severe perinatal pathology at 34-36/6 weeks' gestation, group II – 30 children with moderate perinatal pathology at 34-36/6 weeks' gestation; group III (control) consisted of 31 conditionally healthy premature infants at 34-36/6 weeks' gestation.*

The diagnosis of acute kidney injury in neonates in the comparison groups was made according to the International Criteria for Kidney Disease: Improving Global Outcomes as modified by J. G. Jetton and D. J. Askenazi (2015). The international scale Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score was used to assess the severity of multiorgan dysfunction in perinatal pathology. The effectiveness of therapeutic interventions was assessed using the international scale Neonatal Therapeutic Intervention Scoring Scale, and the severity of the patient's condition in dynamics was assessed using the neonatal scale Score for Neonatal Acute Physiology.

Methods of laboratory research. *The study of the biochemical spectrum of urine in children of the observation groups, in particular, the determination of the level of markers of kidney damage – alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin, microalbumin, cystatin C was carried out on the basis of the problematic research laboratory of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine using the automatic analyzer «ACCENT-200» and «ACCENT-200 II CEN». Urine was collected on the 3rd day of life (between 48-72 hours of life), in sterile disposable containers, in the amount of at least 5 ml. At the same time, a blood sample for cystatin C determination was taken in the amount of 0.5-1.0 ml, in accordance with the rules of asepsis and antisepsis in disposable sterile tubes. A turbodimensional immunoassay was used to determine the concentration of cystatin C and urinary microalbumin. Determination of alpha-1-microglobulin was performed using an ACCENT-200 automated analyzer by measuring agglutination by change in absorbance (572 nm), with actual concentration determined by interpolation from a calibration curve constructed using calibrators of known concentration. The concentration of beta-2-microglobulin in urine was determined by the method of competitive chemiluminescence analysis.*

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 No. 690 of September 23, 2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 of July 12, 2012).

Statistical analysis of the results was performed using Statistica 10 software (StatSoft Inc., USA, 2010), MedCalc software (version 16.1) with calculation of chi-squared, odds ratio (OR), 95 % confidence interval (CI), statistically significant differences between the study groups were considered at a value of $p < 0.005$. Receiver operating characteristic (ROC) curves, area under ROC (AUROC), sensitivity (SN), and specificity (SP) were analyzed using MedCalc software (version 16.1).

The research work was carried out within the framework of research of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: Research project «Improvement of directions of prognostication, diagnosis and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of schemes of catamnestic observation and rehabilitation» (State registration number 0115U002768, term of implementation 2015-2019); Research project «Chronobiological and adaptive aspects and features of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups» (State registration number 0122U002245, term of implementation 2020-2024).

Study results. *The data obtained showed statistically significant associations between the risk of severe renal dysfunction and a number of antenatal and postnatal factors that adversely affect the course of the early neonatal period. These included fetal distress during pregnancy and delivery, emergency cesarean section, risk of spontaneous abortion and preterm birth, and impaired fetal-placental blood flow. Statistically significant associations with the development of moderate and severe renal dysfunction are associated with a burdened history of maternal extragenital pathology, namely cardiovascular, urinary system, and anemia ($p < 0.005$). The structure of perinatal pathology in preterm infants is often combined and difficult to diagnose. A significant proportion of newborns had clinical manifestations of multiple organ failure syndrome, including signs of renal dysfunction. Therefore, it is expedient to study a set of the latest potential biomarkers of renal dysfunction, such as cystatin C, alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin and microalbumin, in order to create an appropriate prognostic model and timely form risk groups among this category of children.*

Conclusions. *The basis for the development of moderate and severe renal dysfunction in premature infants with perinatal pathology is polyetiology against the background of morphological and functional immaturity of the body, which has a clear relationship with gestational age and birth weight. The compensatory and adaptive properties of the «immature» kidneys at birth are limited, which, in the presence of combined pathology, plays a significant role in shaping the severity of the course of the disease. Early prognosis and diagnosis of renal dysfunction in the early stages of its development makes it possible to improve the quality and effectiveness of medical care and improve treatment outcomes.*

Key words: *Children; Preterm Infants; Acute Kidney Injury; Risk Factors; Clinical Characteristics; Laboratory Diagnostics.*

Introduction

In 2016, the international multidisciplinary group The Neonatal Kidney Collaborative (NKC) developed the AWAKEN (Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates) study program to investigate the population epidemiology of AKI, the main risk factors, the impact of fluid balance on the risk of acute kidney injury (AKI), and short-term outcomes in preterm infants (PICU). The prevalence of ARF reaches 10-30 % in neonates admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) [1], with a higher incidence of AKI in newborn boys. In very low birth weight (VLBW) infants, the prevalence of AKI reaches 18 %, the mortality rate from AKI compared to no AKI in this pediatric group reaches 55 % versus 5 %, in extremely low birth weight (ELBW) infants, the prevalence of AKI is 13 %, the mortality rate from AKI compared to no AKI in this group is 70 % versus 22 %. In sick term and late preterm infants (34-36 weeks) the prevalence reaches 18 %, mortality – 22 % vs 0 %, in infants with sepsis – the prevalence is 26 %, mortality 70 % vs 25 % in the control group without sepsis, in newborns with asphyxia the prevalence of AKI reaches 38 %, mortality 14 % vs 2 % in the control group [2-5].

Numerous studies have demonstrated an inverse relationship between gestational age (GA), body weight and the incidence of AKI in the early neonatal period. The incidence of AKI in neonates, depending on the definition and method of study (KDIGO, AKIN, pRIFLE classification), ranges from 2.5 % to 17.6 % in NICU patients, can reach 40 % in VLBW neonates and up to 60 % in ELBW neonates [6]. Since the kidneys are the central organ of drug excretion, they are the main target of possible toxicity, especially in the development of typical conditions characteristic of premature infants (PI) (respiratory distress syndrome, perinatal asphyxia, severe infections, sepsis, hemodynamic instability, etc.) In hospitalized children, exposure to nephrotoxic drugs is one of the most common factors in the development of AKI, accounting for approximately 16 % of AKI cases [7, 8].

The main pathogenetic mechanisms of renal dysfunction in PI under conditions of perinatal pathology are inextricably linked to morphological and functional features, as well as compensatory and adaptive responses of the body against the background of preterm birth. In particular, understanding the mechanisms of postnatal renal adaptation is a key element in the prognosis and prevention of severe renal dysfunction, including the development of AKI.

The pathophysiological mechanisms in the setting of hypoxia and/or reperfusion injury are quite complex, but can be divided into 2 main pathways: microvascular and tubular [9-11]. The microvascular mechanism is an increase in vasospasm, endothelial dysfunction, and

increased leukocyte adhesion with subsequent initiation of inflammatory mechanisms. The tubular mechanism is due to disruption of the cytoskeleton with initiation of cellular apoptosis, autophagy, and necrosis [9-11]. The consequence is the formation of a pathological «vicious circle» at the molecular and cellular level: vasoactive proinflammatory mediators activate a «positive» feedback cascade, resulting in decreased tubular and glomerular perfusion with their subsequent destruction (tubular component), which in turn leads to increased production of proinflammatory mediators and further deepening of ischemic, destructive and proinflammatory changes (microvascular component) [9-11].

In recent years, a significant amount of research has been devoted to the study of the latest biomarkers in the field of neonatal nephrology, as this pediatric cohort is the most challenging for the clinician. It is worth noting that despite the rapid development of this field, there is still no «gold standard» for the diagnosis of renal dysfunction in PI. The complexity of the scientific search is due to the fact that the validation of renal biomarkers for the diagnosis of severe renal dysfunction and AKI in PI is inextricably linked to GA, birth weight, as well as a complex of antenatal and postnatal factors that can significantly influence their levels [12,13]. This phenomenon may also be due to the inability of immature renal tubules to reabsorb proteins. As glomerulo-tubular differentiation continues up to 34 weeks, baseline levels of potential biomarkers may vary depending on GA. An in-depth study of the mechanisms of postnatal development of «immature» kidneys and the associated changes in laboratory parameters of common and advanced laboratory markers is needed to establish the relationship between biomarkers and the reported outcomes – the risk of severe renal dysfunction and AKI [12-14].

In view of the above, understanding how the levels of indicators in urine and plasma vary in children during the early neonatal period, depending on GA and body weight, the presence of concomitant combined pathology, and the search for the most effective indicator biomarkers is crucial for determining a further strategy for differential diagnosis and the formation of risk groups. The main problem remains the lack of results from multicenter studies, given the complexity of this pediatric cohort of newborns and the multifactorial nature and diversity of perinatal pathology.

Aim of the study: To analyze the risk factors, clinical characteristics, and results of additional paraclinical examinations in preterm infants of 34-36 weeks gestational age who had signs of renal dysfunction in the early neonatal period to determine their specificity and sensitivity in moderate and severe perinatal pathology.

Material and methods of the study.

In the course of the study, we analyzed data from pregnancy exchange cards (F No. 113/o), birth histories (F No. 096/o), and neonatal development histories (F No. 112/o) of 91 PIs treated in the neonatal intensive care unit (NICU) of the City Clinical Maternity Hospital No. 2 in Chernivtsi during 2017-2021.

The study groups were formed according to the severity of the underlying perinatal pathology. Group I consisted of 30 PIs with a gestational age of 34-36/6 weeks with severe forms of perinatal pathology; group II – 30 PIs with a gestational age of 34-36/6 weeks with clinical signs of moderate perinatal pathology; group III (control) consisted of 31 conditionally healthy PIs with a gestational age of 34-36/6 weeks at birth.

Inclusion criteria: neonates with gestational age of 25-36/6 weeks, weight ≥ 500 g and < 2500 g, and with informed parental consent to participate in the clinical trial. Exclusion criteria: weight < 500 g and ≥ 2500 g, gestational age < 25 weeks and ≥ 37 weeks, lack of informed parental consent to participate in the clinical trial, congenital malformations, early neonatal sepsis.

The severity of the neonatal condition was assessed using the Score for Neonatal Acute Physiology (SNAPPE II) [15]. In conditions of severe perinatal pathology, the severity of multiple organ failure syndrome (MOS) was determined using the Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD, 2001), where each individual child was assigned a score according to the results of the assessment of certain criteria. According to the score, 10 or more points indicated a severe degree of multiple organ dysfunction, 7-10 points – a moderate degree, < 7 points – a mild degree [16]. All PIs in the first group of the study had a NEOMOD score of 10 points or more. Verification of the diagnosis of severe renal dysfunction, including AKI, was performed using internationally accepted Kidney Disease criteria: Improving Global Outcomes (KDIGO) as modified by J. G. Jetton and D. J. Askenazi (serum creatinine level greater than $26.5 \mu\text{mol/L}$ – 2-fold increase in consecutive measurements within 48 hours) and/or hourly diuresis less than 0.5 mL/kg/hour over 6 hours [17].

Methods of laboratory research

The study of the biochemical spectrum of urine in children of the observation groups, in particular, the determination of the level of markers of kidney damage – alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin, microalbumin, cystatin C was carried out on the basis of the problematic research laboratory of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine using the automatic analyzer «ACCENT-200» and «ACCENT-200 II CEN». Urine was collected on the 3rd day of life (between 48-72 hours of life), in sterile disposable containers, in the amount of at least 5 ml. Blood samples for cystatin C determination were taken at the same time, in the amount of 0.5-1.0 ml, in accordance with the rules of asepsis and antisepsis, in disposable sterile tubes. A turbidimensional immunoassay was used to determine the concentration of cystatin C and urinary microalbumin. Determination of alpha-1-microglobulin content was performed using an automated analyzer ACCENT-200 by determining agglutination by change in absorbance (572 nm), with determination of actual concentration by

interpolation with a calibration curve established using calibrators of known concentration. The concentration of beta-2-microglobulin in urine was determined by the method of competitive chemiluminescence analysis.

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 No. 690 of September 23, 2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 of July 12, 2012).

Statistical analysis of the results was performed using Statistica 10 software (StatSoft Inc., USA, 2010), MedCalc software (version 16.1) with calculation of chi-squared, odds ratio (OR), 95 % confidence interval (CI), statistically significant differences between the study groups were considered at a value of $p < 0.005$. Receiver operating characteristic (ROC) curves, area under ROC (AUROC), sensitivity (SN), and specificity (SP) were analyzed using MedCalc software (version 16.1).

The research work was carried out within the framework of scientific topics of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: Research work «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 «Chronobiological and adaptive aspects and peculiarities of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups» (State registration number 0122U002245, term of execution 01.2020-12.2024).

Results of the study and discussion

Group I included 30 children with severe perinatal pathology. In this subgroup, 8 children (26.64 %) were born at 34 weeks of gestation, 13 children (43.29 %) at 35 weeks of gestation, and 9 children (29.97 %) at 36/6 weeks of gestation. The mean birth weight of the newborns was 2288.50 ± 217.05 g, body length 44.70 ± 2.45 cm, head circumference 30.36 ± 2.07 cm, chest circumference 31.23 ± 1.52 cm. There were 18 boys (59.94 %) and 12 girls (40.06 %) in this group.

The average Apgar score at the end of 1 minute of life in the newborns of group I was 5.40 ± 1.30 points, at the end of 5 minutes – 6.50 ± 0.82 points. In 13 infants of this group (43.29 %) there were clinical signs of moderate respiratory distress immediately after birth, which increased in dynamics to severe; in 17 infants (56.71 %) severe respiratory distress was observed immediately after birth. The mean duration of artificial lung ventilation (ALV) in the children was 5.40 ± 2.12 days. Clinical signs of severe hypoxic-ischemic central nervous system (HIS CNS) damage with dominance of depression syndrome were observed in 12 newborns (40.06 %); 6 children (24.00 %) had clinical signs of neonatal encephalopathy; 4 newborns (13.32 %) had signs of first degree intraventricular hemorrhage (IVH), 1 child (3.33 %) had signs of IVH II; 6 children (16.65 %) had

signs of subependymal hemorrhage (SEH) I, 4 children (13.32 %) had signs of SEH II. Clinical signs of cerebral edema were observed in 4 neonates (13.32 %), and clinical signs of convulsive syndrome were observed in 4 neonates (13.32 %). Clinical manifestations of multiple organ failure syndrome (MOS) were observed in 8 children (26.64 %) of this group, of which 8 cases (26.64 %) had CNS and respiratory system (RS) damage, 4 cases (13, 32 %) – cardiovascular system (CVS) lesions, 2 newborns (6.66 %) had anemia, 2 children (6.66 %) had hemorrhagic syndrome, and 2 cases (6.66 %) had disseminated intravascular coagulation. In 6 neonates of the first observation group (19.98 %), lesions of the gastrointestinal tract (GIT) were observed, accompanied by signs of decreased food tolerance. In 8 IPAs (26.64 %) of this group, manifestations of jaundice of prematurity were noted in the first week of life. In 13 children of this group (43.29 %) the condition at birth was considered moderate, but during the first day of life it deteriorated to severe; in 17 children (56.71 %) the general condition at birth was considered severe. The mean length of hospital stay was 7.46 ± 3.60 days.

Group II of the study consisted of 30 PIs with moderate perinatal pathology born at 34-36/6 weeks of gestation. Among the newborns of this group, 6 children (19.98 %) were born at 34 weeks gestational age, 15 children (49.95 %) – 35 weeks, and 9 children (30.07 %) – 36/6 weeks. The mean birth weight of the newborns was 2158.33 ± 249.89 g, body length 45.36 ± 2.09 cm, head circumference 31.63 ± 1.24 cm, chest circumference 29.76 ± 2.54 cm. There were 12 boys (40.06 %) and 18 girls (59.94 %) in group II.

The average Apgar score at the end of 1 minute of life in neonates of group II was 6.56 ± 0.62 points, at the end of 5 minutes – 6.50 ± 0.82 points. Among the clinical manifestations, 16 children (53.28) had moderate signs of RD at birth, and 14 newborns (46.72) had no signs of RD. Signs of diabetic fetopathy were found in 2 cases (6.66 %). In 5 newborns of this group (16.65 %) there were clinical manifestations of mild HIS CNS damage with predominance of depression syndrome; in 25 children (83.35 %) there were clinical manifestations of neonatal encephalopathy. In this group, 5 children (16.65 %) were small for gestational age at birth, 2 children (6.66 %) had low birth weight. In 8 children of this group (25.76 %) the neurosonography (NSG) showed grade I SEH, in 1 child (3.22 %) grade II SEH. In 4 newborns of this group (13.32 %) signs of conjugative jaundice were observed, and in 3 newborns (9.99 %) neonatal hypoglycemia was laboratory confirmed, which required appropriate medical correction. All infants were in moderate condition from birth (100 %). The number of hospital bed days for the neonates in the IIIA subgroup was 5.53 ± 1.27 .

Group III, which was created to compare the complex of clinical and laboratory parameters of the main study groups, included 31 conditionally healthy preterm infants with gestational ages of 34-36/6 weeks. Among the newborns in this group, 4 children (12.88 %) were born at 34 weeks of gestation, 11 children (35.42 %) at 35 weeks, and 16 children (51.52 %) at 36/6 weeks. The mean birth weight in this subgroup was 2357.00 ± 115.78 g, length 46.20 ± 0.76 cm, head circumference 32.53 ± 0.73 cm, and

chest circumference 30.50 ± 1.47 cm. There were 5 boys (16.10 %) and 26 girls (83.90 %) in this group.

The average Apgar score at the end of 1 minute of life in newborns of group III was 6.83 ± 0.37 points and at the end of 5 minutes – 7.83 ± 0.37 points. All children had a stable condition at birth and a satisfactory course of the early neonatal period. The number of hospital bed days was 3.96 ± 0.31 days.

According to the international KDIGO diagnostic criteria [17], 7 children (23.31 %) in group I of the study were diagnosed with AKI, of which 2 children (6.66 %) were diagnosed on the basis of combined criteria (decreased hourly diuresis and pathological increase in plasma creatinine), 2 children (6.66 %) – on the basis of increased plasma creatinine only, and 3 children (9.99 %) – on the basis of decreased hourly diuresis.

The analysis of the anamnesis data, the spectrum of gynecological and extragenital pathology in the mothers of the newborns of the study groups, the characteristics of pregnancy and delivery allowed us to determine the main perinatal risk factors for kidney damage in PI, which are presented in Table 1.

Summarizing the obtained statistical data, it should be noted that the following factors contribute to the risk of developing renal dysfunction in IPV in perinatal pathology:

1) Course of pregnancy and delivery:

- Risk of spontaneous abortion and preterm delivery (group I, OR 10.90, 95 % CI 1.27-93.69, $p=0.0294$)

- Impaired fetal-placental blood flow (group I, CSF 6.21, 95 % CI 1.21-31.77, $p=0.0282$; group II, CSF 10.90, 95 % CI 1.27-93.69, $p=0.0294$)

- Fetal distress (group I, CSA 5.27, 95 % CI 1.01-27.33, $p<0.0477$; group II, CSA 11.27, 95 % CI 2.29-55.52, $p=0.0029$),

- Urgent cesarean section (group I CSA 5.27, 95 % CI 1.01-27.33, $p<0.0477$; group II CSA 6.21, 95 % CI 1.21-31.77, $p=0.0282$).

2) Extragenital pathology and maternal obstetric and gynecologic history:

- Maternal anemia (group I, OR 6.21, 95 % CI 1.21-31.77, $p=0.0282$)

- cardiovascular diseases (group I, SES 39.87, 95 % CI 7.69-206.72, $p<0.0001$; group II, SES 18.96, 95 % CI 3.81-94.35, $p=0.0003$)

- Urinary tract diseases (group I, CSA 17.36, 95 % CI 2.07-145.61, $p=0.0085$).

Summarizing the data obtained on clinical characteristics and obstetric and gynecological history, it can be argued that the complicated course of labor and the burden of extragenital pathology in mothers, in particular the presence of pathology of the cardiovascular and urinary systems, have a significant impact on the risk of severe renal dysfunction in PI. Analyzing the spectrum of the main perinatal pathology in newborns, it should be noted that, according to our data, the dominant pathology was pathology of the RS and CNS. In a significant number of cases in group I, the development of MOS occurred, and it should be noted that severe renal dysfunction may be both a significant pathogenetic link in the underlying disease and an independent clinical syndrome, causing significant severity of the newborn's condition.

Table 1

Anamnesis data, spectrum of extragenital and obstetric and gynecological pathology in mothers of newborns in the study groups, n (%)

Indicators	Group I (n=30)	Group II (n=30)	Group III (n=31)
First pregnancy	9 (29,97)	9 (29,97)	7 (22,54)
Repeated pregnancy	21 (69,93)	21 (69,93)	24 (77,28)
The first birth	9 (29,97)	12 (39,96)	9 (28,98)
Repeated birth	21 (69,93)	18 (59,94)	22 (70,84)
Urban residents	16 (53,28)	12 (39,96)	9 (28,98)
Rural residents	14 (46,62)	18 (59,94)	22 (70,84)
Natural childbirth	18 (59,94)	14 (46,62)	22 (70,84)
Emergency cesarean section	8 (26,64)*	9 (29,97)*	2 (6,44)
Planned cesarean section	4 (13,32)	7 (23,31)	7 (22,54)
Extragenital pathology			
Cardiovascular Diseases	22 (73,26)*	17 (56,61)*	2 (6,44)
Diseases of the urinary system	11 (36,63)*	3 (9,99)	1 (3,22)
Respiratory diseases	4 (13,32)	2 (6,66)	-
Diseases of the gastrointestinal tract	6 (19,98)	4 (13,32)	-
Diseases of the endocrine system	4 (13,32)	3 (9,99)	1 (3,22)
Acute viral infections during pregnancy	4 (13,32)	4 (13,32)	1 (3,22)
An old firstborn	2 (6,66)	1 (3,33)	1 (3,22)
Complicated obstetric history			
Induced and spontaneous abortions, stillbirths, children who died before one year of age	5 (16,65)	4 (13,32)	1 (3,22)
Infertility	5 (16,65)	4 (13,32)	1 (3,22)
In vitro fertilization	3 (9,99)	3 (9,99)	1 (3,22)
History of preterm labor	4 (13,32)	2 (6,66)	1 (3,22)
Gynecological Pathology			
Vaginitis	6 (19,98)	4 (13,32)	1 (3,22)
TORCH infections	5 (16,65)	2 (6,66)	1 (3,22)
Abnormalities in the development of the uterus	5 (16,65)	1 (3,33)	-
Cervical Incompetence	6 (19,98)	2 (6,66)	1 (3,22)
Course of Pregnancy			
Risk of miscarriage, premature birth	8 (26,64)*	5 (16,65)	1 (3,22)
Anemia of the II-III grade	9 (46,62)*	6 (28,12)	2 (6,44)
Feto-placental insufficiency with development of fetal retardation syndrome	9 (53,33)*	8 (28,12)*	1 (3,22)
Childbirth Complications			
Fetal distress	8 (26,64)*	9 (29,97)*	2 (6,44)
Prenatal death of one fetus out of twins	2 (6,66)	-	-
Premature rupture of the membranes	4 (13,32)	4 (13,32)	1 (3,22)
Premature detachment of a normally positioned placenta	4 (13,32)	3 (9,99)	1 (3,22)
Uterine bleeding	4 (13,32)	3 (9,99)	-
Abnormal fetal presentation	3 (9,99)	2 (6,66)	1 (3,22)

* – significant difference compared to the control, $p < 0.05$

In the course of the study, a panel of urinary and plasma biomarkers of kidney injury was analyzed, in particular to determine the relationship between them and the outcomes of interest – the risk of severe renal dysfunction and AKI. To determine the sensitivity and specificity of the most promising biomarkers (cystatin C (CysC), alpha-1-microglobulin (A1MG), beta-2-microglobulin (B2MG), urinary microalbumin (MA)), MedCalc software (version 16.1) was used to analyze the receiver operating characteristic (ROC) curves, area under ROC (AUROC), and sensitivity (SN).

Cystatin C is a low molecular weight protein of the thiol protease inhibitor group with a molecular weight of

13 kDa that is excreted by all cells of the human body, reabsorbed and catabolized in the proximal renal tubules, so that only trace amounts of this protein can be detected in urine in intact kidneys [18]. There are 2 main fractions of this protein: urinary, reflecting tubular dysfunction, and plasma, whose level changes are highly sensitive to glomerular filtration rate [19]. Cystatin C does not cross the placental barrier and therefore does not depend on the level of this protein in the mother's plasma. Cystatin C levels are variable depending on GA, birth weight and the presence of concomitant perinatal pathology and are independently associated with an increased risk of mortality in NICU patients [20,21].

According to the literature, an increase in the plasma level of cystatin C allows prediction of the development of AKI 24-48 hours before the appearance of a diagnostically significant increase in creatinine level, and thus allows detection of preclinical kidney damage without creatinine elevation [22]. This is due to the extracellular distribution of cystatin C, in contrast to the fact that plasma creatinine is distributed in the internal environment of the whole body, and therefore the increase in cystatin C levels is faster with a decrease in GFR. It is important to note that cystatin C levels do not undergo significant changes until after 40 weeks of postconceptional age due to the constant «recruitment» of new nephrons, although numerous studies have shown that preterm birth «interrupts» the pathohistological and pathophysiological pathways of postnatal renal ontogeny [23,24].

The results of the study describe an inversely proportional correlation between plasma cystatin C and GA at birth, but not with respect to postconceptional age. In particular, significantly higher levels of both plasma and urinary fractions of cystatin C are observed in groups of ELBW and VLBW preterm infants with severe perinatal pathology [23,24], and the level of cystatin C in plasma or urine is inversely proportional to kidney volume and reflects the state of nephrogenesis [25].

Alpha-1-microglobulin is a low molecular weight glycoprotein with a mass of 27 kDa that is reabsorbed by renal tubular cells, belongs to the group of proteins that bind heme and free radicals, and has protective properties, particularly against mitochondria [26, 27]. In tubular dysfunction, urinary levels of alpha-1-microglobulin increase, particularly in preterm infants, who have increased urinary excretion of this protein, which, according to the literature, is inversely correlated with GA. Taking into account the involvement of alpha-1-microglobulin in balancing the reactions of the antioxidant defense system, the increase in this indicator may indirectly indicate the intensity of the cascade of biochemical reactions associated with pathological oxidative stress in the setting of preterm birth and interrupted nephrogenesis [28,29].

Beta-2-microglobulin is a low molecular weight protein (11.8 Da) that forms the light chain of the major histocompatibility complex class I, is found on the cell membrane surface of all nucleated cells, is almost completely reabsorbed in the intact kidney, and is catabolized in the tubules [30-31]. This protein does not cross the placenta; according to the literature, its concentration is inversely related to GW. Beta-2-microglobulin levels are a sensitive

indicator of tubular dysfunction in neonates with moderate to severe asphyxia [30-32]. According to the literature, beta-2-microglobulin levels are significantly higher in preterm infants compared to term infants and gradually decrease with increasing postconceptional age [30-32]. This can be explained not only by the mechanisms of tubular differentiation that are actively taking place during the neonatal period, but also by the balance of the antioxidant defense system, as beta-2-microglobulin partially represents the severity of proinflammatory changes in the body of the AKI due to hypoxic stress [30-32].

Microalbuminuria [30-32] precedes proteinuria by its mechanism of occurrence, as there is a steady excretion of low molecular weight proteins in the presence of immature glomeruli and/or their damage. The reduction of the filtration surface in immature kidneys with a reduced number of nephrons leads to a decrease in renal function (Brenner's theory of hyperfiltration). It is microalbuminuria that precedes a decrease in glomerular filtration rate (GFR), and some studies have shown that in premature infants, microalbuminuria and subsequent proteinuria are associated with the loss of podocytes that provide ultrafiltration mechanisms. Persistent microalbuminuria has been shown to be a predictor of permanent renal dysfunction, particularly in chronic kidney disease [30-32].

The ROC curves of the above biomarkers as well as their sensitivity and specificity data in neonates of the study groups are shown in Diagrams 1-3 and Tables 2-4.

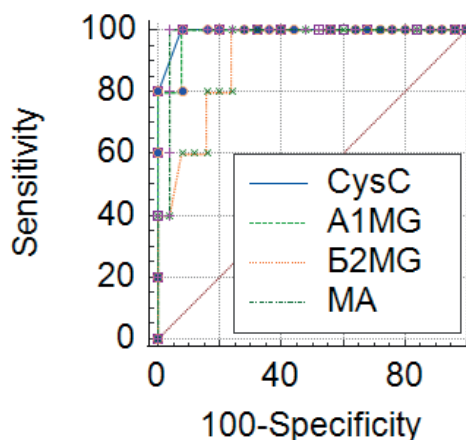


Diagram 1. Summary analysis of ROC curves of laboratory biomarkers of kidney injury in neonates of study group I

Table 2

Analysis of ROC curves of laboratory biomarkers of renal injury in neonates in Study Group I

Index	AUC	Standard error	p	95% DI
CisC, mg/L	0,992	0,00973	<0,0001	0,870-1,000
MA, mg/L	0,976	0,0259	<0,0001	0,843-1,000
α1MG, mg/L	0,984	0,0195	<0,0001	0,856-1,000
β2MG, mg/L	0,908	0,0596	<0,0001	0,745-0,982

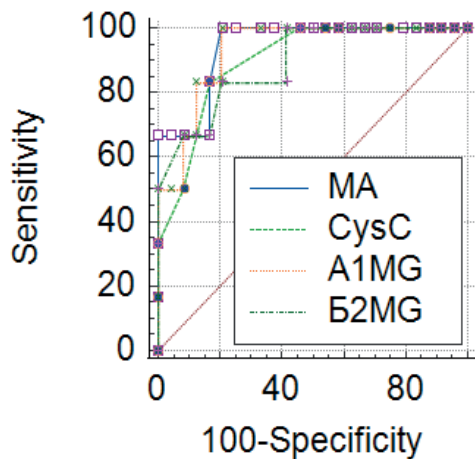


Diagram 2. Summary analysis of ROC curves of laboratory biomarkers of renal injury in neonates in study group II

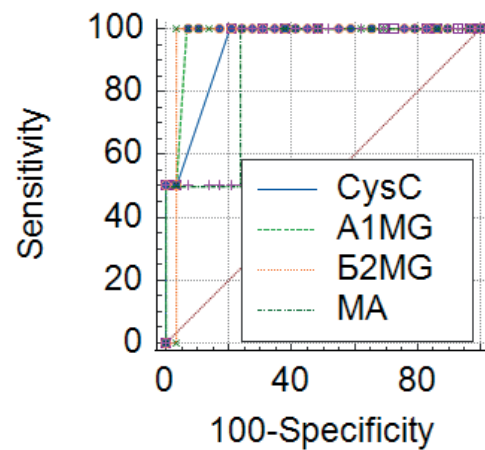


Diagram 3. Summary analysis of ROC curves of laboratory biomarkers of renal injury in neonates in study group III

Table 3

Analysis of ROC curves of laboratory biomarkers of renal injury in neonates in Study Group II

Index	AUC	Standard error	p	95% DI
CisC, mg/L	0,899	0,0601	<0,0001	0,734-0,979
MA, mg/L	0,941	0,0455	<0,0001	0,790-0,994
α1MG, mg/L	0,931	0,0473	<0,0001	0,775-0,991
β2MG, mg/L	0,892	0,0748	<0,0001	0,725-0,975

Table 4

Analysis of ROC curves of laboratory biomarkers of renal injury in neonates in Study Group III

Index	AUC	Standard error	p	95% DI
CisC, mg/L	0,940	0,0648	<0,0001	0,792-0,993
MA, mg/L	0,879	0,127	0,0029	0,712-0,968
α1MG, mg/L	0,974	0,0321	<0,0001	0,843-1,000
β2MG, mg/L	0,966	0,0345	<0,0001	0,830-0,999

Summarizing the results of the analysis of the ROC curves in the newborns of the study groups, it can be noted that these biomarkers are highly sensitive and specific not only for the detection of possible renal dysfunction, but also for the formation of a risk group – in PIs with moderate perinatal pathology, who are at risk of developing severe renal dysfunction. Thus, according to our data, the level of cystatin C in conditionally healthy PIs (group III of the study) was 0.73 ± 0.03 mg/l, in PIs with moderate perinatal pathology (group II) – 0.98 ± 0.04 mg/l, in PIs with severe perinatal pathology (group I) – 1.06 ± 0.04 mg/l. Analysis of the results of cystatin C levels in blood plasma of newborns of the study groups showed that the highest values of cystatin C levels in blood plasma were observed in group I of newborns with severe perinatal pathology ($p < 0.0001$), and cystatin C levels in group II of the study were statistically significantly higher in comparison with the control group, as well as when comparing the groups among themselves ($p_{III-II} < 0.0001$, $p_{III-IB} < 0.0001$, $p_{III-III} < 0.0001$), which not only reflects a violation of glomerular filtration mechanisms against the background of severe morphological and functional immaturity, but may also indicate subclinical dysfunction of severe degree

against the background of combined perinatal pathology in critically ill PIs.

The analysis of beta-2-microglobulin levels in the PIs of the study groups showed an inversely proportional correlation of this marker with GA, with the highest values in group I ($p < 0.0001$) compared to the control. Thus, the level of B2MG in conditionally healthy PIs (study group III) was 1.43 ± 0.07 mg/l, in group II PIs with moderate perinatal pathology – 1.86 ± 0.08 mg/l, in PIs with severe perinatal pathology (group I) – 3.85 ± 0.18 mg/l ($p_{III-II} < 0.0001$, $p_{III-IB} < 0.0001$, $p_{III-III} < 0.0001$), which not only reflects the severity of tubular dysfunction, but also allows us to speak to some extent about the degree of hypoxic renal damage.

Analysis of alpha-1-microglobulin levels in preterm infants of the study groups showed an inversely proportional correlation of this marker with GA, with the highest values in group I ($p < 0.0001$). The level of α1MG in the control group (study group III) was 8.64 ± 0.40 mg/l, in group II of PIs with moderate perinatal severity – 11.79 ± 0.27 mg/l, in PIs with severe perinatal pathology (group I) – 15.43 ± 0.54 mg/l ($p_{III-II} < 0.0001$, $p_{III-IB} < 0.0001$, $p_{III-III} < 0.0001$). When comparing the groups by severity

of disease, statistically significant differences were also found between group I and group II ($p < 0.0001$). This may also indicate that “late” preterm infants, in terms of the formation of mechanisms of postnatal renal adaptation from an anatomical and physiological point of view, resemble “conditionally mature” kidneys in newborns at 37 weeks and older.

Analysis of microalbuminuria levels in PIs of the study groups showed that the highest values were observed in newborns of group I with severe forms of perinatal pathology ($p < 0.0001$) and were statistically significantly higher in children of group II compared to controls. The level of MA in the control group (study group III) was 5.08 ± 0.21 mg/l, in group II of PIs with moderate perinatal pathology – 8.20 ± 0.23 mg/l, in PIs with severe perinatal pathology (group I) – 14.89 ± 0.41 mg/l (p III-II < 0.0001 , p II-IIB < 0.0001 , p II-III < 0.0001). The results of the study, which showed not only an inverse correlation between GA and weight, but also an inverse correlation with the index of total urinary protein, indicate that when interpreting the general urine analysis, overt proteinuria occurred only in neonates with severe perinatal pathology in critically ill preterm infants, whereas microalbuminuria at 34–36 weeks of age was mostly latent and, in the presence of concomitant perinatal pathology, may indicate preclinical moderate tubular dysfunction.

Thus, the development of renal dysfunction in PIs of the study groups is influenced by a complex of factors that, in combination with moderate or severe perinatal pathology, can cause the development of renal dysfunction, including the most threatening pathological syndrome – acute kidney injury. However, this condition is potentially reversible with timely early prognosis with the appropriate formation of risk groups for the development of renal dysfunction in PIs, including the use of minimally invasive, highly sensitive and specific biomarkers of renal damage, as well as to some extent to improve differential diagnostic approaches to determine the severity of disorders.

References:

1. Al-Mouqdad MM, Huseynova R, Khalil TM, Asfour YS, Asfour SS. Relationship between intraventricular hemorrhage and acute kidney injury in premature infants and its effect on neonatal mortality. *Sci Rep.* 2021; 24;11(1):13262. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92746-3>
2. Savrun T., Kocherha Z., Chekotun TV, Bykovska OA, Kyslov YO. Doslidzhennia hostroho urazhennia nyrok u peredchasno narodzhennykh novonarodzhennykh, yaki zaznali vplyvu perynatalnoi hipoksii. [Study of acute kidney injury in premature neonates exposed to perinatal hypoxia]. 2017; 4(62): 71-76. doi: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2017-4-62-71-76>
3. Frunza AV. Hostre poshkodzhennia nyrok u peredchasno narodzhennykh ditei: perynatalni chynnyky ryzyku. [Acute kidney injury in premature infants: perinatal risk factors.] *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna.* 2019;2 (32):45-52. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.7>
4. Phrunza A, Hodovanets Y, Babintseva A, Kovtyuk N, Makarova O. Laboratory Diagnostic Criteria of Renal Impairment in Premature Newborns with Severe Perinatal Pathology. *International Conference on Innovations in Science and Education. Proceeding of CBU in Medicine.* 2021;1: 12-17. doi: <https://doi.org/10.12955/pmp.v1.91>
5. Hodovanets Y, Frunza. Predyktory ta kliniko-paraklinichni osoblyvosti porushen funktsionalnogo stanu sechovydilnoi systemy u peredchasno narodzhennykh ditei. [Predictive factors and clinical and paraclinical features of urinary tract dysfunction in preterm infant]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna.* 2023; 13 (4(50):40-48. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.5>
6. Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, Wang YC, Lien R. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0187764. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187764>
7. Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhrman DY, Kellum JA. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? *Pediatr Nephrol.* 2017, 32(1):59-69. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3446-x>
8. Gallo D, de Bijl-Marcus KA, Alderliesten T, Lilien M, Groenendaal F. Early Acute Kidney Injury in Preterm and Term Neonates: Incidence, Outcome, and Associated Clinical Features. *Neonatology.* 2021;118(2):174-179. doi: <https://doi.org/10.1159/000513666>

Conclusions

1. The development of severe and moderate urinary system dysfunction in premature infants in the presence of perinatal pathology is based on multifactorial etiological factors and a significant amount of potentially nephroaggressive interventions aimed at maintaining vital activity and ensuring the body's adaptation to the conditions of extrauterine life.

2. Differential diagnosis of urinary system dysfunction by routine methods, taking into account the high frequency of multisystem mismatch in critically ill premature infants with combined perinatal pathology, is significantly difficult in the context of diagnosing an isolated syndrome against the background of morphological and functional immaturity of the body.

3. The identification of modern promising biomarkers of urinary system damage in premature infants is the main problem of neonatal nephrology, since the search for a set of ideal biomarkers is significantly limited due to the physiological characteristics of the organism of this pediatric cohort.

Prospects for further research. A significant diversity of literature data is due to the lack of large-scale multicenter studies, although in recent years the attention of scientists and leading clinicians has been focused on the search for new unified strategies for prognosis and differential diagnosis to cover the problem at the preclinical stage of pathology development. This creates the need for further in-depth study of the main mechanisms of pathogenesis of renal dysfunction, taking into account the gestational age of newborns in association with perinatal pathology.

Conflicts of interest. There are no actual or potential conflicts of interest related to this publication.

Funding sources. The article was published without financial support.

9. Raina R, Chakraborty R, Tibrewal A, Sethi SK, Bunchman T. Advances in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Res.* 2022, 91(1):44-55. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01452-3>
10. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF, Ploeg RJ, Leuvenink HGD. Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J Clin Med.* 2020, 17;9(1):253. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9010253>
11. Selewski DT, Akcan-Arikan A, Bonachea EM, Gist KM, Goldstein SL, Hanna M, Joseph C, Mahan JD, Nada A, Nathan AT, Reidy K, Staples A, Wintermark P, Boohaker LJ, Griffin R, Askenazi DJ, Guillet R; Neonatal Kidney Collaborative. The impact of fluid balance on outcomes in critically ill near-term/term neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatr Res.* 201, 85(1):79-85. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0183-9>
12. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, Reidy K, Tipple TE, Jetton JG, Kent AL, Abitbol CL, Ambalavanan N, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Selewski DT, Harer MW; Neonatal Kidney Collaborative Board. Advances in Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2021, 148(5): e2021051220. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051220>
13. Xu X, Nie S, Xu H, Liu B, Weng J, Chen C, Liu H, Yang Q, Li H, Kong Y, Li G, Wan Q, Zha Y, Hu Y, Xu G, Shi Y, Zhou Y, Su G, Tang Y, Li Y, Su L, Chen R, Cao Y, Gao P, Zhou S, Zhang X, Luo F, Xu R, Gao Q, Hou FF. Detecting Neonatal AKI by Serum Cystatin C. *J Am Soc Nephrol.* 2023, 1;34(7):1253-1263. doi: <https://doi.org/10.1681/asn.000000000000125>
14. Sokou R, Tritzialo M, Piovani D, Konstantinidi A, Tsantes AG, Ioakeimidis G, Lampridou M, Parastatidou S, Iacovidou N, Kokoris S, Nikolopoulos GK, Kopterides P, Bonovas S, & Tsantes A. Comparative Performance of Four Established Neonatal Disease Scoring Systems in Predicting In-Hospital Mortality and the Potential Role of Thromboelastometry. *Diagnostics.* 2021, 11(11), 1955. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111955>
15. Richardson, D K, Corcoran JD, Escobar, GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal of pediatrics.* 2001, 138(1), 92-100. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.109608>
16. Cetinkaya M, Köksal N, Özkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *American journal of critical care: an official publication, American Association of Critical-Care Nurses.* 2012, 21(5), 328-337. doi: <https://doi.org/10.4037/ajcc2012312>
17. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012, 2:1-138. <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
18. Capelli I, Vitali F, Zappulo F, Martini S, Donadei C, Cappuccilli M, Leonardi L, Girardi A, Aiello V, Galletti S, Faldella G, Poluzzi E, DE Ponti F, Gaetano M. Biomarkers of Kidney Injury in Very-low-birth-weight Preterm Infants: Influence of Maternal and Neonatal Factors. *In Vivo.* 2020, 34(3):1333-1339. doi: <https://doi.org/10.21873/invivo.11910>
19. Fang F, Hu X, Dai X, Wang S, Bai Z, Chen J, Pan J, Li X, Wang J, Li Y. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Crit Care.* 2018, 10;22(1):256. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2193-8>
20. Yang Y, Wu Y, Pan JJ, Cheng R. Change of cystatin C values in preterm infants with asphyxia-From two centers of China. *J Clin Lab Anal.* 2017, 31(5): e22070. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.22070>
21. Correa LP, Marzano ACS, Silva Filha R, Magalhães RC, Simoes-E-Silva AC. Biomarkers of renal function in preterm neonates at 72h and 3weeks of life. *J Pediatr (Rio J).* 2021, 97(5):508-513. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.11.006>
22. Salem F, Johnson TN, Hodgkinson ABJ, Ogungbenro K and Rostami-Hodjegan A. Does «Birth» as an Event Impact Maturation Trajectory of Renal Clearance via Glomerular Filtration? Reexamining Data in Preterm and Full-Term Neonates by Avoiding the Creatinine Bias. *The Journal of Clinical Pharmacology,* 2021, 61: 159-171 doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1725>
23. Filler G, Ferris MED. Discrepant changes of urinary cystatin C and other urinary biomarkers in preterm neonates. *J Pediatr.* 2021, 97(5):473-475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.02.002>
24. Kandasamy Y, Rudd D. Cystatin C: A more reliable biomarker of renal function in young infants? A longitudinal cohort study. *Acta Paediatr.* 2021, 110(4):1341-1345. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15538>
25. Barbati A, Aisa MC, Cappuccini B, Zamara M, Gerli S, Di Renzo GC. Urinary Cystatin-C, a marker to assess and monitor neonatal kidney maturation and function: validation in twins. *Pediatr Res.* 2021, 89(4):932-939. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0965-8>
26. Levin-Schwartz Y, Curtin P, Svensson K, Fernandez NF, Kim-Schulze S, Hair GM, Flores D, Pantic I, Tamayo-Ortiz M, Luisa Pizano-Zárate M, Gennings C, Satlin LM, Baccarelli AA, Tellez-Rojo MM, Wright RO, Sanders AP. Length of gestation and birth weight are associated with indices of combined kidney biomarkers in early childhood. *PLoS One.* 2019, 31;14(12): e0227219. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227219>
27. Romantsik O, Agyemang AA, Sveinsdóttir S, Rutardóttir S, Holmqvist B, Cinthio M, Mörgelin M, Gumus G, Karlsson H, Hansson SR, Åkerström B, Ley D, Gram M. The heme and radical scavenger α 1-microglobulin (A1M) confers early protection of the immature brain following preterm intraventricular hemorrhage. *J Neuroinflammation.* 2019, 7;16(1):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1486-4>
28. Hansson M, Gustafsson R, Jacquet C, Chebaane N, Satchell S, Thunberg T, Ahlm C, Fors Connolly AM. Cystatin C and α -1-Microglobulin Predict Severe Acute Kidney Injury in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Pathogens.* 2020, 18;9(8):666. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens9080666>
29. Van den Eynde J, Salaets T, Louw JJ, Herman J, Breysem L, Vlasselaers D, Desmet L, Meyns B, Budts W, Gewillig M, Mekahli D. Persistent Markers of Kidney Injury in Children Who Developed Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2022, 5;11(7): e024266. doi: <https://doi.org/10.1161/jaha.121.024266>
30. Batista Muñoz A, Hadley S, Iriondo Sanz M, Agut Quijano T, Camprubí Camprubí M. Role of beta-2-microglobulin as a biomarker in very preterm and extremely preterm infants with CNS inflammation. *PLoS One.* 2019, 7;14(5): e0216498. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216498>
31. Nagai S, Fujioka K, Minamikawa S, Nozu K, Iijima K. Bilateral Renal Hypoplasia with High β 2-Microglobulinuria in the Neonatal Period. *Kobe J Med Sci.* 2021 Aug 2;67(1): E34-E37. PMID: 34344855; PMCID: PMC8622258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8622258/>
32. Levin-Schwartz Y, Curtin P, Svensson K, Fernandez NF, Kim-Schulze S, Hair GM, Flores D, Pantic I, Tamayo-Ortiz M, Luisa Pizano-Zárate M, Gennings C, Satlin LM, Baccarelli AA, Tellez-Rojo MM, Wright RO, Sanders AP. Length of gestation and birth weight are associated with indices of combined kidney biomarkers in early childhood. *PLoS One.* 2019, 31;14(12): e0227219. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227219>

ДИСФУНКЦІЯ НИРОК ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, ЧУТЛИВІСТЬ ТА СПЕЦИФІЧНІСТЬ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ УРАЖЕННЯ*А. В. Фрунза, Ю. Д. Годованець***Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)****Резюме.**

Основний тягар неонатальної захворюваності серед критично хворих передчасно народжених дітей, незважаючи на вагомий досягнення та стрімкий розвиток технологій виходжування, на сучасному етапі найчастіше пов'язують із неонатальним сепсисом, перинатальною асфіксією та розвитком синдрому поліорганної невідповідності. Як складова даного синдрому у новонароджених, що мали комбіновану перинатальну патологію впродовж раннього неонатального періоду, маніфестує важка ренальна дисфункція аж до виникнення гострого пошкодження нирок, що тісно корелює з підвищенням летальності. Частота гострого пошкодження нирок у критично хворих передчасно народжених дітей значно варіює і за різними даними новонароджених складає від 25 до 77 %. Суттєвою проблемою у галузі неонатальної нефрології залишається відсутність уніфікованих підходів до діагностики дисфункції нирок середнього та важкого ступеню на субклінічному етапі, що дозволило би своєчасно формувати групи ризику та оптимізувати інтервенційні стратегії.

Мета дослідження. Провести аналіз даних клінічної характеристики, факторів ризику та результатів додаткового параклінічного обстеження у передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34-36/6 тижнів, що мали перинатальну патологію важкого та середнього ступеню впродовж раннього неонатального періоду.

Матеріал та методи дослідження. Проведено комплексне дослідження 91 передчасно народженої дитини з перинатальною патологією середнього та важкого ступеню, з яких I групу склали 30 дітей гестаційним віком 34-36/6 тижнів з важкою перинатальною патологією та II групу – 30 дітей з гестаційним віком 34-36/6 тижнів, що мали перинатальну патологію середнього ступеня важкості; до III (контрольної) групи увійшли 31 умовно здорова передчасно народжена дитина з гестаційним віком 34-36/6 тижнів.

Діагностику гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей груп порівняння було проведено згідно Міжнародних критеріїв Kidney Disease: Improving Global Outcomes у модифікації за J. G. Jetton та D. J. Askenazi (2015). Для оцінювання ступеня важкості поліорганної невідповідності за умов перинатальної патології було використано міжнародну шкалу шкалу Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score. Ефективність терапевтичних інтервенцій було оцінено з використанням міжнародної шкали Neonatal Therapeutic Intervention Scoring, а важкість стану пацієнтів у динаміці – за допомогою неонатальної шкали Score for Neonatal Acute Physiology.

Дослідження біохімічного спектру сечі у дітей груп спостереження, зокрема визначення рівня маркерів ураження нирок – альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну, мікроальбуміну, цистатину С було проведено на базі проблемної науково-дослідної лабораторії Буковинського державного медичного університету МОЗ України з використанням автоматичного аналізатору «ACCENT-200» та «ACCENT-200 II SEN». Забір сечі проводився на 3-у добу життя дитини (у проміжку між 48-72 годинами життя), у одноразові стерильні контейнери, у кількості не менше 5 мл. Забір крові для визначення рівня цистатину С було проведено у аналогічні терміни, у кількості 0,5-1,0 мл, із дотриманням правил асептики та антисептики у одноразові стерильні пробірки. Для визначення концентрації цистатину С та мікроальбуміну сечі було використано турбодиметричний імунологічний метод. Визначення вмісту альфа-1-мікроглобуліну було проведено за допомогою автоматичного аналізатору ACCENT-200 шляхом визначення аглютинації за зміною абсорбції (572 нм), з визначенням актуальної концентрації шляхом інтерполяції з калібрувальною кривою побудованою за калібраторами з відомою концентрацією. Визначення концентрації бета-2-мікроглобуліну у сечі було проведено з використанням методу конкурентного хемілюмінісцентного аналізу.

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.).

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснено за допомогою програмного забезпечення «Statistica 10» (StatSoft Inc., США, 2010), MedCalc Software (Version 16.1) з розрахунком відношення шансів коефіцієнту експесу (Chi-squared), коефіцієнту співвідношення шансів (КСШ, Odds ratio, OR), 95 % довірчого інтервалу (95 % Confidence Interval, CI), статистично значимі відмінності між групами дослідження було враховано при значенні $p < 0,005$. За допомогою MedCalc Software (Version 16.1) було проведено аналіз ROC-кривих (Receiver Operating Characteristic Curve – операційних характеристичних кривих), AUROC (Area Under ROC) – площа під операційною характеристичною кривою, а також чутливості (ЧТ, Sensitivity) та специфічності (СП, Specificity).

Дисертаційна робота виконувалась у межах науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: НДР «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, терміни виконання 2015-2019 рр.); НДР «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, терміни виконання 2020-2024 рр.)

Результати дослідження. Отримані дані продемонстрували статистично значимі асоціації між ризиком розвитку важкої дисфункції нирок та низкою антенатальних та постнатальних факторів, що несприятливо впливають на перебіг раннього неонатального періоду. Відмічено дистрес плоду під час вагітності та пологів, ургентний кесарев розтин, загроза самовільного викидня та передчасних пологів, порушення плодово-плацентарного кровотоку. Статистично значимі асоціації щодо розвитку дисфункції нирок помірного та важкого ступеню мають обтяжений анамнез щодо екстрагенітальної патології у матері, а саме, патології серцево-судинної, сечовидільної системи та анемії ($p < 0,005$). Структура перинатальної патології у передчасно народжених дітей дуже часто є комбінованою та складною для діагностики. Значна частина новонароджених мала клінічні прояви синдрому поліорганної недостатності, в комплексі якого були ознаки дисфункції нирок. Це обумовлює доцільність вивчення

комплексу новітніх потенційних біомаркерів ренальної дисфункції, зокрема таких як цистатін С, альфа-1-мікроглобулін, бета-2-мікроглобулін та мікроальбумін для створення відповідної прогностичної моделі та своєчасного формування груп ризику серед зазначеної категорії дітей.

Висновки. Основою розвитку ренальної дисфункції помірного та важкого ступеню у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології є поліетіологічність на фоні морфо-функціональної незрілості організму, що має чіткий зв'язок із гестаційним віком та масою тіла при народженні. Компенсаторно-приспосувальні особливості «незрілих» нирок на момент народження є лімітованими, що за наявності поєднаної патології відіграє суттєву роль для формування важкості перебігу захворювань. Своєчасне прогнозування та діагностика дисфункції нирок на ранніх етапах її розвитку надає можливість підвищення якості та ефективності медичної допомоги та покращення результатів лікування.

Ключові слова: діти; передчасно народжені діти; гостре пошкодження нирок; чинники ризику; клінічні особливості; лабораторна діагностика.

Contact Information:

Alina Frunza – Postgraduate student, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: frunzaalina@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9178-5004>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AAY-1624-2021>

Yuliya Godovanets – 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>

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

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

Контактна інформація:

Фрунза Аліна Владиславівна – аспірант кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: frunzaalina@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9178-5004>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AAY-1624-2021>

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>

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

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



Received for editorial office on 23/12/2023
Signed for printing on 10/02/2024

UDC: 616.98:578.834.1-036.1:612.015.6:577.161.1/2]-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.6

H. A. Pavlyshyn, O. V. Labivka, K. V. Kozak

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

MICRONUTRIENT STATUS
(VITAMINS A AND D) AND ITS EFFECT
ON THE SEVERITY OF THE COURSE
OF COVID-19 IN CHILDREN

Summary

A strong immune response is important during recovery from COVID-19, and its status is influenced by several micronutrients. Vitamin D is important in regulating the immune response and protecting against respiratory infections. Vitamin A also has immunomodulatory effects, inhibiting viral replication and enhancing immune responses, thereby reducing morbidity and mortality from COVID-19.

The aim of research was to study the levels of vitamins A, D, and retinol-binding protein 4 in children with COVID-19, and their associations with the severity of the disease.

Material and Methods. 112 children aged 1 month to 18 years with COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction (PCR) in nasal swabs or by a positive serologic test (IgM and IgG or IgM). In all children, vitamin D levels were determined by the colorimetric enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Monobind test system. Vitamin A and retinol binding protein 4 (RBP4) levels were determined by the colorimetric enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Elabscience test system.

Statistical analysis was performed using Stat Plus (its 95 % confidence interval (95 % CI) was calculated for the mean values, and the Kruskal-Wallis test (H-test) was used as the reliability criterion for checking the equality of the medians of several samples). The level of statistical significance was set at $P < 0.05$.

The study was conducted in accordance with the rules of patient safety and ethical principles of scientific medical research involving human subjects (2000). The permission to conduct this study was granted by the Bioethics Commission (Protocol No. 73, dated April 3, 2023). The parents (legal representatives) of the patients gave their written consent to the conduct of this study.

This study is a fragment of research work «Optimizing the diagnosis of clinical and pathogenetic characteristics of the COVID-19 coronavirus infection in children with comorbid pathology and treatment features» (state registration No. 0123U100064, 2023-2025).

Results. The mean age of the children was (7.04 ± 5.75) years (95 % CI 5.96-8.12). According to the severity of the disease, 57 children (50.89 %) had a mild course, 43 children (38.39 %) had a moderate course, and 12 children (10.72 %) had a severe course. The concentration of vitamin D in children with mild course of COVID-19 was 30.91 ng/ml, in children with moderate course – 29.10 ng/ml, in children with severe course – 22.42 ng/ml ($P < 0.05$). The level of vitamin A also varied in children with different severity of the disease: in mild COVID-19 it was 456.10 ng/ml, in moderate – 347.30 ng/ml, and in severe – 242.90 ng/ml ($P < 0.001$). At the same time, the level of retinol binding protein 4 was 30.66 ng/ml in mild disease, 33.07 ng/ml in moderate disease and 23.28 ng/ml in severe disease.

Conclusions. Children with moderate and severe COVID-19 have significantly lower levels of vitamins A, D, and RBP4 compared to uninfected individuals. Vitamin A and RBP4 levels were age-dependent, and vitamin D levels did not show age-related patterns. Lower levels of vitamins A and D are associated with higher levels of pro-inflammatory markers – CRP, leukocytes and ESR.

Key words: COVID-19; Children; Vitamin D; Vitamin A; Retinol-binding protein 4.

Introduction

COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, has now become the cause of a large-scale outbreak of the disease with a diverse clinical picture, severe complications and high mortality [1].

In the publications, researchers point out that the proportion of children among the sick is much lower than that of adults. Children represent 1-11 % of patients with confirmed disease [2,3]. Children acquire a new infection but tolerate it more easily than adults, and complications and adverse effects are less frequent [4,5].

Since the beginning of the coronavirus pandemic, the scientific community has been urgently seeking reliable biomarkers of disease progression for the early identification of high-risk patients [1]. Due to the rapid spread of the disease, there is a need to stratify patients into risk categories immediately after diagnosis to ensure optimal allocation of resources [6]. Reliable biomarkers would be useful for screening, clinical management, and prevention of serious complications [1].

Studies confirm that a sustained immune response is critical in the recovery process from COVID-19 [7]. A large body of knowledge has also accumulated on the influence of various micronutrients on the state of the immune system. In addition, micronutrients are involved in the coordination of innate and adaptive immune responses to viral infections, particularly in the regulation of pro- and anti-inflammatory responses in the human body [8]. In addition, an insufficient amount of trace elements not only weakens the immune system in the fight against viral infections, but also contributes to the emergence of more virulent strains due to changes in the genetic composition of the viral genome [9]. Adequate immunity requires a constant supply of nutrients. Vitamins and microelements have a significant, often synergistic, effect at each stage of immune protection [10].

Vitamin A plays an immunoregulatory role in cellular and humoral immune responses [11]. It induces an immediate innate antiviral immune response in infected cells [12]. Vitamin A inhibits viral replication, promotes the

immune response, and reduces the morbidity and mortality of some viral infections [13]. Retinol-binding protein (RBP4) is synthesized in the liver and is responsible for binding retinol and transporting it to the organs.

Vitamin D has many important functions, not only in phosphorus-calcium metabolism, but also in immunity and antimicrobial response. It has important effects on the host immune system, modulating both innate and adaptive immunity and regulating the inflammatory cascade [14,15]. Vitamin D deficiency is known to be the major risk factor for the development of infectious diseases [13,15-16]. Vitamin D deficiency has been shown to increase the morbidity and severity of COVID-19 [17].

The purpose of this study was to analyze the levels of vitamins A, D, and retinol-binding protein 4 in children with COVID-19, evaluate their indicators depending on the severity of the disease and study the interrelationship between vitamin level and pro-inflammatory markers.

Material and Methods. 112 children aged 1 month to 18 years with COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction (PCR) in nasal swabs or/and positive serological test (IgM and IgG, or IgM) who were in the infectious disease department of the Ternopil City Children's Hospital from March 2021 to May 2023. Blood samples were taken on the first day after hospital admission.

According to the severity of the course of the disease, 3 groups of patients were formed: Group I – children with a mild course of the disease, which was diagnosed in 57 children, Group II – 43 children – with a moderate course, Group III – 12 children with a severe course (Table 1).

The degree of severity of the course of COVID-19 was determined according to medical recommendations [18] – the presence and severity of such clinical symptoms as cough, weakness, sore throat, shortness of breath during physical exertion, indicators of body temperature and respiratory rate, confirmation of pneumonia in a child (using computerized tomography of the lungs), indicators of blood oxygen saturation (SpO₂), the level of C-reactive protein in blood serum.

The control group included 23 practically healthy children, aged from 1 month to 18 years, without clinical signs or anamnestic data that would indicate the presence of acute or chronic infectious and/or somatic pathology.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). *The Bioethics Commission of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Protocol No 73 dated April 03, 2023) approved the study.* Individual informed consent for this analysis was obtained from all children's caregivers.

In all 135 children, from the study and control groups, the levels of vitamins A, D, and retinol-binding protein 4 (RBP4) were determined in the laboratory by the colorimetric method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Elabscience test system (for vitamin A and RBP4) and Monobind (for vitamin D).

A sufficient level of vitamin A was considered to be ≥ 300 ng/ml, vitamin A insufficiency – 200~300 ng/ml, a slight deficiency – 100~200 ng/ml, and a deficiency – < 100 ng/ml [19].

A sufficient level of vitamin D was considered to be 30-100 ng/ml, a deficiency of vitamin D – 29-20 ng/ml, and a deficiency – < 20 ng/ml [20].

Statistical analysis was performed using Stat Plus (their 95 % confidence interval (95 % CI) was calculated for the average values, and the reliability criterion for checking the equality of the medians of several samples is the Kruskal-Wallis test (H-test). The level of statistical significance was taken to be $P < 0.05$).

This study is a fragment of research work «Optimizing the diagnosis of clinical and pathogenetic characteristics of the COVID-19 coronavirus infection in children with comorbid pathology and treatment features» (state registration No. 0123U100064, 2023-2025).

Results and discussion

The mean age of the children studied was (7.04±5.75) years (95 % CI 5.96-8.12). The ratio of boys to girls was 1:1.15.

Based on the COVID-19 severity, the children were divided into three groups – 57 children (50.89 %) had a mild course of the disease and the mean age in this group was (6.73±5.77) years (95 % CI 5.23-8.23), 43 children (38.39 %) had a moderate course of the disease with the mean age (7.9±5.76) years (95 % CI 6.16-9.64), and 12 children (10.72 %) had a severe course and the mean age in this group was (7.31±6.22) years (95 % CI 3.36-11.26), the mean age of the control group was (6.92±5.72) years (95 % CI 4.45-9.39).

The vitamin A level in children with mild disease was 456.10 ng/mL, which was significantly higher than that in the moderate (347.30 ng/mL) and severe (242.90 ng/mL) groups ($P < 0.05$) (Table 1). Patients with moderate and severe SARS-CoV-2 infection had significantly lower vitamin A levels compared with non-infected persons ($P < 0.05$). At the same time, vitamin A levels did not differ between patients with mild COVID-19 and the control group ($P > 0.05$).

The level of retinol binding protein 4 was 30.66 ng/ml in mild, 33.07 ng/ml in moderate and 23.28 ng/ml in severe cases. No significant differences were found between the groups with COVID-19 ($p > 0.05$) (Table 1). At the same time, RBP4 was significantly lower in patients with severe COVID-19 compared to healthy subjects ($P < 0.05$).

The concentration of vitamin D in children with mild course of COVID-19 was 30.91 ng/ml, in children with moderate course – 29.10 ng/ml, in children with severe course – 22.42 ng/ml (Table 1). The vitamin D level in the control group was significantly higher than in patients with moderate and severe course ($P < 0.05$).

The study showed that most children with mild disease (85.96 %) and moderate disease (67.44 %) had sufficient vitamin A. In the case of severe COVID-19, 58.00 % of the children had vitamin A insufficiency. Vitamin A deficiency was significantly more frequent in patients with severe COVID-19 (25.00 %) compared to mild (12.28 %) and moderate (6.98 %) disease severity (Table 2).

Table 1

The concentration of vitamins varied according to the severity of the course of the disease

Groups	Vitamin A, ng/ml	Retinol-binding protein 4, ng/ml	Vitamin D, ng/ml
Mild COVID-19 course (1)	456.10 (394.00; 566.00)	30.66 (26.74; 37.12)	30.91 (21.50; 42.45)
Moderate COVID-19 course (2)	347.30 (279.60; 503.10)	33.07 (26.73; 43.13)	29.10 (21.25; 37.68)
Severe COVID-19 course (3)	242.90 (203.25; 272.55)	23.28 (18.09; 26.81)	22.42 (18.99; 30.50)
The control group (4)	487.00 (430.50; 653.90)	37.38 (31.94; 43.59)	37.90 (34.60; 43.25)
Kruskal-Wallis test	H=30.18; P<0.001*	H=12.02; P=0.007*	H=14.34; P=0.003*
P<0.05*	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₂₋₄ , P ₃₋₄	P ₃₋₄	P ₂₋₄ , P ₃₋₄

Note. * – statistically significant result.

Table 2

Levels of vitamin A and the disease severity

Vitamin A level	COVID-19 groups						The control group	
	A mild course		A moderate course		A severe course		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Sufficient level	49	85.96	29	67.44	2	16.67	23	100.00
Insufficiency	1	1.75	11	25.58	7	58.33	0	0
Mild deficiency	7	12.28	2	4.65	3	25.00	0	0
Deficiency	0	0	1	2.33	0	0	0	0

Note 1. $\chi^2=47.85$; P<0.001*.

Note 2. * – statistically significant result.

Most children with a mild course of COVID-19 (55.56 %) and with a moderate course (42.86 %) had a sufficient level

of vitamin D. Vitamin D deficiency was more typical for children with a severe disease course (41.67 %) (Table 3).

Table 3

Vitamin D levels and disease severity

The level of vitamin D	COVID-19 groups						The control group	
	A mild course		A moderate course		A severe course		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Sufficient level	20	55.56	12	42.86	3	25.00	13	86.67
Insufficiency	9	25.00	11	39.29	4	33.33	2	13.33
Deficiency	7	19.44	5	17.86	5	41.67	0	0

Note 1. $\chi^2=14.41$; P=0.013*.

Note 2. * – statistically significant result.

The research revealed that vitamin A and D deficiencies were significantly more common in children with coronavirus infection compared to healthy children who made up the control group (P<0.05) (Table 2 and Table 3).

A mild course of the disease was found in 13 children (22.81 %) aged less than 1 year (group I), 25 children (43.86 %) aged 1 to 10 years (group II), and 19 children (33.33 %) aged over 10 years (group III). In the group of children with moderate course of the disease, there

were 5 children (9.30 %) who were infants, 24 children (55.81 %) aged 1 to 10 years, and 15 children (34.88 %) over 10 years. In the group of children with severe disease, there were 2 children (16.67 %) less than 1 year of age, 6 children (50.00 %) 1 to 10 years of age, and 4 children (33.33 %) over 10 years of age (Table 4). There were no significant age differences between the groups of children with different severity of coronavirus infection ($\chi^2=3.37$; P=0.497).

Table 4

Age groups of children and the severity of the disease

Age groups	A mild course		A moderate course		A severe course	
	n	%	n	%	n	%
< 1 year	13	22.81	4	9.30	2	16.67
1-10 years	25	43.86	24	55.81	6	50.00
>10 years	19	33.33	15	34.88	4	33.33

Note 1. $\chi^2=3.37$; P=0.497.

It was found that children of the older age group (>10 years) have a lower level of vitamin A – 390.85 ng/ml compared to younger patients – 498.40 ng/ml ($P < 0.05$). It should be noted that the level of RBP4 increases with the age of the child – in children under 1 year – 25.09 ng/ml, in children 1-10 years – 31.13 ng/ml, and in children over 10 years – 33.26 ng/ml. At the same time, no age-related differences in vitamin D concentration were found (Table 5).

According to the study results, the content of vitamins A and D, as well as RBP4, did not differ between boys and girls ($P > 0.05$) (Table 6).

It has been established that vitamin A deficiency is associated with higher levels of CRP, ESR, and leukocytosis (Table 7). At the same time, an increase in the value of ESR is characteristic of patients with vitamin D deficiency (Table 7).

Table 5

Age differences and the concentration of vitamins A, D and RBP4

Age group	Vitamin A, ng/ml	Retinol-binding protein 4, ng/ml	Vitamin D, ng/ml
< 1 year	498.40 (383.90; 566.0)	25.09 (19.34; 30.66)	32.83 (19.42; 45.35)
1-10 years	398.00 (263.30; 532.70)	31.13 (26.45; 40.68)	29.16 (22.19; 37.09)
>10 years	390.85 (241.80; 507.40)	33.26 (26.84; 43.06)	25.60 (21.16; 32.26)
Kruskal-Wallis test	H=5.78; P=0.045*	H=7.14; P=0.028*	H=1.96; P=0.374
P<0.05*	P_{1-3}	P_{1-3}	–

Note. * – statistically significant result.

Table 6

Gender differences and the concentration of vitamins A, D and RBP4

Gender	Vitamin A, ng/ml	Retinol-binding protein 4, ng/ml	Vitamin D, ng/ml
Boys	423.65 (285.15; 533.95)	29.62 (22.39; 36.82)	30.90 (21.56; 36.81)
Girls	395.05 (250.10; 513.45)	31.08 (25.16; 40.68)	25.64 (19.71; 34.49)

Note. P>0.05.

Table 7

Levels of CRP, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and ESR depending on the micronutrient status (vitamins A and D) of the patients

Indicator	Vitamin A			Vitamin D		
	Sufficient level	Insufficiency	Deficiency	Sufficient level	Insufficiency	Deficiency
CRP, mg/l	7.35 (4.15; 14.05)	13.80 (9.40; 26.60)	14.96 (7.05; 33.80)	8.90 (4.50; 24.00)	7.40 (5.50; 21.90)	15.09 (9.45; 32.75)
H=8.68; P=0.013*; $P_{1-2,1-3} < 0.05^*$			H=2.96; P=0.228			
Leukocytes, 10 ⁹ /l	7.23 (4.40; 9.58)	7.71 (4.00; 12.90)	11.50 (7.87; 15.32)	7.83 (5.20; 10.24)	7.39 (4.42; 12.90)	9.88 (6.79; 15.56)
H=7.80; P=0.020*; $P_{1-3} < 0.05^*$			H=2.49; P=0.288			
Neutrophils, %	55.00 (38.00; 67.50)	59.00 (45.00; 75.00)	64.00 (48.00; 70.00)	54.00 (36.00; 60.00)	64.00 (39.00; 75.00)	66.00 (41.00; 83.00)
H=1.30; P=0.522			H=3.46; P=0.177			
Lymphocytes, %	38.00 (25.00; 49.00)	23.50 (18.00; 45.00)	26.00 (21.00; 40.00)	38.00 (25.20; 49.00)	22.50 (18.00; 40.00)	26.00 (17.00; 47.00)
H=4.13; P=0.127			H=5.08; P=0.079			
ESR, mm/h	6.00 (4.00; 12.00)	17.00 (8.00; 21.00)	21.00 (5.00; 27.00)	6.00 (5.00; 16.00)	8.00 (6.00; 19.00)	17.00 (12.00; 22.00)
H=14.92; P<0.001*, $P_{1-2,1-3} < 0.05^*$				H=7.00; P=0.030*; $P_{1-3} < 0.05^*$		

Note. * – statistically significant result.

The SARS-CoV-2 virus affects human immunity, i.e. the severity of the infection depends on the immune competence [21]. It is known that a change in the status of trace elements in the body can influence the course of immunological processes [22]. Clinical studies indicate the vital role of trace elements in the prevention and treatment of viral infections [23].

Vitamins A and D have received particular attention in recent years, as these vitamins have been shown to play unexpected key roles in the immune response [17].

Vitamins A and D play important roles in the immune response, and deficiency of each is associated with more severe disease and complications in children with respiratory infections [17, 24-25]. Low vitamin D levels are

associated with an increased incidence of upper respiratory tract infections [24]. Therefore, in our study, children with mild disease had higher levels of vitamins A and D than children with moderate or severe disease.

In addition, higher levels of vitamins A and D have been shown to reduce the body's inflammatory response to infectious diseases [17, 18]. In our study, we observed higher levels of ESR and C-reactive protein in patients with lower levels of vitamin A.

Vitamins A and D interact, cross-regulate, and affect numerous organ systems, including the lungs and their epithelial cells [17, 26]. Low levels of vitamins D and A are significantly associated with higher rates of intensive care unit admission and mechanical ventilation [27]. These findings are consistent with the results of our study, where children with higher levels of these vitamins did not require intensive care, whereas lower levels of vitamins A and D were observed in severe cases of COVID-19 that required treatment in the intensive care unit.

Conclusions

In our study, both insufficiency and deficiency of vitamins A and D were more frequently observed in children with coronavirus infection compared to healthy children. The levels of vitamin A were related to the severity of the disease: sufficient levels of vitamin A were more typical for a mild course of COVID-19, whereas insufficiency and

deficiency were more typical for a moderate and severe course. Vitamin A levels were higher in children with mild disease compared to groups of children with moderate and severe COVID-19.

Research has shown that vitamin D insufficiency and deficiency are most commonly associated with the severe course of COVID-19. The frequency of adequate vitamin D levels is significantly lower in patients with severe COVID-19 compared to healthy children as well as children with mild disease severity.

Study results showed that lower levels of vitamins A and D are associated with higher levels of pro-inflammatory markers – CRP, leukocytes and ESR.

Concentrations of vitamins A, D, and retinol-binding protein 4 did not differ by sex. Vitamin A levels were significantly lower in children over 10 years of age than in infants. RBP4 levels increased with age. Vitamin D levels did not show age-related patterns.

The presence of micronutrient deficiencies in infected individuals and the effect of micronutrient supplementation on overall disease outcome may be of great interest in the use of micronutrients for the prevention and/or treatment of infectious diseases such as COVID-19.

Conflict of interest: none.

Funding sources: self-funded.

References:

- Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2020 Aug 17; 57(6):389-99. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
- Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children?. *Acta Paediatrica*. 2020 Jun; 109(6):1082-3. doi: 10.1111/apa.15271.
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020; e201346. Online ahead of print. 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
- Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, Smeesters P, Marchant A. Pediatric COVID-19: immunopathogenesis, transmission and prevention. *Vaccines*. 2021 Sep 8; 9(9):1002. doi: 10.3390/vaccines9091002.
- Pavlyshyn HA, Labivka OV. Klinichni osoblyvosti COVID-19 u ditei. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 2021; 2:25-31. doi: 10.11603/24116-4944.2021.2.12889.
- Lev S, Gottesman T, Sahaf Levin G, Lederfein D, Berkov E, Diker D, Zaidman A, Nutman A, Ilan Ber T, Angel A, Kellerman L. Observational cohort study of IP-10's potential as a biomarker to aid in inflammation regulation within a clinical decision support protocol for patients with severe COVID-19. *Plos one*. 2021 Jan 12; 16(1): e0245296. doi: 10.1371/journal.pone.0245296.
- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical immunology*. 2020 Jun 1; 215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.
- Zhang Y, Zhou WE, Yan JQ, Liu M, Zhou Y, Shen X, Ma YL, Feng XS, Yang J, Li GH. A review of the extraction and determination methods of thirteen essential vitamins to the human body: An update from 2010. *Molecules*. 2018 Jun 19; 23(6):1484. doi: 10.3390/molecules23061484.
- Kunisawa J, Kiyono H. Vitamin-mediated regulation of intestinal immunity. *Frontiers in immunology*. 2013 Jul 11; 4:189. doi: 10.3389/fimmu.2013.00189.
- Mikroelementy, vitaminy ta probiotyky u pidtrymtsi immunooho zakhystu orhanizmu. *Tematychnyi nomer «Pediatriia»* 2021; 1 (57).
- Mawson AR. Role of fat-soluble vitamins A and D in the pathogenesis of influenza: a new perspective. *ISRN infectious diseases*. 2013; 2013:1-26. doi: 10.5402/2013/246737.
- Lee H, Ko G. New perspectives regarding the antiviral effect of vitamin A on norovirus using modulation of gut microbiota. *Gut Microbes*. 2017 Nov 2; 8(6):616-20. doi: 10.1080/19490976.2017.1353842.
- Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?. *Maturitas*. 2021 Jan 1; 143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003.
- Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial-Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(7):4048-4052. doi: 10.26355/eurrev_202004_20876.
- Balla M, Merugu G. P, Konala V. M, Sangani V, Kondakindi H, Pokal M, Malayala S. V. Back to basics: review on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*. 2020; 10(6):529-536. doi:10.1080/20009666.2020.1811074.
- Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, Hassan RY, Cheikh MM, Bagabir RA, Almoallim H, Abdulkhalig A. The relationship between vitamin D and infections including COVID-19: any hopes?. *International journal of general medicine*. 2021 Jul 24:3849-70. doi: 10.2147/IJGM.S317421.

17. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2022; 62(5):1308-1316. doi:10.1080/10408398.2020.1841090.
18. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA pediatrics*. 2021; 175(3):316-317. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
19. Wang M, Chen H, Du S, Guo X, Zhao J, Sun C, Li Y. Nutrition assessment of vitamin A and vitamin D in northeast Chinese population based-on SPE/UPLC/PDA. *BMC nutrition*. 2018 Dec; 4(1):1-7. doi: 10.1186/s40795-018-0219-x.
20. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC infectious diseases*. 2015 Dec; 15:1-0. doi: 10.1186/s12879-015-1196-1.
21. Michienzi SM, Badowski ME. Can vitamins and/or supplements provide hope against coronavirus?. *Drugs in context*. 2020; 9. doi: 10.7573/dic.2020-5-7.
22. Pavlyshyn H, Sliiva V. The role of selenium and zinc in allergic hypersensitization in children. *Biomedical Reviews*. 2019 May 1; 30:49-61. doi: http://dx.doi.org/10.14748/bmr.v30.6387.
23. Osuna-Padilla IA, Briceno O, Aguilar-Vargas A, Rodríguez-Moguel NC, Villazon-De la Rosa A, Pinto-Cardoso S, Flores-Murrieta FJ, Perichart-Perera O, Tolentino-Dolores M, Vargas-Infante Y, Reyes-Teran G. Zinc and selenium indicators and their relation to immunologic and metabolic parameters in male patients with human immunodeficiency virus. *Nutrition*. 2020 Feb 1; 70:110585. doi: 10.1016/j.nut.2019.110585.
24. Pham H, Waterhouse M, Baxter C, Romero BD, McLeod DS, Armstrong BK, Neale RE. The effect of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infection in older Australian adults: an analysis of data from the D-Health Trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021; 9(2):69-81. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30380-6.
25. Pletz MW, Terkamp C, Schumacher U, Rohde G, Schütte H, Welte T, Bals R. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1, 25 (OH) 2 D are associated with disease severity. *Respiratory research*. 2014 Dec; 15(1):1-8. doi: 10.1186/1465-9921-15-53
26. Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, Ganseboom S, Sun Y, Tang L, Bramley AM, Jain S, McCullers JA, Arnold SR. Low retinol-binding protein and vitamin D levels are associated with severe outcomes in children hospitalized with lower respiratory tract infection and respiratory syncytial virus or human metapneumovirus detection. *The Journal of pediatrics*. 2017 Aug 1; 187:323-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.

МІКРОНУТРІЄНТНИЙ СТАТУС (ВІТАМІНИ А ТА D) ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ВАЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ

Г. А. Павлишин, О. В. Лабівка, К. В. Козак

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

Резюме.

Під час одужання від COVID-19 важлива сильна імунна відповідь, на стан якої впливають різноманітні мікроелементи. Вітамін D важливий для регуляції імунної відповіді та захисту від респіраторних інфекцій. Вітамін А також має імуномодулюючу дію, пригнічуючи реплікацію вірусу та посилюючи імунну відповідь, тим самим знижуючи захворюваність і смертність від COVID-19.

Метою дослідження було вивчити рівні вітамінів А, D і ретинолзв'язуючого білка 4 у дітей з COVID-19, а також їх зв'язок із тяжкістю захворювання.

Матеріал і методи дослідження: обстежено 112 дітей віком від 1 місяця до 18 років із COVID-19, підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у мазках з носа або позитивним серологічним тестом (IgM та IgG або IgM). У всіх дітей визначали рівень вітаміну D колориметричним методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи Monobind. Рівні вітаміну А та ретинолзв'язуючого білка 4 (RBP4) визначали колориметричним методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-системи Elabscience.

Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03.04.2023) схвалила дослідження. Індивідуальна інформована згода на цей аналіз була отримана від усіх опікунів дітей.

Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програми «Stat Plus» (під час статистичної обробки отриманих даних для середніх значень розраховано їх 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ), а критерієм достовірності для перевірки рівності медіан кількох вибірок є критерій Крускала-Уолліса (H-критерій). Рівень статистичної значущості прийнято P<0,05).

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики клініко-патогенетичних характеристик коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей з коморбідною патологією та особливості лікування» (державна реєстрація № 0123U100064, 2023-2025 рр).

Результати дослідження. Середній вік дітей становив (7,04 ± 5,75) років (95 % ДІ 5,96-8,12). За ступенем тяжкості у 57 дітей (50,89 %) перебіг захворювання був легким, у 43 дітей (38,39 %) – середньої тяжкості, у 12 дітей (10,72 %) – тяжкий. Концентрація вітаміну D у дітей із легким перебігом COVID-19 становила 30,91 нг/мл; при середньотяжкому перебігу – 29,10 нг/мл; у дітей із тяжким перебігом – 22,42 нг/мл (P < 0,05). Рівень вітаміну А також різнився у дітей з різним ступенем тяжкості захворювання: при легкому перебігу COVID-19 він становив 456,10 нг/мл; 347,30 нг/мл при середньому ступені тяжкості та 242,90 нг/мл при тяжкому перебігу (P < 0,001). При цьому рівень ретинолзв'язуючого білка 4 становив 30,66 нг/мл при легкому перебігу; 33,07 нг/мл при середньому ступені тяжкості захворювання; і 23,28 нг/мл при тяжкому перебігу.

Висновки: Діти із середньотяжким та важким перебігом COVID-19 мають значно нижчі рівні вітамінів А, D і RBP4 порівняно з неінфікованими людьми. Рівні вітаміну А і RBP4 залежали від віку, а рівень вітаміну D не мав вікових закономірностей. Нижчий рівень вітамінів А і D пов'язаний з більш високим рівнем прозапальних маркерів – СРБ, лейкоцитів і ШОЕ.

Ключові слова: COVID-19; діти; вітамін D; вітамін А; ретинолзв'язуючий білок 4.

Contact Information:

Halyna Pavlyshyn – Doctor of Medical Science, MD, PhD, Professor, Chief of Pediatric Department No2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

e-mail: halynapavlishin@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192925001>

Oksana Labivka – PhD fellow, Pediatric Department No2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

e-mail: labivka_ovol@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0294-9119>

Kateryna Kozak – Candidate of Medical Science, PhD, Docent, Associate Professor, Pediatric Department No2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

e-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JMB-4823-2023>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211213734>

Контактна інформація:

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

e-mail: halynapavlishin@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192925001>

Лабівка Оксана Володимирівна – аспірант кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: labivka_ovol@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0294-9119>

Козак Катерина Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JMB-4823-2023>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211213734>



Received for editorial office on 20/12/2023
Signed for printing on 10/02/2024

UDC: 616-056.527-053.2-06:617.753.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.7

OBESITY IN CHILDREN AS A PREDICTOR
OF THE DEVELOPMENT OF MYOPIA

T. V. Sorokman, S. V. Sokolnyk

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

Summary

Despite a sufficient number of scientific studies devoted to the study of myopia risk factors, the influence of obesity on the degree of myopia risk in childhood has not been sufficiently studied, which prompted us to study this issue using children as an example.

The aim is to study the frequency and degree of myopia risk in overweight and obese children.

Material and Methods. The sample of children for the study was formed step by step in the process of randomization. The first stage included a one-time epidemiological study of children aged 10-18 years during preventive examinations in schools of Chernivtsi and Chernivtsi region (1,035 persons). The primary screening included anthropometry and assessment of physical development. For detailed examination 205 persons were selected: with overweight (OW, 65 persons), with obesity (75 persons) and with normal body weight (65 persons, comparison group).

The ophthalmologic examination included: visometry without and with correction, autorefractometry before and after cycloplegia, biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical biometry of the eye.

To reveal the statistical difference between indicators in normally distributed groups, the Student's *t* criterion of reliability was used, the degree of significance – *r*. Comparison of groups on a qualitative basis was performed using Pearson's χ^2 test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The research design and all methods used in this study were reviewed and approved by the Bioethics Committee of the Bukovinian State Medical University (Protocol No. 10, dated 18.05.2002).

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

Results. The frequency of myopia in children with OW and obesity was significantly higher than in children with average body weight ($\chi^2 = 3.2$, $p < 0.05$). Children with obesity and myopia were 2.7 times more likely to have diseases of the musculoskeletal system, 1.8 times more likely to have pathology of the autonomic nervous system, and 3.1 times more likely to have chronic diseases of the oropharynx than children in the control group. In all groups of children, the additional risk was greatest in children whose mother or father was myopic (49.6 and 41.3 %, respectively). Minimal additional risk was associated with a history of childhood infections (<1.6 %), helminthiasis (<3.9 %), nasal polyps (<3.4 %), adenoids (<2.4 %), and spinal cord injury at birth (<9.1 %). The odds ratio for the development of low myopia in the group with OW and obesity compared to the control group (normal weight) were 1.25 [95 % CI 0.56-2.82] and 0.88 [95 % CI 0.49-1.58], for the development of moderate myopia – 1.22 [95 % CI 0.57-2.59] and 0.82 [95 % CI 0.46-1.49], respectively, and for the development of high myopia – 1.37 [95 % CI 0.51-3.66] and 0.80 [95 % CI 0.49-2.09], respectively.

Conclusion. The risk of myopia is higher in children with overweight and obesity, which emphasizes the importance and necessity of taking into account the somatic condition of the child.

Key words: Children; Overweight; Obesity; Myopia.

Introduction

It is well known that the prevalence of myopia has increased significantly worldwide in recent years [1]. According to WHO statistics, approximately 290 million people worldwide have vision problems, including 19 million children under the age of 18 [2].

Sociologists believe that by 2025, there will be approximately 50 million myopic people in the world [3]. In East Asia, Singapore, Africa, Taiwan and South Korea, myopia has reached epidemic proportions, with nearly 90 % of 18-year-olds being myopic [4-7]. In Western Europe, this indicator varies from 40 to 50 % in adolescents and 10 % in children [8, 9]. In Ukraine the disease is diagnosed in 25-30 % of school graduates, of which 5 % have high, 33 % moderate and 62 % low degree of progressive myopia [10]. In the early 2020s, 30-68 % of myopia will occur between the ages of 15 and 18 years. The progressive course of myopia in the world is one of the most important medical and social problems, because such a course leads to the fact that progressive myopia is one of the most frequent diseases in the structure of children's disability [11]. The high frequency of myopia

in the pediatric population, as well as the tendency to develop progression of this disease, make it an important object of research in medical practice. It not only reduces vision, but also worsens the quality of life and limits the choice of occupation.

An analysis of the literature on the etiology of myopia revealed that there is no single theory of myopia development [12-16]. For a long time, the main etiopathogenetic theory of the onset and progression of myopia was the theory of Avetisov ES, the main points of which are the relationship between the size of the axial length of the eye, heredity, visual stress at near, weak accommodation, scleral collagen insufficiency, relatively high intraocular pressure. Today, some links of this theory are still being discussed and studied. In particular, the convergent-accommodative-hydrodynamic-metabolic theory of the pathogenesis of myopia is of interest [17]. Potential risk factors for myopia include sun exposure, serum D levels, low birth weight, cervical and spinal cord injuries during birth, disrupted sleep quality trajectory from childhood to adolescence, poor nutrition, poor visual hygiene, congenital, general and infectious diseases (scoliosis, flat feet, tonsillitis, sinusitis, frontitis, atopic dermatitis, seborrhea,

syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia, etc.) [18-23]. Overweight and obesity in children are also considered to be independent risk factors for the development of myopia [24]. In almost all countries of the world, the number of children and adolescents suffering from obesity is increasing, with the number doubling every three decades [25]. Obesity is known to be associated with an increased risk of developing insulin resistance. Insulin resistance leads to increased levels of insulin and insulin-like factor-1 in the blood, which affect the axial length of the eye, resulting in myopia [26]. Despite a sufficient number of scientific studies devoted to the study of myopia risk factors, the influence of obesity on the degree of myopia risk in childhood has not been sufficiently studied, which prompted us to study this issue using the example of children.

The aim is to study the frequency and degree of myopia in overweight and obese children.

Material and Methods. The sample of children for the study was formed in three stages in the process of randomization using a stratified random 10 % representative sample. The first stage included a one-time epidemiological study during preventive examinations in schools of Chernivtsi and Chernivtsi region (1,035 people). Primary screening included a survey, anthropometry (height, weight, calculation of body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), calculation of WC/HC ratio) and assessment of physical development. Physical development was evaluated according to centile tables. Excess body weight and obesity were diagnosed based on the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 09/24/2022 № 1732 [27]. Out of 1035 people, 205 people were selected for a detailed study: with excess body weight (EBW, 65 people), with obesity (75 people) and 65 with normal body weight (comparison group).

Weighing was performed on the Bodi Fat Analyzer BF-662W scale with determination of the percentage of fat mass. WC was measured with a marked centimeter tape in the middle of the distance from the lower edge of the costal arch to the top of the iliac bone, the circumference of the hips of HC was measured at the level of the acetabulum of the femurs, the accuracy of the measurement was

0.005 m. The value of WC was interpreted according to centile nomograms. Excess body weight in all children was determined by the fat component in the body composition, the content of fat mass in the child's body was 29-42 %, which corresponds to the criterion of obesity according to the standards of H. D. McCarthy.

The detailed research program of the second stage included questionnaires of children and their parents, as well as study of anamnestic data (genealogical, social, obstetrical anamnesis) on the basis of information from medical records (F № 112, F № 003 / 0).

Comprehensive ophthalmologic examination included: visometry without and with correction, autorefractometry before and after cycloplegia, biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical biometry of the eye (IOL Master 500 Carl Zeiss, Germany). Low degree of myopia was diagnosed up to and including 3.0 diopters, moderate degree – up to and including 6.0 diopters, high degree – over 6.0 diopters.

All studies were conducted after children and parents signed informed consent. Ethical principles are observed in the work, taking into account the main provisions of the GCR ICH and the Helsinki Declaration of the World Medical Association on Biomedical Research (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000, 2008).

Statistical data analysis was performed using the Statistica 10.0 software package. Results are presented as mean and standard deviation ($M \pm \sigma$). The nature of the distribution was determined using the Kolmogorov-Smirnov criterion. Student's t-test was used to compare values with their normal distribution. Pearson's χ^2 test was used to compare groups on a qualitative basis. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

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

Results and discussion. The gender and age characteristics of children with EBW and obesity are presented in Table 1.

Table 1

Gender and age characteristics of children with EBW and obesity

Age (years)	Gender			
	Boys (n=76)		Girls (n=64)	
	Abs.	%	Abs.	%
10-11	13	17.1	4	6.2
12-13	17	22.4	11	17.2
14-15	20	26.3	23	35.9
16-18	26	34.2	26	40.6
Total	76	100	64	100

Among children with EBW and obesity, boys predominated (34 of 65, 52.3 % with EBW and 42 of 75, 56 % with obesity). The mean age of the patients (Me, 25Q – 75Q) in the general group was 15.7 (10-18) years. Analyzing the age of the examined patients, it was found that EBW and

obesity were most frequently registered in boys older than 15 years (59.4 %) and in girls aged 14-16 years (64.2 %).

The frequency of myopia in children with EBW and obesity was probably higher than in children with average body weight indicators ($\chi^2=3.2$, $p<0.05$; Table 2).

Table 2

Frequency of different degrees of myopia in children depending on body weight

The degree of myopia	Children with EBW (n=65)	Children with obesity (n=75)	Comparison group (n=65)
	%		
Low	13.8	9.3	13.8
Moderate	9.2	10.7*	4.6
High	6.1	14.7*	3.1
Total	29.2	34.7*	21.5

Note. * – a probable difference between indicators in children with obesity and in children of the comparison group, $p < 0.05$.

It was found that obese and short-sighted children are 2.7 times more likely to have diseases of the locomotive system, 1.8 times more likely to be diagnosed with pathologies of the autonomic nervous system, 3.1 times more likely to have chronic diseases of the oropharynx than children in the control group. Attention is drawn to the frequency of acute infectious diseases of the respiratory tract in these children, which indirectly indicates

a decrease in immunological protection, characterized by an immunological deficiency of the T-cell type, which contributes to the progression of myopia.

The strength of the relationship between the influence of the factor and the disease is better characterized by the value of the relative risk, which varies widely in the studied groups of children with myopia and obesity and myopia without obesity (from 1.2 to 87.3, Table 3).

Table 3

Risk factors for the development of myopia in children

Factors	Groups of children			Risk	
	Children with EBW and myopia (n=19)	Children with obesity and myopia (n=26)	Comparison group with myopia (n=14)	AI	RR
	%				
Myopia in parents	57.8±23.2	73.1±26.4	31.3±13.1	47.8	87.3
father	15.8±1.2	19.2±3.2	17.1±2.2	41.3	15.6
mother	36.8±2.3	46.2±17.7	14.2±3.4	49.6	13.2
father + mother	5.2±1.4	7.7±0.2	-	6.4	59.8
Children's infectious diseases	10.5±1.2	15.3±2.8	7.1±1.1	1.6	2.4
Helminthiasis	26.3±7.5	30.8±13.2	14.2±9.9	3.9	2.7
Tonsillitis	47.3±23.7	61.5±20.1	21.4±11.2	11.9	3.4
Nasal polyps	5.2±0.2	19.2±3.6	7.1±1.7	3.4	2.1
Adenoids	10.5±3.1	23.1±4.2	14.2±3.8	2.4	1.3
Multiple caries	42.1±19.2	53.8±13.9	7.1±1.1	13.3	3.7
Spinal injuries during childbirth	10.5±3.2	11.5±2.3	7.1±1.1	9.1	1.2
Diseases of the musculoskeletal system	21.1±7.2	65.3±33.1	28.5±10.4	10.8	3.5
Vegitative-vascular dysfunctions	31.5±13.3	69.2±27.2	35.7±15.4	23.4	3.9

Note. AR – attributive risk; RR – relative risk

These factors are real risks for developing myopia in children with EBW and obesity. The additional risk is greatest in children with a history of myopia in either the mother or father (49.6 % and 41.3 %, respectively). Minimal attributive risk is associated with a history of childhood infections (<1.6 %), helminthiasis (<3.9 %), nasal polyps (<3.4 %), adenoids (<2.4 %), and spinal cord injury at birth (<9.1 %).

In addition to the genetic factor, the development of myopia is influenced by prolonged and intense visual stress at close range (95.8 %), poor workplace lighting (67.4 %), incorrect posture when reading and writing (77.6 %), excessive TV and computer use (96.4 %).

Children who are overweight and obese are at risk of developing myopia (odds ratio for myopia in the EBW and obesity group relative to the comparison group (normal weight) was 1.28 [95 % CI 0.46-2.91] and 0.84 [95 % CI 0.53-1.78], respectively), which depends on the degree of

myopia. Thus, the odds ratio for mild myopia in the group with EBW and obesity relative to the comparison group was 1.25 [95 % CI 0.56-2.82] and 0.88 [95 % CI 0.49-1.58], respectively, for moderate myopia in the EBW and obesity groups relative to the comparison group – 1.22 [95 % CI 0.57-2.59] and 0.82 [95 % CI 0.46-1.49], respectively, and for high myopia – 1.37 [95 % CI 0.51-3.66] and 0.80 [95 % CI 0.49-2.09], respectively.

Discussion. Myopia is a medical, social and economic problem, because progressive myopia is one of the most common diseases in the structure of childhood disability and childhood blindness in Ukraine, and significant financial resources are spent on the treatment of this disease [28-30]. The risk of developing myopia is multifactorial. Both genetic and environmental factors play a role in the development and progression of the disease. Published studies suggest possible risk factors,

including parental myopia, reduced outdoor activity, low serum vitamin D, higher education, high body mass index, and high socioeconomic status [31-37]. Uncorrected high myopia can lead to amblyopia and lower school performance in children, while myopia itself can lead to blinding eye diseases such as retinal detachment and myopic degeneration. In our study, using univariate logistic regression, age, sex, presence of myopia in parents, concomitant diseases (childhood infectious diseases, helminthiasis, tonsillitis, nasal polyps, adenoids, multiple caries, spinal injuries during childbirth, musculoskeletal diseases, vegetative-vascular dysfunctions, etc.). Factors were simultaneously adjusted in multivariate logistic regression analysis, where $p < 0.05$ was considered statistically significant. Age is one of the major risk factors for myopia. Axial growth of the eyeball in children accelerates most between the ages of 7.5 and 11.9 years. In this study, the proportion of myopia stabilized after 15 years, while the proportion of high myopia continued to increase until 16 years. EBW and obesity were a special subject of research, since the prevalence of obesity in children is gaining the characteristics of a non-infectious epidemic, and the frequency of myopia in children is also increasing very rapidly due to socio-economic, sanitary, hygienic and epidemiological factors of influence. The study conducted revealed a high prevalence of myopia in children, depending on age and sex, and the presence of myopia in parents, more on the maternal side, is closely

related to myopia. A strong association between parental and child myopia has been reported by others [38, 39], with an even greater risk in children with two myopic parents than in children with one or no myopic parents. The influence of excess body weight on the development of myopia is still controversial. Separate studies suggest that overweight and obesity are also risk factors for the development and progression of myopia in children [24, 26]. In our study, high myopia was more common in obesity. For high myopia, the odds ratio for the EBW and obesity groups was 1.37 [95 % CI 0.51-3.66]. Other possible risk factors, such as comorbidities, were not significantly associated with the prevalence of myopia. This study had several limitations. In particular, the ethnic and religious affiliation of the subjects, their social status, and other possible confounders were not taken into account.

Conclusion. The development of myopia in children is determined by a complex of closely related factors. Overweight and obese children have a higher risk of developing myopia (odds ratio for myopia 1.28 [95 % CI 0.46-2.91]), which emphasizes the importance and need to consider the somatic condition of the child. Identification of risk factors for the development of myopia, especially overweight and obesity, will provide an opportunity for early detection of pathology in children and timely initiation of therapy.

Further research is needed to establish causal relationships.

References:

1. Coviltir V, Burcel M, Cherecheanu AP, Ionescu C, Dascalescu D, Potop V, Burcea M. Update on Myopia Risk Factors and Microenvironmental Changes. *J Ophthalmol.* 2019; 2019:4960852. doi: 10.1155/2019/4960852
2. World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/328717/9789241516570-eng.pdf?sequence=18>
3. Lee SS, Mackey DA. Prevalence and Risk Factors of Myopia in Young Adults: Review of Findings From the Raine Study. *Front Public Health.* 2022;10:861044. doi: 10.3389/fpubh.2022.861044
4. Yotsukura E, Torii H, Inokuchi M, et al.. Current prevalence of myopia and association of myopia with environmental factors among schoolchildren in Japan. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(11):1233-1239. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.3103
5. Jonas JB, Ang M, Cho P, et al.. IMI Prevention of Myopia and Its Progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(5):6. doi: 10.1167/iovs.62.5.6
6. Dong L, Kang YK, Li Y, Wei WB, Jonas JB. prevalence and time trends of myopia in children and adolescents in china: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Retina.* 2020;40(3):399-411. doi: 10.1097/IAE.0000000000002590
7. Zhang J, Zou H. Insights into artificial intelligence in myopia management: from a data perspective. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;1:15. doi: 10.1007/s00417-023-06101-5
8. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):27. doi: 10.1186/s12886-019-1220-0
9. Demir P, Baskaran K, Theagarayan B, Gierow P, Sankaridurg P, Macedo AF. Refractive error, axial length, environmental and hereditary factors associated with myopia in Swedish children. *Clin Exp Optom.* 2021;104(5):595-601. doi: 10.1080/08164622.2021.1878833
10. Moiseienko RO, Holubchuk MV, Mykhalchuk VM, Rykov SO. Oftalmologichna dopomoha v Ukraini za 2014-2017 roky: analitychno-statystychnyi dovidnyk. [Ophthalmological care in Ukraine for 2014–2017]. *Kropyvnytskyi: POLIUM.* 2018;314 p. Available from: https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=view_citation&hl=uk&user=B38zAS8AAAAJ&citation_for_view=B38zAS8AAAAJ:BzfGm06jWhQC (In Ukrainian).
11. Tideman W, Enthoven C, Jaddoe V, Polling JRJ, Klaver C. Axial length growth from 6 to 13 years of age and risk of myopia at age 13: the Generation R study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2020;61(7):852-852. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2766764>
12. Dyer KIC, Sanfilippo PG, Yazar S, et al. The Relationship Between Fetal Growth and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Cohort of Young Adults. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(7):8. doi: 10.1167/tvst.11.7.8
13. Yazar S, Hewitt AW, Forward H, et al. Early Anesthesia Exposure and the Effect on Visual Acuity, Refractive Error, and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness of Young Adults. *J Pediatr.* 2016;169:256-9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.048
14. Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. *Nat Genet.* 2020;52(4):401-407. doi: 10.1038/s41588-020-0599-0
15. Zhang X, Zhou X, Qu X. Association between COL1A1 polymorphisms and high myopia: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):5862-5868. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483928/>
16. Li Y, Zhang Y, Zhang P, et al. Genetic susceptibility to high myopia in Han Chinese population. *Open Life Sci.* 2022;17(1):512-516. doi: 10.1515/biol-2022-0055

17. Baird PN, Saw SM, Lanca C, et al. Myopia. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):99. doi: 10.1038/s41572-020-00231-4
18. Berntsen DA, Mutti DO, Zadnik K. Study of Theories about Myopia Progression (STAMP) design and baseline data. *Optom Vis Sci*. 2010;87(11):823-32. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181f6f776
19. Tsai KZ, Liu PY, Lin YP, et al. Dental caries and periodontitis and the risk of myopia in young adults: CHIEF oral health study. *BMC Oral Health*. 2022; 22:384. doi: 10.1186/s12903-022-02413-w
20. Dyer KIC, Sanfilippo PG, White SW, et al. Associations Between Fetal Growth Trajectories and the Development of Myopia by 20 Years of Age. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(14):26. doi: 10.1167/iovs.61.14.26
21. Yazar S, Hewitt AW, Forward H, et al. Early Anesthesia Exposure and the Effect on Visual Acuity, Refractive Error, and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness of Young Adults. *J Pediatr*. 2016;169:256-9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.048
22. McVeigh JA, Smith A, Howie EK, et al. Developmental trajectories of sleep during childhood and adolescence are related to health in young adulthood. *Acta Paediatr*. 2021;110(8):2435-2444. doi: 10.1111/apa.15911
23. Ng FJ, Mackey DA, O'Sullivan TA, Oddy WH, Yazar S. Is Dietary Vitamin A Associated with Myopia from Adolescence to Young Adulthood?. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(6):29. doi: 10.1167/tvst.9.6.29
24. Lee S, Lee HJ, Lee KG, Kim J Obesity and high myopia in children and adolescents: Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE*. 2022; 17(3): e0265317. doi: 10.1371/journal.pone.0265317
25. Obesity and Overweight. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
26. Galvis V, Lopez-Jaramillo P, Tello A, Castellanos-Castellanos YA, Camacho PA, Cohen DD, et al. Is myopia another clinical manifestation of insulin resistance? *Med Hypotheses*. 2016; 90:32-40. doi: 10.1016/j.mehy.2016.02.006
27. Order of the Ministry of Health of Ukraine № 1732: Pro zatverdzhennia Standartiv medychnoi dopomohy «Ozhyrinnia u ditei» (On approval of the Standards of medical care «Obesity in children»)[Internet]. Ministry of Health of Ukraine. 24 Sep 2022. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-24092022-1732-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-ozhirinnja-u-ditej> (in Ukrainian)
28. Burdeinyi S. Osoblyvosti hidrodynamiky oka u ditei z prohresuiuchoiu miopiieiu (Peculiarities of eye hydrodynamics in children with progressive myopia). *Visnyk problem biolohiyi i medytyny*. 2018;1:94-99. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2018_1_282_29_22 (in Ukrainian)
29. Tsybul'ska TE, Zavorodnia NH, Pashkova OE. Prohnozuvannia ryzyku prohresuvannia nabutoi miopii u ditei shkilnoho viku (Forecasting the risk of progression of acquired myopia in school-aged children). *Oftal'molohichnyy zhurnal*. 2018;1 (480):7-12. doi:10.31288/oftalmolzh20181712 (in Ukrainian)
30. Vitovska OP, Savina OM. Struktura ta chastota khvorob oka ta prydatkovoho apparatu u ditei v Ukraini (Structure and frequency of diseases of the eye and accessory apparatus in children in Ukraine). *Medychni perspektyvy*. 2015;3:133-138. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2015_20_3_24 (in Ukrainian)
31. Tsybul'ska TE. Ophthalmological and pediatric predictors of the development of acquired myopia in children. *ScienceRise: Medical Science*. 2018;4(24):8-11. doi: 10.15587/2519-4798.2018.132557 (in Ukrainian)
32. Wang SK, Guo Y, Liao C, et al. Incidence of and Factors Associated With Myopia and High Myopia in Chinese Children, Based on Refraction Without Cycloplegia. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(9):1017-1024. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2658
33. Huang S, Shen F, Zhou F, et al. Myopia in elementary school students in Eastern China during the COVID-19 pandemic. *Front Public Health*. 2023;11:1167379. doi: 10.3389/fpubh.2023.1167379
34. Han X, Liu C, Chen Y, He M. Myopia prediction: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2022;36(5):921-929. doi: 10.1038/s41433-021-01805-6
35. Jiang X, Tarczy-Hornoch K, Cotter SA, et al. Association of Parental Myopia With Higher Risk of Myopia Among Multiethnic Children Before School Age. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):501-509. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.0412
36. Terasaki H, Yamashita T, Yoshihara N, Kii Y, Sakamoto T. Association of lifestyle and body structure to ocular axial length in Japanese elementary school children. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):123. doi: 10.1186/s12886-017-0519-y
37. Li X, Lin H, Jiang L, Chen X, Chen J and Lu F Low Serum Vitamin D Is Not Correlated With Myopia in Chinese Children and Adolescents. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9:809787. doi: 10.3389/fmed.2022.809787
38. Jiang D, Lin H, Li C, et al. Longitudinal association between myopia and parental myopia and outdoor time among students in Wenzhou: a 2.5-year longitudinal cohort study. *BMC Ophthalmol*. 2021;21 (11):123-129. doi.org/10.1186/s12886-020-01763-9
39. Wang CY, Hsu NW, Yang YC, Chen YL, Shyong M, Tsai DC. Premyopia at Preschool Age: Population-based Evidence of Prevalence and Risk Factors from a Serial Survey in Taiwan. *Ophthalmology*. 2022;129(8):880-889. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2022.03.017>

ОЖИРІННЯ В ДІТЕЙ ЯК ПРЕДИКТОР РОЗВИТКУ МІОПІЇ

Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник

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

Резюме.

Вступ. Незважаючи на достатню кількість наукових досліджень, присвячених вивченню факторів ризику міопії, вплив ожиріння на ступінь ризику розвитку міопії в дитячому віці досліджений недостатньо, що спонукало нас на прикладі дітей зайнятися вивченням цього питання.

Мета – вивчити частоту та ступінь ризику розвитку міопії в дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням.

Матеріал і методи. Вибірка дітей для дослідження формувалася поетапно в процесі рандомізації. Перший етап включав одномоментне епідеміологічне дослідження дітей віком від 10-18 років під час проведення профілактичних оглядів у школах м. Чернівці та Чернівецької області (1035 осіб). Первинний скринінг включав антропометрію та оцінку фізичного розвитку. Для детального дослідження відібрано 205 осіб: із надлишковою масою тіла (НМТ, 65 осіб), із ожирінням (75 осіб) та із нормальною масою тіла (65 осіб, група порівняння). Офтальмологічне обстеження включало: візометрію без корекції та з корекцією, авторефрактокератометрію до та після циклоплетії, біомікроскопію, офтальмоскопію, оптичну біометрію ока.

Для виявлення статистичної різниці між показниками в групах, розподілених нормально, застосовувався t-критерій достовірності Ст'юдента, ступінь значимості – p. Порівняння груп за якісною ознакою виконували за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Дизайн дослідження та всі методи, використані в цьому дослідженні, розглянуто та схвалено комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 10 від 18.05.2023).

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

Результати дослідження. Частота міопії в дітей із НМТ та ожирінням була вірогідно вищою щодо дітей із середніми показниками маси тіла ($\chi^2 = 3,2$, $p < 0,05$). У школярів із ожирінням та міопією у 2,7 рази частіше спостерігаються захворювання опорно-рухового апарату, у 1,8 рази частіше діагностується патологія вегетативної нервової системи, у 3,1 рази частіше трапляються хронічні захворювання ротоносоглотки ніж у дітей групи порівняння. У всіх групах дітей додатковий ризик найбільший у дітей чий мати чи батько хворі на міопію (відповідно 49,6 та 41,3 %). Мінімальний атрибутивний ризик асоціюється з дитячими інфекціями в анамнезі ($< 1,6$ %), гельмінтозами ($< 3,9$ %), носовими поліпами ($< 3,4$ %), аденоїдами ($< 2,4$ %), травмами хребта під час пологів ($< 9,1$ %). Співвідношення шансів для розвитку міопії легкого ступеня в групі з НМТ та ожирінням щодо групи порівняння (нормальна маса тіла) становило 1,25 [95 % ДІ 0,56-2,82] та 0,88 [95 % ДІ 0,49-1,58] відповідно, для розвитку помірної міопії – 1,22 [95 % ДІ 0,57-2,59] та 0,82 [95 % ДІ 0,46-1,49] відповідно та для розвитку високого ступеня короткозорості – 1,37 [95 % ДІ 0,51-3,66] та 0,80 [95 % ДІ 0,49-2,09] відповідно.

Висновок. Ризик виникнення міопії вище у дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням, що підкреслює важливість та необхідність урахування соматичного стану дитини.

Ключові слова: діти; надлишкова маса тіла; ожиріння; міопія.

Contact information:

Tamila Sorokman – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: t.sorokman@gmail.com

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

Snizhana Sokolnyk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: Sokolnyk.Snizhana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9399-4010>

Контактна інформація:

Сорокман Таміла Василівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: t.sorokman@gmail.com

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

Сокольник Сніжана Василівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: Sokolnyk.Snizhana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9399-4010>



Received for editorial office on 28/12/2023

Signed for printing on 10/02/2024

UDC: 616.72-002-021.3:616.61-003.9]-053.2-036.3:616.63-07

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.8

T. Borysova¹, S. Samsonenko², L. Vakulenko²

Cherkasy Medical Academy (Cherkasy, Ukraine),¹
Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)²

RISK FACTORS AND CLINICAL
CORRELATIONS OF URINARY TGF-β1
IN CHILDREN WITH JUVENILE
IDIOPATHIC ARTHRITIS AND EARLY
KIDNEY FIBROSIS

Summary

The course of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is associated with a long-term inflammatory process and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which can cause nephrotoxicity with fibrotic kidney damage in patients with JIA. Regardless of the etiology of joint damage, prolonged inflammation promotes the progression of fibrosis, and renal fibrosis is the final common stage of chronic kidney disease (CKD). Kidney biopsy, which is invasive, risky and underutilized, is generally considered the only clinical method to detect fibrosis. Over the past decade, some progress has been made in the search for minimally invasive biomarkers of early kidney fibrosis, with transforming growth factor-β1 (TGF-β1) playing a key role in the progression of kidney fibrosis, but the significance of TGF-β1 in children with JIA is unknown.

Material and Methods: 80 children with JIA were examined. Urinary TGF-β1 levels were determined using a TGF-β1 ELISA kit (DRG International, Inc., Germany, EIA-1864) according to the manufacturer's instructions. Methods of variation statistics were used.

Informed consent was obtained from all patients. The study has a positive conclusion of the Commission on Biomedical Ethics of Dnipro State Medical University (Minutes of the meeting of the Commission No. 12 dated December 19, 2002), which decided that the scientific research can be considered in accordance with generally accepted moral standards, the requirements of respecting the rights, interests and personal dignity of study participants, bioethical standards for work with pediatric patients. There is no risk to the research subjects in the performance of the work. The legal representatives of the children involved in the research are informed about all aspects related to the purpose, objectives, methods and expected benefits of the research.

Laboratory and instrumental research methods are generally accepted; the drugs to be used are approved for use. No human experiments were performed.

Methods of variation statistics were used. Statistical analysis was performed using the STATISTICA 6.1 software package (StatSoft Inc., serial no. AGAR909E415822FA).

The work was carried out as part of the research work of the Department of Propaedeutic of Childhood Diseases and Pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University «Development of criteria for early diagnosis and prediction of comorbid kidney damage in children with somatic and infectious diseases» (state registration No. 0119U100932, implementation period 01.2019-12.2023).

Results. The mean TGF-β1 level in our study was 20.26±16.34 (14.02, 12.5-17.98) pg/ml. Polyarthritis almost quadrupled the probability of pathological changes in TGF-β1. The overwhelming majority of children with elevated TGF-β1 suffered from polyarthritis (80.0 %) – one and a half times more often than those with relatively normal TGF-β1 concentration, p<0.04.

If the active stage of the disease lasted at least 4 years, the probability of elevated TGF-β1 increased more than sixfold. The tendency of significant nephrotoxic effect of prolonged active JIA was confirmed by the results of correlation analysis, according to which, in general, the duration of active JIA was directly related to the increase of TGF-β1 (ρ=0.38, p<0.001), and the duration of remission and the total duration of JIA had no significant correlation with it (ρ= -0.19 and ρ=0.18, respectively, p>0.05).

The direct dependence of elevated urinary TGF-β1 levels on clinical features such as polyarthritis and the duration of the active phase of JIA has been demonstrated. These clinical features in children with JIA can be considered as risk factors for the development of early renal fibrosis. Against the background of elevated TGF-β1, a reduced GFR according to the Hoek formula (<90 ml/min/1.73 m²) was found in 95 % of cases, i.e. the estimates of the functional state of the kidneys obtained by two different methods were quite clearly the same. In the sample with TGF-β1<17.98 pg/ml, 22.76 % of children received immunobiologic therapy, while in the sample to increase TGF-β1 – only 14.76 %. Immunobiological therapy reduced the risk of increasing this urinary marker by 5.5 times.

Conclusions. Elevated levels of the TGF-β1 biomarker were found in 25 % of children with JIA. An association of early renal fibrosis with duration of active phase of JIA ≥ 4 years, increased ESR, polyarthritis, arterial hypertension, and dental caries was observed. Elevated urinary TGF-β1 levels are associated with reduced eGFR and are observed in almost all children with eGFR<90 ml/min/1.73 m², confirming the importance of early renal fibrosis in the development of renal dysfunction.

Key words: Juvenile Idiopathic Arthritis; Kidneys; Children; Fibrosis Marker; TGF-β1; Immunobiologic Therapy; Kidney Damage.

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group that includes several diseases with manifestations of arthritis of one or more joints lasting more than 6 weeks in children under 16 years of age of unknown etiology. JIA is a diagnosis of exclusion; it includes all forms of chronic childhood arthritis of unknown etiology. It is known that Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) develops due to a combination of genetic predisposition

and environmental factors (probably infections). The course of JIA is associated with a long-term inflammatory process and long-term symptomatic use of NSAIDs, which not only help control the inflammatory symptoms of JIA, but also have nephrotoxic effects that can cause fibrotic kidney damage in patients with JIA [1, 2, 3].

The mechanism underlying progressive renal fibrosis is not fully understood, but it is generally accepted that inflammation is a key factor in its development,

induced as a protective response to injury in an attempt to eliminate the cause and promote organ recovery. Prolonged inflammation, regardless of the etiology of the injury, has been shown to contribute to the progression of fibrosis [4, 5], and renal fibrosis is the final common stage of chronic kidney disease [6, 7]. According to research [8], long-term inflammation in adult patients with rheumatoid arthritis plays an important role in the development of chronic kidney disease (CKD). At the same time, only one study has been published on the prevalence of CKD in children with JIA, in which 8 % had arterial hypertension (AH) or proteinuria 65 months after disease onset [9].

Regardless of the underlying disease and the presence of provocative factors, tubulointerstitial fibrosis is a sign of progressive CKD [10], so its early detection and prognosis are of paramount importance. Currently, the only clinical tool to detect fibrosis is renal biopsy, which is invasive, risky, and not routinely used. However, over the past decade, some progress has been made in the search for minimally invasive biomarkers of early renal fibrosis [11], with transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) playing a key role in the progression of renal fibrosis [6].

Transforming growth factor beta (TGF-beta) is a protein (a member of the cytokine family) that controls proliferation, cell differentiation, and other functions in most cells. TGF-beta is a protein secreted by the cell into the extracellular environment. It exists in at least three isoforms: TGF-beta1, TGF-beta2, and TGF-beta3. TGF-beta is secreted by many cell types, including macrophages, in an inactive (latent) form in which it is coupled to two other polypeptides, latent TGF-beta binding protein (LTBP) and LAP. Serum proteinases such as plasmin catalyze the release of active TGF-beta from the complex. This often occurs on the surface of macrophages where the latent TGF-beta complex is bound to the CD36 receptor by its ligand, thrombospondin-1 (TSP-1). Inflammatory stimuli that activate macrophages increase the release of active TGF-beta, leading to plasmin activation. Macrophages can also engulf IgG-bound latent TGF-beta complexes secreted by plasma cells by endocytosis and then release active TGF-beta into the interstitial fluid [5, 6, 11, 12, 13]. TGF- β 1 manifests its profibrotic activity by stimulating fibroblast proliferation and synthesis of extracellular matrix – collagen types I, III and IV, proteoglycans, laminin and fibronectin [13].

In the available literature, we did not find any studies on TGF- β 1 in JIA, but there are publications on the study of this marker in children with various kidney diseases. To date, researchers have described the TGF- β 1 marker as an indicator of CKD progression [12], a marker of fibrosis [11], as well as an anti-inflammatory marker in bacterial kidney infections [14]. The polymorphism of the TGF- β 1 gene is also being studied in various diseases.

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 80.35/\text{cystatin C (mg/l)} - 4.32$$

A value below 90 ml/min/1.73 m² was considered a criterion for reducing GFR [19].

Urine TGF- β 1 levels were measured once during the first month of the study. The TGF- β 1 ELISA kit (DRG International, Inc., USA) was used to measure the TGF- β 1 marker. The DRG TGF- β 1 ELISA kit is

For example, a correlation between the +869T/C gene polymorphisms in TGF- β 1 was found in adult patients with rheumatoid arthritis [15]. Serum TGF- β 1 levels are being actively studied as a marker of synovial proliferation and progression in rheumatoid arthritis [16].

Based on the above, the hypothesis about the risk of early development of kidney fibrosis in children with JIA looks quite logical, and the need for timely correction of CKD actualizes the issue of non-invasive diagnosis of CKD using kidney biomarkers.

The aim of the study to determine the association between the level of TGF- β 1 in urine as a marker of early kidney fibrosis in children with JIA, depending on the clinical course of the disease, the characteristics of comorbid factors, and the treatment scheme.

Material and methods of the study

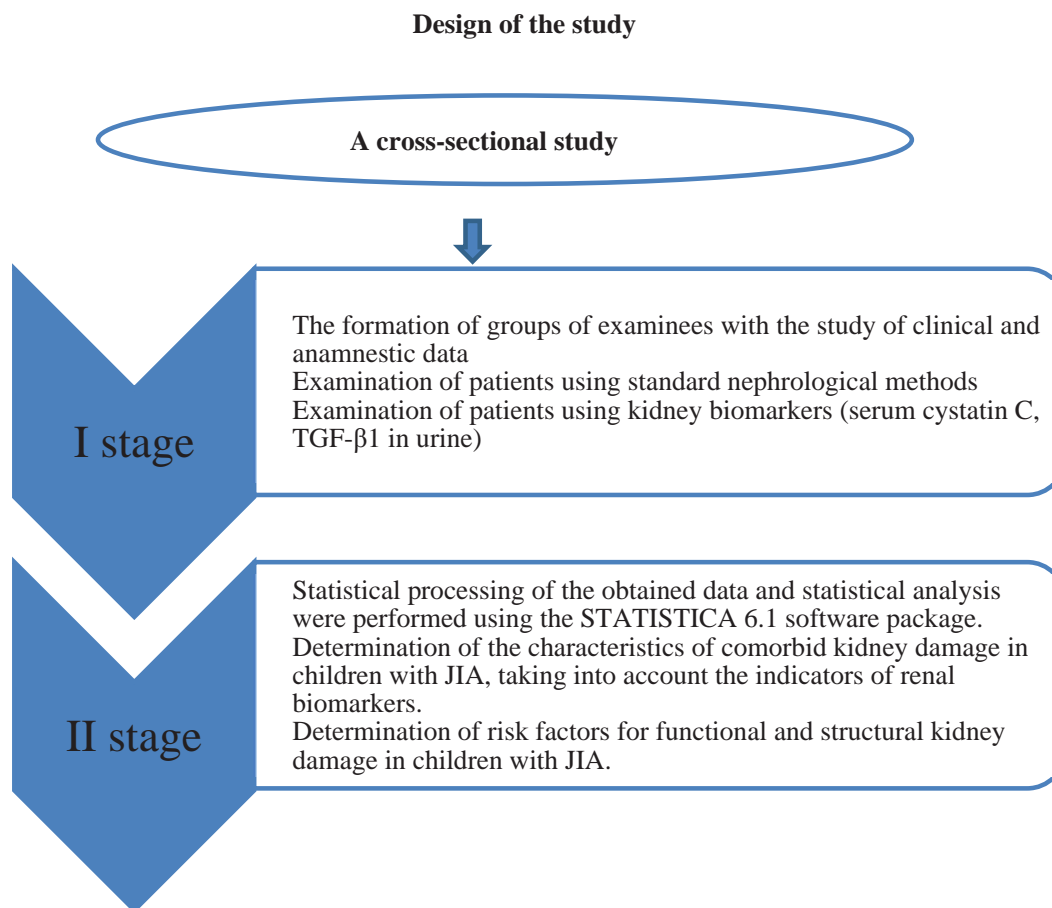
A cross-sectional study was conducted in 2019-2020 on the basis of the cardio-rheumatology department of the Dnipro Regional Children's Clinical Hospital. Informed consent was obtained from all patients. The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committee.

Inclusion criteria: children diagnosed with JIA according to EULAR criteria [2], informed parental consent to participate in the study. **Exclusion criteria:** congenital malformations of the urinary system, presence of acquired diseases of the urinary system in the history or at the time of the examination.

Medical records were analyzed to determine the child's age at disease onset, duration and clinical features of JIA, and treatment regimen. Disease activity was assessed using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27) [2]. The clinical examination at the time of the study included an assessment of the children's health status according to the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) [17], general clinical (blood and urine tests), biochemical (serum creatinine and GFR according to the Schwartz formula, blood urea, C-reactive protein), immunoenzymometric (antinuclear antibodies, HLA B27 antigen) and immunologic (rheumatoid factor) methods. An ultrasound examination of the joints and kidneys was also performed. Blood serum creatinine levels were measured twice (first and third month of the study) using the Jaffe calorimetric kinetic method, and blood serum cystatin C levels were measured once in the third month of the study using a solid-phase enzyme immunoassay (Cystatin C-ELISA-BEST). A complete description of the study is presented in Flowchart 1.

The Hoek formula was used to determine the GFR by the level of cystatin C in the blood serum [18]:

a solid phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) based on the sandwich principle. Urine samples for the determination of TGF- β 1 were collected once (morning urine). Urine was stored at -80 °C prior to analysis. Samples were thawed prior to enzyme-linked immunosorbent assay.



The χ^2 test and Fisher's exact test were used as statistical methods for the study of the TGF- β 1 correlation tables. All obtained results were accepted as statistically probable with a symptomatic significance of less than 0.05 ($p < 0.05$). To quantify the significant association between TGF- β 1 and the outcome variables, odds ratios (OR)

Odds Ratio = (odds of the event in the exposed group) / (odds of the event in the non-exposed group)

Descriptive statistics of interval variables were described as mean, standard deviation, median, upper and lower quartiles. Spearman's rank correlation was used to determine the degree of association between TGF- β 1 concentration and other interval data. Statistical analysis was performed using the software package STATISTICA 6.1® (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA).

The work was carried out as part of the research work of the Department of Propaedeutic of Childhood Diseases and Pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University «Development of criteria for early diagnosis and prediction of comorbid kidney damage in children with somatic and infectious diseases» (state registration No. 0119U100932, implementation period 01.2019-12.2023).

The results of the data obtained and their discussion

We examined 80 children with JIA, including 46 (57.5 %) girls and 34 (42.5 %) boys. The age of the subjects was 10.4 ± 4.41 (10.6-15.0) years. The debut of JIA was observed at the age of 5.8 ± 4.14 (4.9; 2.9) years. The following variants of the clinical course of JIA were

with confidence intervals of the 95 % range (CI) were calculated. The odds ratio helps identify how likely an exposure is to lead to a specific event [3]. The diagnostic determination of the odds ratio allows you to objectively assess the productivity of the diagnostic determination performed for the disease being studied.

noted: systemic arthritis – 9 (11.3 %), polyarthritis – 47 (58.8 %), oligoarthritis – 24 (30.0 %) cases. Remission of JIA was diagnosed in 60 (75.0 %) children, low JIA activity – in 14 (17.5 %), high JIA activity – in 6 (7.5 %).

When patients were examined for kidney damage using standard methods, no pathological changes in the general urine analysis, creatinine and urea, GFR by the Schwartz formula, or kidney sonography.

The mean urinary TGF- β 1 level was 20.26 ± 16.34 (14.02, 12.5-17.98) pg/ml. Based on the fact that there are currently no standardized normative data on urinary TGF- β 1 levels in children, we formed a sample of patients who had a TGF- β 1 level not less than the upper quartile of the variation series we studied (17.98 pg/ml) and conducted a comparative analysis with a sample of patients with a TGF- β 1 level < 17.98 pg/ml. Factor tables of frequency distribution of clinical course, comorbidities, and therapeutic regimens of JIA depending on the urinary TGF- β 1 level were investigated. Based on the results of this analysis, factors significantly associated with elevation TGF- β 1 levels were identified and are shown in Table 1.

Table 1

Interrelation of indicators of the course and treatment of JIA with the level of TGF- β 1 in the urine

Factor.	Elevated TGF- β 1		OR (CI)
	no, n=60	yes, n=20	
Positively associated with high levels of TGF-β1			
Polyarthritis	31 (51,7 %)	16 (80,0 %)*	3,74 (1,12-12,51)
JIA duration \geq 6 years	13 (21,7 %)	9 (45,0 %)*	2,96 (1,01-8,66)
Active stage \geq 4 years	10 (16,7 %)	11 (55,0 %)**	6,11 (2,01-18,58)
Caries	19 (31,7 %)	12 (60,0 %)*	3,24 (1,14-9,22)
Arterial hypertension(AH)	3 (5,0 %)	5 (25,0 %)*	6,33 (1,36-29,55)
The erythrocyte sedimentation rate (ESR) is higher than normal	8 (13,3 %)	8 (40,0 %)*	4,33 (1,35-13,88)
GFR by the Hoek formula is below normal	14 (23,3 %)	19 (95,0 %)**	62,43 (7,66-508,8)
Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	12 (20,0 %)	10 (50,0 %)*	4,00 (1,36-11,79)
Negatively associated with high levels of TGF-β1			
Male gender	31 (51,7 %)	3 (15,0 %)**	0,17 (0,04-0,62)
The use of immunobiologic therapy	23 (38,3 %)	2 (10,0 %)*	0,18 (0,04-0,84)

Notes. *, **, *** – significant difference from the reference levels, respectively, $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$ (using χ^2 -tailed test and Fisher's criterion).

According to the data obtained, male gender reduced the risk of elevated TGF- β 1 sixfold (Table 1). Among children with elevation TGF- β 1, boys were 3.4 times less common than in the sample with TGF- β 1 below 17.98 pg/ml, $p < 0.005$.

Polyarthritis almost quadrupled the chances of pathological changes in TGF- β 1. The overwhelming majority of children with elevation TGF- β 1 suffered from polyarthritis (80.0 %) – one and a half times more often than those with a relatively normal TGF- β 1 concentration, $p < 0.04$.

The mean duration of JIA was 4.6 ± 3.03 (4; 2.58-6) years, and in 22 (27.5 %) cases it was at least 6 years, twice as often in the background of elevated TGF- β 1, $p < 0.05$. With this duration of JIA, the risk of TGF- β 1 hyperproduction increased almost threefold. The duration of the active phase of JIA was 3.0 ± 2.28 (2.3; 1.5-4) years, in 21 (26.3 %) cases – 4 or more years. In these patients, elevation of TGF- β 1 was detected 3.3 times more often, $p < 0.002$. If the active stage of the disease lasted at least 4 years, the probability of elevation of TGF- β 1 increased more than sixfold. The tendency of a significant nephrotoxic effect of long-term active JIA was confirmed by the results of correlation analysis, according to which, in general, the duration of active JIA was directly related to an increase in TGF- β 1 ($\rho = 0.38$, $p < 0.001$), and the duration of remission and the total duration of JIA had no significant correlation with it ($\rho = -0.19$ and $\rho = 0.18$, respectively, $p > 0.05$). Based on the above, the significance of the dependence of TGF- β 1 on total disease duration can only be explained by the duration of active JIA, especially since it was twice as high as in remission, where it was 1.6 ± 1.40 (1; 0.43-2.8) years.

Thus, a direct correlation between elevated urinary TGF- β 1 levels and such clinical features as polyarthritis and the duration of the active stage of JIA has been established. These clinical features in children with JIA can be considered as risk factors for the development of early kidney fibrosis.

Further examination concerned the focus of chronic infection. These were diagnosed in 65 (81.3 %) cases: caries in 31 (38.8 %), adenoiditis in 10 (12.5 %), and recurrent tonsillitis in 26 (32.5 %). A significant association with TGF- β 1 was found only for caries, which was almost

twice as frequent in children with elevated TGF- β 1, $p < 0.04$. The presence of caries increased the odds of elevated urinary TGF- β 1 marker almost as much as polyarthritis (Table 1).

In 8 (10.0 %) of our patients were diagnosed with hypertension. This pathology is both a cause and a consequence of CKD [20], was five times more likely to be associated with high TGF- β 1 levels and more than six times increased the odds of to elevation TGF- β 1.

One of the markers of JIA activity is ESR. Patients with elevated TGF- β 1 were three times more likely to have an ESR above normal than children with TGF- β 1 < 17.98 pg/mL, $p < 0.02$. The presence of a high ESR more than quadrupled the risk of elevated TGF- β 1. In addition, TGF- β 1 was positively correlated not only with ESR ($\rho = 0.35$, $p < 0.002$), but also with neutrophil count ($\rho = 0.38$, $p < 0.001$) and urine pH ($\rho = 0.23$, $p < 0.05$). It was inversely correlated with lymphocyte count ($\rho = -0.40$, $p < 0.001$).

Since there were no changes in TGF- β 1 levels as a function of creatinine and GFR calculated by the Schwartz formula in our study, we performed a more detailed analysis of renal functional status, including cystatin C and GFR calculated by the Hoek formula based on cystatin C, and examined their relationship with TGF- β 1 concentration. According to Hoek GFR, 33 (41.3 %) patients with JIA had renal dysfunction. On the background of elevated TGF- β 1, a reduced GFR according to the Hoek formula (< 90 ml/min/1.73 m²) was found in 95 % of cases, i.e. the estimates of the functional state of the kidneys obtained by two different methods were quite clearly the same. The adequacy of these methods was also demonstrated by the excessive OR value for the correlation of TGF- β 1 with GFR (Table 1) and their close inverse correlation ($\rho = -0.88$, $p < 0.001$).

From the results of the analysis, it can be concluded that the highest diagnostic value in the examination of patients with JIA is the calculated value of glomerular filtration measured by cystatin C and not by creatinine, which is consistent with the results of the study. [21].

The central issue in JIA is the question of therapy. Treatment should be proactive, aggressive and as effective as possible. To reduce the manifestations of the joint

syndrome, the first line of treatment is the use of NSAIDs. The drugs are prescribed individually and for varying periods of time – until a clinical effect is achieved. At the time of our study, 22 (27.5 %) children were taking NSAIDs. The mean duration of their use for the entire duration of JIA was 4.6±4.91 (3; 2-6) years. All patients were also receiving methotrexate. The use of NSAIDs was 2.5 times more likely to be associated with elevation of TGF-β1 (p<0.02) and quadrupled the odds of its elevation. Our data are consistent with the results of the study by Gicchino MF et al [9], according to which the main risk factor for CKD in children with JIA is prolonged exposure to NSAIDs and methotrexate in active forms of the disease.

In our study, immunobiologic therapy was used in 25 (31.3 %) cases for a mean of 3.0±2.23 (2.3; 1.4-4.3) years. In the sample with TGF-β1<17.98 pg/ml every third to fourth child received it, in the sample with elevated TGF-β1 only every tenth child. Immunobiological therapy reduced the risk of increasing this marker in urine by 5.5 times.

In summary, the above results are consistent with the conclusion of Tang PC et al. that short-term activation of TGF-β1 promotes renal recovery and prolonged activation of this growth factor causes fibrosis and progression of CKD [22]. The role of TGF-β1 in the pathogenesis of renal nephrosclerosis, which is associated with the development and progression of CKD, should not be underestimated [23].

References:

1. Makieieva NI, Morozova OO. Riven biolohichnykh markeriv fibrohenezu y anhiohenezu v sechi ditei z veykouretalnym refleksom.[The levels of biological markers of fibrogenesis and angiogenesis in the urine of children with vesicoureteral reflux]. *Zdorovia dytyny*. 2018; 13 (5):462-466. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2018_13_5_9 (in Ukrainian)
2. Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(1):145-161. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016
3. Chiu HY, Huang HL, Li CH, et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(9): e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0136508
4. Gicchino MF, Di Sessa A, Guarino S, Miraglia Del Giudice E, Olivieri AN, Marzuillo P. Prevalence of and factors associated to chronic kidney disease and hypertension in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):655-661. doi: 10.1007/s00431-020-03792-4
5. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2024-2031. doi: 10.1093/ndt/gfg349
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-50. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
7. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y. Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2016 Aug 18;11(8): e0160225. doi: 10.1371/journal.pone.0160225
8. Krzemień G, Szmigielska A, Turczyn A, Pańczyk-Tomaszewska M. Urine interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor β1 in infants with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(3):260-267. doi: 10.5114/ceji.2016.63125
9. Loboda A, Sobczak M, Jozkowicz A, Dulak J. TGF-β1/Smads and miR-21 in Kidney Fibrosis and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8319283. doi: 10.1155/2016/8319283
10. Makieieva NI, Morozova OO, Iarova KK, Pryima YS, Golovachova VO, Vygivska LA. Urinary excretion of TGF-β1 and VEGF in children with vesicoureteral reflux. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2020;73(11): 12-17. doi: 10.36740/wlek20201114
11. Mansour SG, Puthumana J, Coca SG, Gentry M, Parikh CR. Biomarkers for the detection of kidney fibrosis and prediction of kidney outcomes: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):72. doi: 10.1186/s12882-017-0490-0
12. Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jan 27;8(1):5. doi: 10.1038/s41572-021-00332-8
13. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in kidney fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):493-503. doi: 10.1038/nrneph.2014.114
14. Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol*. 2020 Sep;30(5):905-909. doi: 10.1080/14397595.2019.1660027
15. Nakashima A, Horita S, Matsunaga T, Inoue R, Zoshima T, Mizushima I, et al. Factors contributing to discrepant estimated glomerular filtration values measured by creatinine and cystatin C in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021;11(1):9884. doi: 10.1038/s41598-021-89303-3

Conclusions

1. An elevated level of the TGF-β1 biomarker was found in 25 % of children with JIA.

2. An association of early kidney fibrosis with the duration of the active stage of JIA ≥ 4 years (OR=6.11; CI: 2.01-18.58; p<0.01), an increase in ESR (OR = 4.33; CI: 1.35-13.88; p<0.05), polyarthritis (OR=3.74; CI: 1.12-12.51; p<0.05), arterial hypertension (OR=6.33; CI: 1.36-29.55; p<0.05), caries (OR=3.24; CI: 1.14-9.22; p<0.05).

3. The male gender significantly reduces the risk of early kidney fibrosis – almost to the same extent as this risk is increased by hypertension and a long active stage of JIA.

4. Increased level of TGF-β1 in urine is associated with reduced GFR (OR=15.58; CI: 4.02-60.36; p<0.001) and is observed in almost all children with GFR<90 ml/min/1,73 m², which confirms the importance of early fibrosis of the kidneys in the development of kidney dysfunction.

Prospects for further research. To build a multifactorial regression model for predicting comorbid kidney damage in children with JIA.

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

Source of Funding. This work received no external funding.

16. Nordal EB, Zak M, Berntson L, Aalto K, Lahdenne P, Peltoniemi S, et al. Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) based on CRP; validity and predictive ability in a Nordic population-based setting. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9(1):155. doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P155
17. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365-379. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1
18. Sun W, Yi M, Bai Y, Wu L, Chen J, Ren Y, et al. Correlations between the polymorphism of +869T/C in TGF- β 1 and rheumatoid arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2019;19(1):127-132. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454251/>
19. Tang PC, Chan AS, Zhang CB, García Córdoba CA, Zhang YY, To KF, et al. TGF- β 1 Signaling: Immune Dynamics of Chronic Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:628519. doi: 10.3389/fmed.2021.628519
20. Thatayatikom A, Modica R, De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. [Updated 2023 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554605/>
21. Tokoroyama T, Ando M, Setoguchi K, Tsuchiya K, Nitta K. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Dec 1;32(12):2035-2042. doi: 10.1093/ndt/gfw315
22. Wang S, Wang S, Li H, Zhu L, Wang Y. Inhibition of the TGF- β /Smads signaling pathway attenuates pulmonary fibrosis and induces anti-proliferative effect on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019;12(5):1835-1845. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947118/>
23. Wei X, Xia Y, Li F, Tang Y, Nie J, Liu Y, et al. Kindlin-2 mediates activation of TGF- β /Smad signaling and kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1387-98. doi: 10.1681/ASN.2012101041

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА КЛІНІЧНІ КОРЕЛЯЦІЇ TGF- β 1 В СЕЧІ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІОПАТИЧНИМ АРТРИТОМ ТА РАННІМ ФІБРОЗОМ НИРОК

Т. Борисова¹, С. Самсоненко², Л. Вакулєнко²

Черкаська медична академія

(м. Черкаси, Україна)¹

Дніпровський державний медичний університет

(м. Дніпро, Україна)²

Резюме.

Вступ. Перебіг ювенільного ідіопатичного артрити (ЮІА) пов'язаний із тривалим запальним процесом та застосуванням нестероїдних протизапальних засобів, які потенційно можуть спричинити нефротоксичний ефект з фібротичним ураженням нирок у хворих на ЮІА. Незалежно від етіології суглобового ушкодження тривале запалення сприяє прогресуванню фіброзу, а фіброз нирок є кінцевою загальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН). Біопсія нирки, яка є інвазивним і ризикованим методом і не використовується регулярно вважається єдиним клінічним інструментом для виявлення фіброзу. Разом з тим, за останнє десятиліття було досягнуто певного прогресу в пошуку мінімально інвазивних біомаркерів раннього фіброзу нирок, причому ключова роль у прогресуванні фіброзу нирок відводиться трансформуючому фактору росту- β 1 (TGF- β 1), однак не відоме значення TGF- β 1 у дітей, хворих на ЮІА.

Мета дослідження – визначити взаємозв'язок рівня TGF- β 1 у сечі, як маркеру раннього фіброзу нирок у дітей, хворих на ЮІА, залежно від клінічного перебігу захворювання, особливостей коморбідних факторів та схеми лікування.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 80 дітей з ЮІА. Рівень TGF- β 1 у сечі визначали за допомогою набору TGF- β 1 ELISA (DRG International, Inc., Німеччина, EIA-1864) відповідно до інструкцій виробника.

Для всіх пацієнтів отримано інформовану згоду. Дослідження має позитивний висновок комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол засідання комісії № 12 від 19.12.2023 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.

Використовувалися методи варіаційної статистики. Статистичний аналіз виконували за допомогою програмного пакету STATISTICA 6.1® (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA).

Робота виконана в рамках науково-дослідницької роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету «Розробка критеріїв ранньої діагностики та прогнозування коморбідного ураження нирок у дітей з соматичними та інфекційними захворюваннями» (державний реєстраційний № 0119U100836, термін виконання 01.2019-12.2023 рік).

Результати дослідження. Середній вміст TGF- β 1 у нашому дослідженні становив $20,26 \pm 16,34$ (14,02; 12,5-17,98) пг/мл. Поліартрит майже в чотири рази збільшив шанси підвищення рівня TGF- β 1. Стандартизованих нормативних даних щодо рівня TGF- β 1 у сечі у дітей на даний момент відсутні, ми сформували вибірку пацієнтів, які мали рівень TGF- β 1 не нижче верхнього квартиля досліджуваного нами варіаційного ряду (17,98 пг/мл) і провели порівняльний аналіз із вибіркою пацієнтів із рівнем TGF- β 1 < 17,98 пг/мл. Переважна більшість дітей із підвищення TGF- β 1 хворіли на поліартрит (80,0 %) – у півтора рази частіше, ніж із відносно нормальною концентрацією TGF- β 1, $p < 0,04$.

Якщо активна стадія захворювання тривала щонайменше 4 роки, шанси на підвищення TGF- β 1 зростали більш ніж у шість разів. Тенденцію значного нефротоксичного ефекту тривалого активного ЮІА підтверджено результатами кореляційного аналізу, згідно з якими, в цілому, тривалість активного ЮІА безпосередньо пов'язана зі збільшенням TGF- β 1 ($\rho = 0,38$, $p < 0,001$), а тривалість ремісії та загальна тривалість ЮІА достовірно не корелювали з нею (відповідно $\rho = -0,19$ та $\rho = 0,18$, $p > 0,05$).

Встановлено пряму залежність підвищення рівня TGF- β 1 у сечі від клінічних проявів поліартриту та тривалості активної стадії ЮІА. Ці клінічні ознаки у дітей з ЮІА можна розглядати як фактори ризику розвитку раннього фіброзу нирок. На тлі підвищення TGF- β 1 у 95 % випадків виявлено знижену розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) за формулою Ноєк (<90 мл/хв./1,73 м²), тобто оцінки функціонального стану нирок, отримані за двома різними методами були цілком однозначними. У вибірці з TGF- β 1 < 17,98 пг/мл – 22,76 % дітей отримували імунобіологічну терапію, тоді як у вибірці з підвищення TGF- β 1 – лише 14,76 %. Імунобіологічна терапія знизилася ризик підвищення цього сечового маркера в 5,5 разів.

Висновки. Підвищений рівень біомаркера TGF- β 1 виявлено у 25 % дітей з ЮІА. Встановлена асоціація раннього фіброзу нирок з тривалістю активної стадії ЮІА \geq 4 років, підвищенням ШОЕ, поліартритом, артеріальною гіпертензією, карієсом зубів. Чоловіча стать значуще знижує ризик раннього фіброзу нирок – практично в такому ж ступені, як цей ризик підвищують АГ і тривала активна стадія ЮІА. Підвищений рівень TGF- β 1 в сечі асоціюється зі зниженою рШКФ та відмічається практично у всіх дітей із рШКФ < 90 мл/хв./1,73 м², що підтверджує значення раннього фіброзу нирок в розвитку ниркової дисфункції.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; нирки; діти; маркер фіброзу; TGF- β 1; імунобіологічна терапія; ураження нирок.

Contact information:

Tamara Borysova – Doctor of Medical Science, PhD, MD, Full Professor, Professor of the Department of Therapeutic disciplines, Cherkasy Medical Academy (Cherkasy, Ukraine).

e-mail: toma.inform@gmail.com

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

Svitlana Samsonenko – PhD, MD, Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics #2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine).

e-mail: ssindorella2@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>

Liudmyla Vakulenko – Doctor of Medical Science, PhD, MD, 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>

Контактна інформація:

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>

Самсоненко Світлана Володимирівна – доктор філософії, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна).

e-mail: ssindorella2@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>

Вакулєнко 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>



Received for editorial office on 23/12/2023

Signed for printing on 10/02/2024

УДК:616.344-007.272-06:616.37-008.6]-053.31
DOI: DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.9

МЕДИЧНИЙ СУПРОВІД НОВОНАРОДЖЕНИХ З МЕКОНІЄВИМ ІЛЕУСОМ. АНАЛІЗ ДАНИХ СВІТОВОГО ДОСВІДУ ТА ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

О. М. Горбатюк¹, Т. В. Мартинюк²

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика¹ (м. Київ, Україна),
Волинський національний університет
імені Лесі Українки² (м. Луцьк, Україна)

Резюме.

Меконієвий ілеус (МІ) за даними різних авторів спостерігається у 10-20 % новонароджених з кістофіброзом. МІ – тонкокишкова непрохідність, що виникає у плодів на 20-24 тижні гестації з-за порушень процесів формування меконію, що має підвищену в'язкість і не може просуватися по кишечнику та викликає його обтурацію. Біля 50 % випадків МІ ускладнюються заворотом кишки, кишковою атрезією, мальотацією, перфорацією з розвитком меконіального перитоніту та асцитом, формуванням меконіальної псевдокісти тощо.

Мета дослідження – провести системний огляд та аналіз літератури з проблеми МІ у новонароджених та на основі аналізу літературних джерел і власних спостережень з даної теми висвітлити оптимальну тактику медичного супроводу новонароджених з МІ.

Результати дослідження. Проведений огляд літератури в історичному аспекті та за останні 20 років показав, що завдяки розробці та удосконаленню методів консервативного і хірургічного лікування новонароджених з МІ, летальність при МІ за останні 20 знизилась до 20 %. Проведений аналіз даних світового досвіду та власних спостережень висвітлив можливості консервативної терапії та хірургічної допомоги дітям при МІ з наголосом на те, що у 50 % випадків неускладненого МІ консервативні заходи є ефективними.

Запропоновані покровкові заходи консервативного лікування та покази до хірургічних втручань.

Висновок. При МІ у новонароджених слід утриматись від резекції і стомування на користь промивання кишечника.

Ключові слова: муковісцидоз; меконієвий ілеус; меконіальний перитоніт; діагностика; консервативне лікування; хірургічна допомога

Вступ

Меконієвий ілеус (МІ) розглядається як найбільш ранній прояв кістозного фіброзу, або муковісцидозу, – тяжкого генетичного захворювання, що зустрічається з частотою 1:3500 новонароджених [1-3]. Кістофіброз – системне захворювання з ураженням екзокринних залоз організму. Найбільш тяжкі клінічні прояви виникають через обструкцію незвичайно густим в'язким слизом дихальних шляхів, протоків підшлункової залози, кишечника. Крім того, можуть уражатися потові та слинні залози, печінка, репродуктивні органи [4-7].

МІ за даними різних авторів спостерігається у 10-20 % новонароджених з кістофіброзом [7-10]. МІ – тонкокишкова непрохідність, що виникає в плода на 20-24 тижні гестації через порушення процесів формування меконію, що має підвищену в'язкість і не може просуватися по кишечнику та викликає його обтурацію, зазвичай на рівні середніх відділів тонкої кишки [11-14]. На МІ припадає 9-33 % всіх випадків кишкової непрохідності у новонароджених, частота складає 1:2500 новонароджених, тобто меконієва кишкова непрохідність посідає третє місце серед всіх видів кишкової непрохідності у новонароджених, після атрезії кишечника (перше місце) та мальотації (друге місце) [15,16].

Біля 50 % випадків МІ ускладнюються заворотом тонкої кишки, кишковою атрезією, мальотацією, (перфорацією) з розвитком меконіального асцитом і перитоніту, формуванням кишкових перфорацій, меконіальної псевдокісти [17-22] і навіть періорхітом [23, 24]. Діти з МІ мають більший ризик розвитку холестазу [25].

Мета дослідження – провести системний огляд та аналіз літератури з проблеми МІ у новонароджених та на основі аналізу літературних джерел і власних спостережень з даної теми висвітлити оптимальну стратегію медичного супроводу новонароджених з МІ.

Історичний аспект. Перше описання кишкової непрохідності у новонародженого з неідентифікованими змінами у структурі підшлункової належить К. Landsteiner (1905) [26]. В 1936 році G. Fanconi довів, що однією з причин розвитку хронічних легеневих захворювань у дітей є кістофіброз підшлункової залози [27]. Через 2 роки Andersen (1938) опублікував роботу, в якій було показано, що порушення функції органів травлення, із-за чого у новонароджених може виникнути тонкокишкова непрохідність або МІ, обумовлений обтурацією просвіту тонкої кишки в'язким кишковим вмістом [28].

Хірургічне лікування МІ не здійснювалось до 1948 року. Перший досвід успішного хірургічного лікування дитини з МІ датується 1948 роком, коли Hiatt і Wilson повідомили про можливість відновлення кишкової прохідності шляхом промивання кишки фізіологічним розчином через виведену ілеостому. Вони досягли успішних результатів лікування у 5 з 8 пацієнтів [29]. Gross R. E. у 1953 році повідомив про ліквідацію кишкової непрохідності шляхом здійснення резекції кишки та ентеростомії за Мікулічем шляхом **накладання двохстовбурової ентеростоми з формуванням подвійної стоми «бік-в-бік»** [30]. Bishop and Koop у 1957 році описали резекцію та анастомоз «кінець-в-кінець»

з дистальною стоною, що слугувала для промивання кишечника у післяопераційному періоді [31].

В 1969 році Noblett запропонував консервативний спосіб лікування неускладненого МІ шляхом промивання кишки гіперосмолярним розчином гастрографіну, що сприяє розрідженню і видаленню з просвіту кишки в'язких кишкових мас [32].

Завдяки розробці та удосконаленню методів консервативного і хірургічного лікування МІ, летальність при МІ за останні 15 років знизилась до 20 % [33,34].

Етіопатогенез. МІ остаточно не вивчений. Очевидно, що захворювання має спадковий характер і передається аутосомно-рецесивним шляхом [35]. За даними Генетичного Консорціума станом на січень 2012 року описано 1900 мутацій генів які відповідальні за розвиток муковісцидозу. В Європі найбільш розповсюдженою мутацією гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) є F508del. Менш розповсюдженими мутаціями гена є G542X, W1282X, R553X, G551D [9, 36]. Мутації в гені призводять до дисфункції хлорного каналу. Іони хлору накопичуються всередині клітин, змінюють електричний потенціал в просвіті вивідних протоків, що сприяє підвищеному виходу із просвіта всередину клітини іонів натрію. Починається посилене всмоктування перичелюлярного водного компоненту, наслідком чого стає згущення і утруднення евакуації секретів ендокринних залоз, функціональна недостатність, фіброз уражених органів [37]. Ураження підшлункової залози при муковісцидозі виникає і прогресує вже з середини II триместру вагітності. Обтурація її протоків в'язким секретом призводить до ацинарної атрофії, зниженню секреції, початковим проявам фіброзу та жировому переродженню паренхіми органа [7, 38].

Спочатку вважалось, що порушення функції хлорного каналу при муковісцидозі в першу чергу відбивається на функції підшлункової залози. Сьогодні відомо, що воно також впливає на роботу кишечника, сприяючи розвитку МІ [10].

Причиною виникнення МІ при муковісцидозі є те, що на тлі зниження секреції протеолітичних та інших ферментів підшлункової залози, дегідратації інтестинального секрету через порушення транспорту Cl, Na та води, відбувається ущільнення меконію, що закупорює просвіт кишки. Крім того, що меконій при МІ містить мало води, в ньому визначається високий рівень білків, переважно альбумінів та зниження кількості вуглеводів. Крім порушення секреції підшлункової залози у дитини з муковісцидозом після народження починає підвищуватись рівень натрію і хлору у виділенні потових залоз, що є важливим тестом для діагностики муковісцидозу.

Клінічна картина. МІ може бути простим чи ускладненим [11]. Простий МІ проявляється на 1-2 добу життя дитини клінікою кишкової непрохідності – живіт здутий, контурують розтягнуті кишкові петлі. Пальпаторно тістоватої консистенції, у шлунку застійний вміст, меконій не відходить. Обтурація кишки нагадує синдром «меконієвої пробки» і проявляється клінікою товстокишкової непрохідності. Причиною

кишкової обтурації є не тільки змінений меконій, але і знижена перистальтика товстої кишки [1-3].

Всі досліджувані нами діти (6 новонароджених за останні 15 років) з МІ мали гіпотрофію, що розвивалася внутрішньоутробно, були доношеними, що підтверджує відомі літературні дані, що новонароджені з МІ рідко бувають недоношеними [8, 14, 39]. Також у всіх досліджуваних нами пацієнтів мало місце звуження анусу і прямої кишки з наявністю щільного сірого меконію, що є одним з основних симптомів захворювання.

Ускладнений МІ у новонароджених починається гостро, з клініки «гострого живота», перебігає тяжко, на тлі симптомів перитоніту з набряком і гіперемією передньообокової стінки черевної порожнини, інколи – з ознаками неонатального сепсису [40-42].

Діагностика

Аntenатальна УЗ-діагностика МІ не має типових, характерних для цієї патології, ознак. Проте, з 20-24 тижня гестації можуть з'явитися симптоми порушення прохідності по кишечнику – розширення кишкових петель, гіперехогенність вмісту кишечника, багатовіддя. У частини плодів з муковісцидозом не візуалізується жовчний міхур [43, 44].

Раптова поява кальцифікатів у черевній порожнині плоду, гіперехогенного випоту у вільній черевній порожнині або кісти з густим гіперехогенним вмістом, свідчить про виникнення ускладнень МІ – внутрішньоутробної перфорації кишки та меконіального перитоніту [45]. Ми також спостерігали у одного новонародженого кальцифікати черевної порожнини при антенатальному дослідженні, що були проявами внутрішньоутробного меконіального перитоніту.

Постнатальна діагностика МІ складається з оцінки клінічної картини, даних променевих методів діагностики (рентгенографія та сонографія), що грають в діагностиці ведучу роль, а також результатів специфічних лабораторних проб та генетичного дослідження. МІ рідко зустрічається у недоношених дітей (1-2 %) і рідко поєднується з іншими вадами розвитку.

На оглядовій рентгенограмі, що виконується у вертикальному положенні, при неускладненій формі МІ виявляється розширення кишкових петель з горизонтальними рівнями і нерівномірною пневматизацією, зниження газонаповнення петель кишки у нижніх відділах черевної порожнини. У частини дітей з МІ у правому нижньому квадранті живота визначаються пухирі газу – симптом «мильної піни», або «матового скла» із-за дрібних бульбашок повітря, змішаних і розташованих усередині щільних кишкових мас [46, 47]. Ці утворення виявляються, як правило, у середніх відділах черевної порожнини або у правій здухвинній ділянці. На рентгенограмі також можуть визначатися кальцифікати, що утворюються в результаті внутрішньоутробної перфорації і меконієвого перитоніту [45].

На ірригограмі дитини з МІ виявляється чіткий мікроколон (симптом «тонкої товстої кишки»), а також у деяких випадках можливо побачити патогномічний для цього захворювання симптом – наявність округлих щільних тіней у проекції правої здухвинної ділянки. Це

щільні слизові кульки у вигляді «чіток», що заповнюють звужений відділ здухвинної і товстої кишки [48].

Таким чином, при підозрі на МІ для уточнення діагнозу всім дітям необхідно провести наступні методи діагностики:

- оглядову рентгенографію черевної порожнини у вертикальному положенні в прямій преєкції або в латеропозиції, якщо стан дитини тяжкий,
- ірригографію (іригоскопію) у прямій проєкції,
- УЗД черевної порожнини.

Слід зауважити, що дані променевих методів дослідження не завжди дозволяють до операції поставити діагноз МІ, оскільки подібна рентгенологічна картина може бути і при атрезії кишки, і при тотальному агангліозі тонкої і товстої кишки та при інших видах вродженої тонкокишкової непрохідності [49].

Достовірні дані вдається отримати при проведенні наступних тестів на муковісцидоз:

- Аналіз плям крові (метод сухої плями) або зразків ДНК на мажорні мутації гена муковісцидоза CFTR [50], CLCA [51].
- Потовий тест (дослідження електролітів поту) Гібсона і Кука. Концентрація хлориду натрія у секреті потових залоз в нормі не перевищує 40 ммоль/л. При концентрації хлоридів більше 60 ммоль/л діагноз муковісцидозу вважається ймовірним, при концентрації хлоридів більше 100 ммоль/л – достовірним. Ці дані відповідають вимогам Європейського реєстру (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry) [52]. Рівень хлоридів поту при проведенні потової проби у дітей з МІ високий.
- Також виявляється висока частота мутацій CFTR [53].
- Визначення альбуміну у випорожненнях.

Лікування неускладненої форми МІ може бути консервативним та оперативним [16, 39,5 4].

Початком лікування дитини з МІ є: зондування шлунка, призначення емпіричної антибіотикотерапії, корекція водно-електролітних та коагуляційних розладів, ліквідація гіпотермії [9]. Ми при підозрі на МІ робимо дитині клізму з 1 % розчином панкреатину, який добре розріджує меконій.

Консервативне лікування МІ можливе при легкій формі обструкції кишки, коли рівень обтурації розташований біля ілеоцекального кута та відсутні ознаки будь-яких ускладнень. Метод був запропонований Noblett H. у 1969 році [32]. Для його здійснення використовують гастрографін (SCHERING, Німеччина). Це контрастний водорозчинний препарат з високою осмолярністю (1900 мосмоль/л), що здатний за градієнтом концентрації вилучати рідину з плазми крові у просвіт кишки, що сприяє розжиженню кишкового вмісту і має послаблюючу дію. Цей феномен настільки виражений, що в анотації до препарату в якості побічної дії вказана осмотична діарея. Зважаючи на виражений гіперосмолярний ефект, для профілактики гіповолемії до і під час високого промивання кишки гастрографіном дитині проводять інфузійну терапію кристалоїдними розчинами з розрахунку фізіологічної потреби.

Процедуру промивання кишки виконують під контролем екрану електронно-оптичного перетворю-

вача або апарату ультразвукової діагностики. Через пряму кишку у ліві відділи товстої кишки, що реєструється на рентгеновському екрані або на екрані апарату УЗД. При цьому гастрографін омиває велику меконієву пробку, що починає фрагментуватися, поступово просувається у дистальні відділи товстої кишки і виходити зовні [55, 56]. Промивання і випорожнення кишечника має проводитись під контролем екрану, з обережним і повільним збільшенням внутрішньопросвітного тиску. Якщо контрастна речовина не проходить у розширені відділи кишкових петель, є підозра на вроджену атрезію кишки. В цьому випадку процедура зупиняється із-за ризику перфорації.

Процедура ефективна приблизно у 50 % випадків – кишечник випорожняється протягом наступних 48 годин. Після часткового видалення пробки дитині необхідно зробити клізму фізіологічним розчином об'ємом до 50 мл з метою повного видалення гастрографіна і меконія з товстої кишки. При необхідності через 2 години клізму можна повторити, додавши у фізіологічний розчин ацетилцистеїну (на 100 мл фізіологічного розчину 2-4 г ацетилцистеїну). Якщо протягом доби явища кишкової обструкції зберігаються, то усю процедуру, в тому числі і клізму з гастрографіном, можна повторити. Рентгенограми повторюються через 3, 6, 12, 24, 36 і 48 годин з метою оцінки ефективності випорожнення кишечника і діагностики можливих ускладнень.

Добрі результати досягаються при промиванні кишки шляхом мікроентеростомії.

Найбільш ефективними клізмами є клізми з гастрографіном [32, 49], менш ефективними – з такими водорозчинними гіперосмолярним або ізоосмолярними контрастними речовинами, як Perflubron, DNase, Viokase, N-ацетилцистеїн [56, 57].

Проте, якщо при проведенні контрастної клізми не вдається досягти рівня меконієвої пробки, що добре видно на рентгенограмі, то від консервативної терапії слід відмовитись і перейти до хірургічного лікування.

Хірургічне лікування

Хірургічне лікування дітей з МІ буває необхідним приблизно у 50 % випадків [58]. Воно показано при:

- лікуванні неускладнених форм МІ, коли муковісцидоз є інтраопераційною знахідкою,
- неефективності консервативної терапії,
- при ускладнених формах МІ.

Оперативне лікування включає декілька методик, найбільш традиційними з яких є:

- метод Rehbein – утворення двохкатетерної ілеостоми, при якій широка трубка слугує для випорожнення кишкового вмісту, а вузька – для промивання,
- метод Mikulicz – накладання двохстовбурової ентеростоми з формуванням подвійної стоми «бік-в-бік»,
- метод Bishop-Коор – дистальна ілеостомія з анастомозом «кінець-в-бік» з Y-подібним анастомозом за Ру [59],
- операція Santulli – проксимальна ілеостомія з анастомозом «кінець-в-бік», при якій кінець дистального сегменту анастомозується у бік проксимального, що виводиться у вигляді стоми [60],

- промивання кишки через ентеростомальні отвори, в тому числі і через апендикостому, тощо [49],
- резекція ураженого сегменту кишки з накладанням міжкишкового анастомозу.

Ми маємо досвід операції за методикою Мікуліча, яку успішно виконали у 2 дітей. Дане хірургічне втручання є простим у виконанні, не довготривале та не потребує накладання міжкишкового анастомозу.

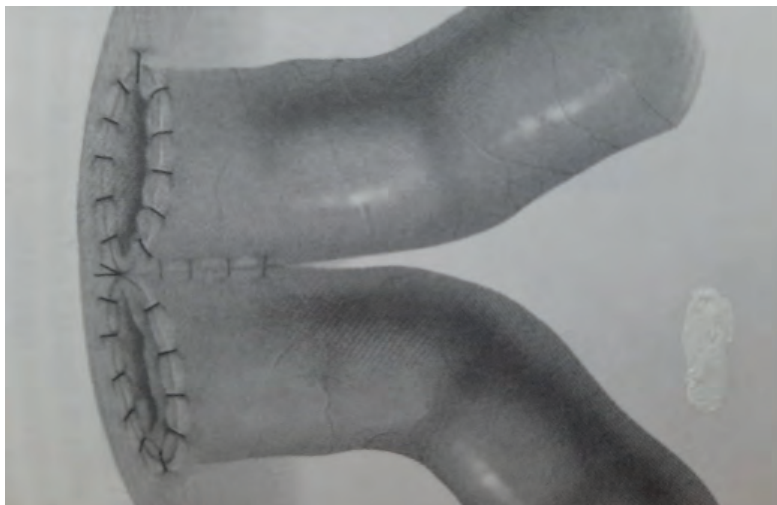


Рис. 1. Схематичне зображення операції Мікуліча

В останні роки доведено, що резекція кишки з первинним анастомозом також є ефективною [9]. Міжкишковий анастомоз «кінець-в-кінець», як найбільш фізіологічний, був застосований нами у 2 новонароджених з невеликою різницею діаметрів привідного і відвідного сегментів кишки. Методом вибору був однорядний шов біодеградуючою ниткою, що довів свою перевагу як за простотою здійснення, так і за та надійністю.

Меконієвий ілеус без муковісцидозу. Цей вид непрохідності характеризується розвитком кишкового обструктивного синдрому різного ступеня тяжкості – від синдрому меконієвої пробки до ускладненої форми МІ із внутрішньоутробною чи постнатальною перфорацією кишки [61]. Переважна кількість пацієнтів з цим видом МІ народжуються вкрай незрілими і мають екстремально низьку масу тіла при народженні (менше 1000 г), тому МІ у даної групи пацієнтів називають МІ недоношених (МІН). В останні 20 років меконієвому ілеусу недоношених присвячено багато досліджень і доведено, що цей вид обструкції кишки практично ніколи не являється проявом муковісцидозу [62,63,64].

Обтураційна кишкова непрохідність у недоношеного новонародженого розвивається через декілька чинників, що зумовлені незрілістю структур і функцій організму. Насамперед це кількість ферментів і гормонів, що впливають на ефективність моторики кишки. У недоношеної дитини на тлі незрілості гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи рівень тироксину в перші тижні життя, як правило, знижений. Але завдяки тому, що вироблення тиреотропного гормону, що приймає участь у регуляції синтезу тиреоїдних гормонів, швидко нормалізується, гіпотиреоз, що потребує замісної гормональної терапії, у недоношених дітей розвивається досить рідко. Проте через те, що гормони щитоподібної залози відносяться до гормонів адаптації, навіть короткий період зниження рівня тироксину викликає дизадаптацію роботи життєво важливих органів і систем, в тому числі і гіпопе-

ристальтику кишечника. Вкрай низький у недоношеної дитини і рівень вироблення всіх ферментів травлення, в тому числі ферментів підшлункової залози [65]. Слід зазначити, що практично кожна недоношена дитина з низькою масою тіла має комплекс небезпечних для життя медичних проблем. Це функціонуюча відкрита артеріальна протока, респіраторний дистрес-синдром, внутрішньошлункові крововиливи головного мозку, а також некротизуючий ентероколіт (НЕК) і меконієвий ілеус, що порушують роботу ШКТ і не дозволяють проводити ефективне ентеральне харчування дитини, як необхідну умову для вирішення всіх перелічених проблем.

Клінічні симптоми неускладненого МІН приходяться на кінець першого тижня життя новонародженого, коли після короткого періоду ентерального харчування і наявності випорожнень у дитини виникає здуття живота, пальпуються заповнені тугим вмістом кишкові петлі, у шлунку з'являється залишковий об'єм з домішками жовчі. Подібні симптоми виникають і на початкових стадіях НЕК, з яким необхідно диференціювати МІ недоношеної дитини, що зробити досить складно. Проте при НЕК, на відміну від МІ, завжди підвищений рівень білків гострої фази запалення (С-реактивного білка), що в динаміці наростає, з'являється лейкоцитоз чи лейкопенія, метаболічний ацидоз, знижується рівень тромбоцитів. На оглядових рентгенограмах та УЗД візуалізуються різко роздуті петлі або нерівномірна превматизація кишечника зі зниженням її у нижньому правому квадранті черевної порожнини. Для МІН також типовим є симптом «мікроколон» на іригограмі черевної порожнини.

Лікування меконієвого ілеусу недоношених новонароджених

Основним завданням хірурга при МІН є консервативне усунення обструкції кишки та мінімізація ризиків хірургічного втручання [66]. Якщо результати клінічного дослідження і дані променевих методів свід-

чать про відсутність внутрішньочеревних ускладнень МІ, то необхідно починати консервативне лікування з наступними покроковими заходами:

- Клізма з вазеліновим маслом чи гліцерином – щоденно.
- При неефективності масляної клізми – високе промивання товстої кишки двічі на добу фізіологічним розчином з додаванням ацетилцистеїну (2 г на 100,0 мл фізіологічного розчину) або омніпака у розведенні 1:1, при цьому, першу процедуру необхідно проводити під контролем апарату УЗД.
- Щоденний УЗ-контроль, а при необхідності і рентгенологічний контроль, стану органів черевної порожнини з метою діагностики можливих ускладнень.
- У випадку відсутності позитивного результату від промивання кишки показано проведення пасажу омніпака (3 мл) по ШКТ зі здійсненням рентгенограм через 2, 6, 12, 24, 36 годин після дачи контрасту.

Критеріями переходу до хірургічного лікування є неефективність консервативного лікування упродовж декількох діб, накопичення контрасту у розширеному відділі кишки та відсутність його переміщення в товсту кишку протягом 24-36 годин пасажу, а також розвиток таких ускладнень, як перфорація кишки.

Особливий внесок в лікування МІН внесли Т. Накаока та його колеги, які запропонували дітям з МІН виконувати гідростатичні клізми омніпаком під ультразвуковим

контролем для фрагментації і розрідження скупчень меконію у здухвинній кишці [67]. Для проведення цієї маніпуляції у пряму кишку дитини вводиться катетер Фолея. Манжетка катетера роздувається 0,6-0,8 мл води для інекцій, після чого починається повільне введення омніпаку з фізіологічним розчином у відношенні 1:2. Рідина має поступати в товсту кишку самопливом, під тиском не більше 50 см водного стовпчика. При введенні рідини проводиться ультразвукова навігація, що дозволяє оцінити ступінь заповнення товстої кишки контрастною речовиною. Датчик прибору переміщується від лона до правої здухвинної ділянки і до мезогастрію. Мета процедури – отримати рефлюкс контрастної речовини у термінальний відділ тонкої кишки із заповненням розширеного відділу здухвинної кишки (транзиторної зони). Введення препарату закінчують, як тільки досягнута ціль – на екрані апарату УЗД з'являється рефлюкс омніпаку у здухвинну кишку, почалась фрагментація згустку меконію та переміщення його фрагментів у товсту кишку. Ця процедура має виконуватись тільки у відділенні інтенсивної терапії та реанімації новонароджених, де є можливість проведення моніторинга вітальних показників. Після процедури у більшості пацієнтів спостерігалось відходження меконію в перші 24 години після її здійснення. Тривалість процедури складає 10-30 хвилин. При необхідності її можна повторювати щоденно, але не більше 4 разів. Схема процедури наведена на рис. 2.



Рис. 2. Схематичне зображення процедури Т. Накаока et al.

Висновок. Загальноприйняте є положення, що при МІ у новонароджених слід утриматись від резекції і стомування на користь промивання кишечника.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерело фінансування: за власний кошт.

Література:

1. Rivosecchi M. Meconium Ileus. *Pediatric Surgery*. 2006 Jan;229-238. doi: 10.1007/3-540-30258-1_23
2. Long AM, Jones IH, Knight M, McNally J; BAPS-CASS. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: A prospective population cohort study. *J Pediatr Surg*. 2021 Aug;56(8):1287-1292. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047
3. Babuci S. Ileusul meconial[Meconium Ileus]. *Patologia chirurgicala abdominala la copii*. Chisinau: Tipografia Centrala. 2015;440-450. (in Romanian)
4. Farrell PM. Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right? *J Cyst Fibros*. 2008 May;7(3):262-5. doi: 10.1016/j.jcf.2008.01.001
5. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov;16 Suppl 2: S32-S39. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.007

6. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 May;50(5):569-72. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181bb3427
7. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg.* 2012 Apr;47(4):772-81. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.02.019
8. Tobias J, Tillotson M, Maloney L, Fialkowski E. Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome, and Other Gastrointestinal Pathology in the Cystic Fibrosis Patient. *Surg Clin North Am.* 2022 Oct;102(5):873-882. doi: 10.1016/j.suc.2022.07.016
9. Karimi A, Gorter RR, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Issues in the management of simple and complex meconium ileus. *Pediatr Surg Int.* 2011 Sep;27(9):963-8. doi: 10.1007/s00383-011-2906-4
10. Olim CB, Ciuti A. Meconium ileus: a new method of relieving obstruction; report of two cases with successful management. *Ann Surg.* 1954 Nov;140(5):736-40. doi: 10.1097/0000658-195411000-00013
11. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, Naughton K, Coleman B, Lai T, Algire M, Beck S, Hoover-Fong J, Hamosh A, Fallin MD, West K, Arking DE, Chakravarti A, Cutler DJ, Cutting GR. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2006 Oct;131(4):1030-9. doi: 10.1053/j.gastro.2006.07.016
12. Vinocur DN, Lee EY, Eisenberg RL. Neonatal intestinal obstruction. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Jan;198(1): W1-10. doi: 10.2214/AJR.11.6931
13. Bishop HC, Ziegler MM. Meconium ileus. In Rob and Smith Operative Surgery, 4eds. *Pediatric Surgery* (eds. L Spitz and H. Nixon). Butterworths, London. 1988;300-310.
14. Burke MS, Ragi JM, Karamanoukian HL, Kotter M, Brisseau GF, Borowitz DS, Ryan ME, Irish MS, Glick PL. New strategies in nonoperative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg.* 2002 May;37(5):760-4. doi: 10.1053/jpsu.2002.32272
15. Lee YC, Chen CJ. Meconium pseudocyst: a classical and successfully treated case. *J Formos Med Assoc.* 2009 Mar;108(3):247-52. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60059-0
16. Douglas D. Meconium pseudocyst. *Pediatr Radiol.* 2010 Dec;40 Suppl 1(Suppl 1): S105. doi: 10.1007/s00247-010-1748-x
17. Kayastha K, Mirza B, Sheikh A. Volvulus of small bowel in a case of simple meconium ileus. *APSP J Case Rep.* 2011 Jan;2(1):7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3418008/>
18. Barthel ER, Speer AL, Levin DE, Naik-Mathuria BJ, Grikscheit TC. Giant cystic meconium peritonitis presenting in a neonate with classic radiographic eggshell calcifications and treated with an elective surgical approach: a case report. *J Med Case Rep.* 2012 Aug 2;6:229. doi: 10.1186/1752-1947-6-229
19. Minato M, Okada T, Miyagi H, Honda S, Takazawa K, Kubota KC, Todo S. Meconium pseudocyst with particular pathologic findings: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2012 Apr;47(4): e9-12. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.11.050
20. Waldhausen JHT, Richards M. Meconium Ileus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018 Mar;31(2):121-126. doi: 10.1055/s-0037-1609027
21. Jeanty C, Bircher A, Turner C. Prenatal diagnosis of meconium periorchitis and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2009 Dec;28(12):1729-34. doi: 10.7863/jum.2009.28.12.1729
22. Alanbuki AH, Bandi A, Blackford N. Meconium periorchitis: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J.* 2013 Jul-Aug;7(7-8): E495-8. doi: 10.5489/cuaj.316
23. Galante G, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis in the Newborn. *Neoreviews.* 2019 Jan;20(1): e12-e24. doi: 10.1542/neo.20-1-e12
24. Landsteiner K. Darmverschluss durch eingedicktes meconium pankreatitis. *Zbl. Allg. Path. Anat.* 1905; 16: 903
25. Fanconi G, Vihlinger E, Knauer C. Das Coeliakiessyndrome bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose and Bronchiektasien. *Wien med Wochenschr.* 1936; 86: 753-756.
26. Andersen D. H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am L Dis Child.* 1938; 56: 344-399. doi: 10.1001/archpedi.1938.01980140114013
27. Hiatt RB, Wilson PE. Celiac Syndrome Therapy of Meconium Ileus. *Surg. Gynec. Obstet.* 1948; 87: 317. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18878991/>
28. Gross RE. Intestinal obstruction in the newborn resulting from meconium ileus. WB Saunders, Philadelphia. 1953: 175-191. Available from: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-77951376760&origin=inward&txGid=bc894c35ac14688b1ca3d54d9cef03f5>
29. Bishop HC, Koop CE. Management of meconium ileus; resection, Roux-en-Y anastomosis and ileostomy irrigation with pancreatic enzymes. *Ann Surg.* 1957 Mar;145(3):410-4. doi: 10.1097/0000658-195703000-00017
30. Noblett HR. Treatment of uncomplicated meconium ileus by Gastrografin enema: a preliminary report. *J Pediatr Surg.* 1969 Apr;4(2):190-7. doi: 10.1016/0022-3468(69)90390-x
31. Mabogunje OA, Wang CI, Mahour H. Improved survival of neonates with meconium ileus. *Arch Surg.* 1982 Jan;117(1):37-40. doi: 10.1001/archsurg.1982.01380250023005
32. Olivença DV, Davis JD, Kumbale CM, Zhao CY, Brown SP, McCarty NA, Voit EO. Mathematical models of cystic fibrosis as a systemic disease. *WIREs Mech Dis.* 2023 Nov-Dec;15(6): e1625. doi: 10.1002/wsbm.1625
33. Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Haver K, Lapey A, O'Sullivan BP, Waltz DA, Zwerdling RG, Eaton RB. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics.* 2004 Jun;113(6):1573-81. doi: 10.1542/peds.113.6.1573
34. Dorfman R, Li W, Sun L, Lin F, Wang Y, Sandford A, Paré PD, McKay K, Kayserova H, Piskackova T, Macek M, Czernska K, Sands D, Tiddens H, Margarit S, Repetto G, Sontag MK, Accurso FJ, Blackman S, Cutting GR, Tsui LC, Corey M, Durie P, Zielenski J, Strug LJ. Modifier gene study of meconium ileus in cystic fibrosis: statistical considerations and gene mapping results. *Hum Genet.* 2009 Dec;126(6):763-78. doi: 10.1007/s00439-009-0724-8
35. Banjar H, Qeretli R, Ramadan A, Al-Ibraheem A, Bnatig F. The first report on CFTR mutations of meconium ileus in cystic fibrosis population in Saudi Arabia: A single center review. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2022 Mar;9(1):32-35. doi: 10.1016/j.ijpam.2021.03.008
36. Eggermont E. Gastrointestinal manifestations in cystic fibrosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 8: 731-738. Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/abstract/1996/08000/gastrointestinal_manifestations_in_cystic_fibrosis.2.aspx
37. Boczar M, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis – results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. *Dev Period Med.* 2015 Jan-Mar;19(1):32-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003068/>

38. Nam SH, Kim SC, Kim DY, Kim AR, Kim KS, Pi SY, Won HS, Kim IK. Experience with meconium peritonitis. *J Pediatr Surg*. 2007 Nov;42(11):1822-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.07.006
39. Sharma D, Murki S, Pratap T. Meconium peritonitis: an interesting entity. *BMJ Case Rep*. 2014 May 5;2014:bcr2014203536. doi: 10.1136/bcr-2014-203536
40. Lamrissi A, Madri FE, Wajih O, Mourabbih M, Jalal M, Bouhya S. Meconium peritonitis: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022 Sep;98:107476. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.107476
41. Saleh N, Geipel A, Gembruch U, Heep A, Heydweiller A, Bartmann P, Franz AR, Müller A. Prenatal diagnosis and postnatal management of meconium peritonitis. *J Perinat Med*. 2009;37(5):535-8. doi: 10.1515/JPM.2009.097
42. Shen O, Rabinowitz R, Yagel S, Gal M. Absent gallbladder on fetal ultrasound: prenatal findings and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jun;37(6):673-7. doi: 10.1002/uog.8861
43. Scotet V, Duguépéroux I, Audrézet MP, Audebert-Bellanger S, Muller M, Blayau M, Férec C. Focus on cystic fibrosis and other disorders evidenced in fetuses with sonographic finding of echogenic bowel: 16-year report from Brittany, France. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Dec;203(6):592.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.033
44. Belkind-Gerson J, Fernandez-Peters A, Furnes R, Oliver M, Perrault J, Robertson M, Witt H; Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Pancreatic disorders and cystic fibrosis: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Jun;39 Suppl 2: S688-94. doi: 10.1097/00005176-200406002-00016
45. ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol*. 2011 Apr;117(4):1028-1031. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821922c2
46. Escobar MA, Grosfeld JL, Burdick JJ, Powell RL, Jay CL, Wait AD, West KW, Billmire DF, Scherer LR 3rd, Engum SA, Rouse TM, Ladd AP, Rescorla FJ. Surgical considerations in cystic fibrosis: a 32-year evaluation of outcomes. *Surgery*. 2005 Oct;138(4):560-71; discussion 571-2. doi: 10.1016/j.surg.2005.06.049
47. Martynov I, Raedecke J, Klima-Frysch J, Kluwe W, Schoenberger J. The outcome of Bishop-Koop procedure compared to divided stoma in neonates with meconium ileus, congenital intestinal atresia and necrotizing enterocolitis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(27): e16304. doi: 10.1097/MD.00000000000016304
48. Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, Castellani C, Strug LJ, Rommens JM, Gonska T. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med*. 2016 Apr;18(4):333-40. doi: 10.1038/gim.2015.79
49. Ritzka M, Stanke F, Jansen S, Gruber AD, Pusch L, Woelfl S, Veeze HJ, Halley DJ, Tümmler B. The CLCA gene locus as a modulator of the gastrointestinal basic defect in cystic fibrosis. *Hum Genet*. 2004 Nov;115(6):483-91. doi: 10.1007/s00439-004-1190-y
50. Philip M, Farrell, Terry B, White, Clement L, Ren et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J. of Pediatrics*. 2017; 181, supplement: S4-S15.el. Doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
51. Zybert K, Mierzejewska E, Sands D. Clinical status and somatic development of patients with or without meconium ileus diagnosed through neonatal screening for cystic fibrosis. *Dev Period Med*. 2015 Jan-Mar;19(1):41-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003069/>
52. Copeland DR, St Peter SD, Sharp SW, Islam S, Cuenca A, Tolleson JS, Dassinger MS, Little DC, Jackson RJ, Kokoska ER, Smith SD. Diminishing role of contrast enema in simple meconium ileus. *J Pediatr Surg*. 2009 Nov;44(11):2130-2. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.06.005
53. Kao SC, Franken EA Jr. Nonoperative treatment of simple meconium ileus: a survey of the Society for Pediatric Radiology. *Pediatr Radiol*. 1995;25(2):97-100. doi: 10.1007/BF02010315
54. De Lisle RC, Roach E, Jansson K. Effects of laxative and N-acetylcysteine on mucus accumulation, bacterial load, transit, and inflammation in the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Sep;293(3): G577-84. doi: 10.1152/ajpgi.00195.2007
55. Al-zaiem M, AL-Garni AF, Almaghrebi A, Asghar AA. Use of T-Tube Enterostomy in Neonatal Gastro-intestinal Surgery. *J Neonatal Surg [Internet]*. 2020 Jul. 15 [cited 2024 Feb. 15];5(4):46. doi: 10.21699/jns.v5i4.456
56. Mak GZ, Harberg FJ, Hiatt P, Deaton A, Calhoun R, Brandt ML. T-tube ileostomy for meconium ileus: four decades of experience. *J Pediatr Surg*. 2000 Feb;35(2):349-52. doi: 10.1016/s0022-3468(00)90038-1
57. Singh AK, Pandey A, Rawat J, Singh S, Wakhlu A, Kureel SN. Management Strategy of Meconium Ileus-Outcome Analysis. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019 Apr-Jun;24(2):120-123. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_41_18
58. Santulli TV, Blanc WA. Congenital atresia of the intestine: pathogenesis and treatment. *Ann Surg*. 1961 Dec;154(6):939-48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1465932/>
59. Paradiso VF, Briganti V, Oriolo L, Coletta R, Calisti A. Meconium obstruction in absence of cystic fibrosis in low birth weight infants: an emerging challenge from increasing survival. *Ital J Pediatr*. 2011 Nov 14;37:55. doi: 10.1186/1824-7288-37-55
60. Garza-Cox S, Keeney SE, Angel CA, Thompson LL, Swischuk LE. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):285-90. doi: 10.1542/peds.114.1.285
61. Hatanaka A, Nakahara S, Takeyama E, Iwanaka T, Ishida K. Management of extremely low birth weight neonates with bowel obstruction within 2 weeks after birth. *Surg Today*. 2014 Dec;44(12):2269-74. doi: 10.1007/s00595-013-0824-x
62. Kim HY, Kim SH, Cho YH, Byun SY, Han YM, Kim AY. Meconium-related ileus in very low birth weight and extremely low birth weight infants: immediate and one-year postoperative outcomes. *Ann Surg Treat Res*. 2015 Sep;89(3):151-7. doi: 10.4174/astr.2015.89.3.151
63. Simsek GK, Arayici S, Buyuktiryaki M. Oral N-Acetyl Cysteine for meconium ileus of preterm infants. *Ginecol. Obstetr. Reproduct. Med*. 2019; 25(3): 1-6. doi: 10.21613/GORM.2019.930
64. Kubota A, Shiraishi J, Kawahara H, et al. Meconium-related ileus in extremely low-birth weight neonates: etiological considerations from histology and radiology. *Pediatr Int*. 2011; 53(6):887-91. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03381.x
65. Nakaoka T, Shiokawa C, Nishihara M, et al. Iopamidol enema treatment for meconium obstruction of prematurity in extremely low-birth weight infants: a safe and effective method. *Pediatr Surg Int*. 2009; 25 (3):273-6. doi: 10.1007/s00383-009-2334-x

MEDICAL CARE OF NEWBORNS WITH MECONIUM ILEUS. DATA ANALYSIS OF WORLD EXPERIENCE AND OWN OBSERVATIONS

O. Gorbatyuk¹, T. V. Martyniuk²

P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine¹
(Kyiv, Ukraine),
Lesya Ukrainka Volyn National University²
(Lutsk, Ukraine)

Summary.

According to various scientists, 10-20 percent of newborns with cystic fibrosis have meconium ileus (MI).

MI is an obstruction of the small intestine that occurs in fetuses during the 20th-24th week of gestation due to a violation of the processes of the formation of meconium. The latter has an increased viscosity and cannot pass through the intestines causing their obturation. About 50 percent of the cases of MI are complicated by intestinal volvulus, intestinal atresia, malrotation, perforation with the development of meconium peritonitis and ascites, the formation of a meconium pseudocyst etc.

The goal of the research is to conduct a systematic overview of the literature on the issue of MI in neonatal patients and to offer optimal tactics of medical support of newborns with MI on the basis of the analysis of relevant literary sources and our own observations related to this topic.

The results. The overview of the literature in the historical aspect covering the last 20 years has demonstrated the following: due to the development and improvement of the methods of conservative surgical treatment of newborns with MI the mortality of the newborns with MI has decreased. The analysis of the data based on the global experience as well as on our own observations indicates the possibility of conservative therapy and surgical treatment of infants with MI and testifies to the fact that in 50 percent of cases of uncomplicated MI the conservative treatment can be an effective option.

The research contains the description of the step-by-step measures of conservative treatment. The indications for surgical interventions have also been specified in the research.

Conclusion. In treatment of newborns with MI resections and stomata should be avoided. Instead, preference should be given to gastric lavage.

Key words: Cystic Fibrosis; Meconium Ileus; Meconium Peritonitis; Diagnostics; Conservative Treatment; Surgical Care.

Контактна інформація:

Горбатюк Ольга Михайлівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри дитячої хірургії, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна).

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8797>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603205822>

Мартинюк Тарас Валентинович – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства, гінекології, педіатрії та дитячої хірургії Волинського національного університету імені Лесі Українки (м. Луцьк, Україна).

e-mail: t_martinyuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0488-9148>

Contact Information:

Olga Gorbatyuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Honored Doctor of Ukraine, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Traumatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8797>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603205822>

Taras Martyniuk – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Pediatrics and Pediatric Surgery of Lesya Ukrainka Volyn National University (Lutsk, Ukraine).

e-mail: t_martinyuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0488-9148>



Received for editorial office on 13/11/2023
Signed for printing on 12/02/2024

UDC: 618.14-002-06-07

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.10

V. Likhachov, O. Taranovska, O. Akimov,
L. Dobrovolska, O. Makarov

CORRELATION RATIO OF CHRONIC
ENDOMETRITIS WITH ANAMNESTIC FACTORS
AND ULTRASOUND CHARACTERISTICS
OF THE ENDOMETRIUM IN WOMEN
OF REPRODUCTIVE AGE

Poltava State Medical University, Ministry of Health
of Ukraine (Poltava, Ukraine)

Summary

The diagnosis of chronic endometritis is problematic because of its asymptomatic course and the need for invasive uterine procedures to confirm the diagnosis histologically. Therefore, it is important to identify factors that indicate a high risk of this condition.

Aim: The aim of this study is to identify factors that have a statistically significant correlation with the presence of CE in women of reproductive age and to validate them by histologic examination of the endometrium.

Material and Methods. A retrospective analysis of 400 histories of women of reproductive age who underwent hysteroscopy and endometrial biopsy for histologic examination was performed. Histologically, 154 women (38.5 %) were found to have chronic endometritis (the group of women with chronic endometritis), while 246 women (61.5 %) were found to have other conditions unrelated to chronic endometritis (the group of women without chronic endometritis). Analysis of anamnestic factors and ultrasound criteria associated with an increased likelihood of chronic endometritis was performed when comparing data from women in these groups.

The strength of the relationship between these factors on the one hand and the development of chronic endometritis on the other hand was assessed by calculating the Kendall's τ (tau) rank correlation coefficient. The strength of the relationship between the mentioned factor and CE was considered strong (+++) with a τ coefficient of 0.5 or higher, moderate (++) with a τ coefficient in the range of 0.2 to 0.499, weak (+) with a τ coefficient in the range of 0.1 to 0.199. A τ -coefficient value between 0 and 0.099 indicated no correlation between the factor and chronic endometritis.

The study was conducted in accordance with the principles of patient-centered care, the requirements of the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the international recommendations of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, the laws of Ukraine, and the Code of Ethics of the Ukrainian Physician.

The paper is an excerpt from the initiative scientific research project of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 at Poltava State Medical University, entitled «Optimization of approaches to the management of pregnancy in women at high risk of obstetric and perinatal pathology» (State registration number 0122U201228, duration: 10.2022-09.2027) in collaboration with the Department of Pathological Physiology at Poltava State Medical University.

Results and Discussion. The determination of the correlation coefficient allowed us to identify the factors with the strongest association with chronic endometritis. Among them are 5 infectious factors: cervicitis in the past medical history (τ coefficient 0.625245229; $p < 0.000000001$); chronic inflammation of the uterine appendages (τ coefficient 0.522536031; $p < 0.000000001$); sexually transmitted diseases in the past medical history (τ coefficient 0.547218916; $p < 0.000000001$); chronic urogenital inflammatory diseases in the sexual partner (τ coefficient 0.529314979; $p < 0.000000001$); previous multiple use of intrauterine contraception (τ -coefficient 0.502383401; $p < 0.000000001$); 4 symptomatic consequential factors: infertility in past medical history (τ -coefficient 0.683492482; $p < 0.000000001$); missed miscarriages in past medical history (τ -coefficient 0.644489429; $p < 0.000000001$); recurrent early pregnancy loss (τ -coefficient 0.625942138; $p < 0.000000001$); abnormal uterine bleeding (τ -coefficient 0.650850348; $p < 0.000000001$); and 4 ultrasound criteria, such as the presence of local endometrial thickening in the form of a polyp (τ -coefficient 0.641820318; $p < 0.000000001$); increased echogenicity of the endometrium (τ -coefficient 0.665249637; $p < 0.000000001$); heterogeneity of the endometrial echo structure with areas of increased and decreased echogenicity (τ -coefficient 0.693152163; $p < 0.000000001$); hyperechogenic structures in the basal layer of the endometrium (τ -coefficient 0.521658745; $p < 0.000000001$). In our opinion, the combination of an infectious or symptomatic factor with an ultrasound criterion indicates a high probability of chronic endometritis. In the absence of ultrasound signs, the combination of 1 infectious and 1 symptomatic-consequential factor indicates a high risk of chronic endometritis.

To confirm the representativeness of this method, we analyzed endometrial biopsies obtained by curettage in 100 women with this combination of factors. The diagnosis was confirmed histologically in 87 women.

Conclusion. Our proposed assessment of high-risk criteria for chronic endometritis, based on the combination of infectious, symptomatic-consequential, and ultrasound criteria, allows predicting the presence of this pathology in 87 % of patients without the need for invasive interventions. This helps to improve patient selection for hysteroscopy and avoid unnecessary uterine interventions in the diagnosis of chronic endometritis in women planning pregnancy.

Key words: Chronic Endometriosis; Anamnestic Factors; Ultrasound diagnostics.

Introduction

Chronic endometritis (CE) is associated with a number of pathological processes that significantly affect the functional status of the endometrium and create unfavorable conditions for pregnancy [1-5]. Currently,

in obstetrics and gynecology practice, the issue of CE is given considerable attention, especially in the context of infertility and recurrent pregnancy loss [6-9], since the development of CE in women of reproductive age is associated with menstrual cycle disorders (47 %)

and reproductive dysfunction (67 %), the formation of infertility (60-87 %), unsuccessful attempts at in vitro fertilization and embryo transfer (37 %), as well as a high frequency (up to 60.5-86.7 %) of pregnancy loss when it occurs [10-13].

The diagnosis of CE is associated with a number of challenges, primarily due to its asymptomatic nature and the need for invasive uterine procedures for histologic verification [14-17]. Under these circumstances, it is crucial to identify factors that indicate a high risk for the presence of CE. [18-22] Analysis of these factors will allow targeted selection of patients for hysteroscopy or other methods of endometrial biopsy, thereby increasing the effectiveness of diagnostic efforts.

Aim. The aim of this study is to identify factors that have a statistically significant correlation with the presence of CE in women of reproductive age and to validate them by histologic examination of the endometrium.

Material and Methods. A retrospective analysis of 400 cases of women of reproductive age who underwent hysteroscopy and endometrial biopsy for histologic examination was performed. The indications for hysteroscopy were as follows: abnormal uterine bleeding (73 women; (18.25 %)), endometrial polyp detected by ultrasound (110 women; (27.5 %)), suspected endometrial hyperplasia (50 women; (12.5 %)), uterine leiomyoma (128 women; (32.0 %)), infertility (22 women; (5.5 %)), and adenomyosis (17 women; (4.25 %)). Histologic examination of the endometrium obtained during hysteroscopy in 154 women (38.5 %) revealed changes characteristic of CE (leukocytic infiltration, plasma cell clusters, stromal swelling, focal endometrial hyperplasia or atrophy associated with inflammatory infiltrates, mismatch of the endometrium to the phase of the menstrual cycle). The remaining 246 women (61.5 %) had other conditions unrelated to CE (endometrium in proliferative phase, non-atypical and atypical endometrial hyperplasia, adenomyosis, etc.). Correlation analysis was performed when comparing the medical history of women in whom CE was detected by histologic examination (CE group) and the medical history of patients in whom CE was not detected by histologic endometrial biopsy (non-CE group). The study was conducted in accordance with the principles of patient-centered care, the requirements of the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the international recommendations of the Helsinki Declaration on Human Rights, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, the laws of Ukraine, and the Code of Ethics of the Ukrainian Physician.

In order to develop criteria for high risk of the presence of CE, the analysis of factors associated with an increased likelihood of developing this pathology was performed. The strength of the association between these factors and the development of CE was assessed by calculating Kendall's τ (tau) rank correlation coefficient, which is used in hypothesis testing to determine whether two variables can be considered statistically dependent [23]. The strength of the association between the given factor and CE was considered strong (++++) with τ coefficient of 0.5 or higher,

moderate (++) with τ coefficient ranging from 0.2 to 0.499, weak (-) with τ coefficient values from 0.1 to 0.199. τ coefficient values from 0 to 0.099 indicated a low level of association between the factor and CE.

The paper is an excerpt from the initiative scientific research project of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 at Poltava State Medical University, entitled «Optimization of approaches to the management of pregnancy in women at high risk of obstetric and perinatal pathology» (State registration number 0122U201228, duration: 10.2022-09.2027) in collaboration with the Department of Pathological Physiology at Poltava State Medical University.

Results and Discussion. The mean age of the women was 35.4±9.6 years (ranging from 21 to 45 years). Regarding marital status, the majority of women were married (304 women (76 %)). The mean height was 166.3±6.8 cm and did not differ significantly between the groups. Body weight ranged from 48 to 113 kg, with a mean of 72.1±8.1 kg. There was no significant difference in mean body weight between the group of women with CE (70.4±6.1 kg) and the group without CE (73.1±6.2 kg) ($p>0.1$). The mean age at menarche was 13.0±2.6 years in the group with CE and 13.4±2.4 years in the group without CE ($p>0.5$). The menstrual cycle duration ranged from 21 to 35 days. The mean duration in the group of women with CE was 27.3±0.9 days, while in the group without CE it was 29.1±2.6 days ($p>0.5$). The duration of menstruation was 5.6±1.3 days in the group with CE and 5.9±2.4 days in the group without CE ($p>0.5$). In the CE group, 24 women (15.6 %) experienced intermenstrual bleeding, while the frequency of this symptom was 2.1 times lower in the group without CE (18 women; 7.3 %).

The amount of blood loss was considered normal by 51 women (33.1 %) in the CE group and 131 women (53.3 %) in the group without CE; 35 women (22.7 %) and 42 women (17.1 %), respectively, considered their menstruation to be minimal, whereas 68 women (44.2 %) and 73 women (29.7 %), respectively, complained of significant blood loss during menstruation. Thus, the frequency of significant menstrual bleeding was 1.5 times higher in women with CE than in women without CE. Pain during menstruation was reported by 4 women (3.25 %) in the CE group and 7 women (2.4 %) in the group without CE.

The mean age of sexual debut was 18.6±3.1 years. In the CE group it was earlier with a mean of 16.1±3.3 years, while in the group without CE it was 19.4±3.5 years ($p<0.05$). Infertility was diagnosed in 31 women (20.1 %) in the CE group, almost twice as many as in the group without CE (27 women; 10.9 %). Among the subjects, 69 women (44.8 %) in the CE group and 99 women (40.2 %) in the no CE group had a history of a first birth. Second or subsequent births were reported by 26 (16.9 %) and 51 (20.7 %) women, respectively. Induced abortion was reported by 26 women (16.8 %) in the CE group and 34 women (13.8 %) in the no CE group. In addition, 10 women (6.5 %) in the CE group and 14 women (5.6 %) in the non-CE group had more than 2 induced abortions. The frequency of inflammatory complications after

childbirth and abortions in the past medical history was slightly higher in the group of women with CE at 21.4 % (33 women) compared to 16.2 % in the group without CE (40 women).

Of the 400 women studied, 54 (13.5 % of the total) had a history of recurrent miscarriage. Notably, miscarriages prior to 8 weeks' gestation were almost three times more common in the CE group (14 women; 9.1 %) than in the non-CE group (9 women; 3.7 %). 16 women in the CE group (10.4 %) reported a missed miscarriage in their medical history. This is twice the rate of the no CE group, where missed miscarriages occurred in 4.9 % of cases (12 women).

Among the gynecological diseases in the past medical history of the studied patients, inflammatory processes of the vagina, endocervix and uterine appendages were the most frequent. Recurrent vaginitis was reported by 120 patients (30 % of the total): 56 women (36.4 %) in the CE group and 64 (26.01 %) women in the group without CE. Cervicitis was reported by 122 patients (30.5 %): 63 (40.9 %) women in the CE group and 59 (23.9 %) women in the no CE group. In addition, 27 patients (6.75 %) had cervical scar deformities: 9 (5.8 %) women in the CE group and 18 (7.3 %) women in the non-CE group. A history of acute salpingo-oophoritis was reported by 56 women (14 %): 18 (11.7 %) women in the CE group and 38 (15.4 %) women in the group without CE. Chronic inflammatory diseases of the uterine appendages were reported by 195 women (48.74 %): 98 (63 %) women in the CE group and 97 (39.4 %) women in the no CE group.

95 women (23.7 % of the total) reported various sexually transmitted diseases in their past medical history: 58 patients (37.7 %) in the CE group and 37 patients (15 %) in the group without CE. Approximately one third of the women (31.5 % of the total) reported the presence of urogenital inflammatory diseases in their sexual partners: 62 (40.2 %) women in the CE group and 64 (26.5 %) women in the group of women without CE.

Almost half of the women reported a history of chronic pelvic pain (189 women; 47.2 % of the total). The frequency of this condition did not differ significantly between the comparison groups, with 45.4 % (70 women) in the CE group and 48.4 % (119 women) in the group without CE. The presence of cystic changes in the ovaries in the past medical history was equally distributed: 19 women (12.3 %) in the CE group and 28 women (11.4 %) in the group without CE. In contrast, the frequency of pathology such as endometriosis was higher in patients without CE (31 women; 12.6 %) and 7 women (4.5 %) in the CE group.

A significant difference was found between the comparison groups in the frequency of repeated intrauterine interventions in the past medical history (such as hysterosalpingography, therapeutic and diagnostic curettage of the uterine cavity, hysteroscopy, insertion of intrauterine contraceptive devices, etc.). In women with CE, it was 12.3 % (19 women), which is 2.1 times higher than in patients in the group without CE (5.6 %; 12 women).

Of the total number of women, 84 individuals (21 %) reported intrauterine contraception in their past medical history. In 69 cases (17.2 %), intrauterine contraception

was a one-time procedure, while in 15 women (3.8 %) it was repeated for a longer period of time. It is noteworthy that the frequency of one-time contraception was evenly distributed between the comparison groups: 17.53 % (27 women) in the CE group and 17.1 % (42 women) in the group without CE. However, the frequency of repeated insertion and long-term use of intrauterine contraception was significantly higher in women with CE compared to the group without CE (6.4 %; 10 women) vs. 2.0 % (5 women), respectively). History of surgery on the uterine appendages (ovarian resection, salpingolysis, cystectomy) was reported by 2 women in the CE group (1.3 %) and 8 women in the group without CE (3.25 %).

The most common extragenital diseases were acute respiratory viral infections (ARVI), influenza, tonsillitis, and respiratory diseases (acute and chronic bronchitis). The above-mentioned were detected in 171 women (42.7 % of the total), predominantly in the group of women with CE (49.3 % (76 women) compared to 38.6 % (95 women) in the group without CE). Chronic inflammatory diseases of the kidneys and urinary tract were the second most common with a frequency of 38 % (152 women): 74 women (48.1 %) in the CE group and 78 women (31.7 %) in the no CE group.

Chronic diseases of the gastrointestinal tract and intestinal dysbiosis (144 patients; 36.0 % of the total) were the third most common diseases. In the CE group, their frequency was 42.8 % (66 women) compared to 31 % (78 patients) in the group without CE.

The frequency of anemia was low (20 %; 80 women), as were cardiovascular (11.5 %; 45 women) and neurological (4 %; 16 women) diseases. The incidence of these conditions was not significantly different between the groups compared.

Thus, the analysis of age composition, social background, marital status, menstrual and reproductive functions, obstetric and gynecologic history, and extragenital diseases showed that, on the one hand, the groups of women studied were homogeneous. On the other hand, it showed that some factors were more frequent in women with EC than in those who did not have this pathology (infertility, recurrent pregnancy loss or missed abortion in the past medical history, presence of chronic inflammatory diseases of internal genital organs, sexually transmitted diseases in the past medical history, as well as repeated intrauterine interventions, including multiple insertions and long-term use of intrauterine contraception).

The results of general clinical examination (including complete blood count, biochemical blood analysis, coagulogram, bacteriological and bacterioscopic examination of lower parts of genital tract, cytological examination of cervical canal contents) performed before hysteroscopy did not show any differences between groups.

The analysis of the ultrasound data revealed several notable signs that were most common in women in the CE group and almost absent in the control group. At this point, the following were identified in the CE group: increased echogenicity of the endometrium (72 patients; 46.7 %), heterogeneity of the echo structure of the endometrium accompanied by the appearance of areas of increased and

decreased echogenicity within the central structure (96 patients; 62.3 %), the presence of hyperechoic structures in the basal layer of the endometrium (63 patients; 40.9 %), enlargement of the uterine cavity with the presence of fluid content 3-5 days after the end of menstruation (61 patients; 39.6 %), the presence of local thickening of the endometrium in the form of polyps (110 patients; 71.4 %). Ultrasound examination of women with endometriosis showed endometrial thickening of more than 15 mm compared to the group without endometriosis (66 women in the CE group (42.8 %) vs. 29 women (11.7 %) in the group without CE), as well as a decrease in endometrial thickness of less than 5 mm (25 women in the CE group (16.2 %) vs. 11 women (4.7 %) in the group without CE). Inconsistencies in the endometrial condition with the day of the menstrual cycle occurred in 87 % of cases (134 women) in the women with CE, compared to 23.5 % of cases (58 women) in the group without CE.

It is noteworthy that ultrasound criteria indicating CE were observed in only 114 of 154 women (74.0 %) in whom this pathology was confirmed histologically. In the remaining 26 % of subjects, CE was not detected by ultrasound. This suggests the use of other diagnostic methods for CE, not relying solely on ultrasound criteria to diagnose this pathology, and emphasizes the need for their combined use (along with the analysis of other risk factors) for diagnostic purposes in cases of CE.

Therefore, we calculated the Kendall's τ coefficient to evaluate the strength of the correlation between the anamnestic factors and the ultrasound signs on the one hand and the histologically confirmed CE on the other

hand. Among the factors analyzed, some showed a weak correlation with CE (τ coefficient ranged from 0 to 0.099): single use of intrauterine contraception in the past medical history, expulsion of intrauterine contraception in the past medical history, single intrauterine procedure, cervical scar deformation, anemia in the past medical history, amenorrhea, hypomenstrual syndrome, dyspareunia, chronic pelvic pain. In addition, there were factors with a slightly stronger correlation with CE (τ coefficient ranged from 0.1 to 0.199). These included frequent respiratory infections, chronic inflammatory processes of the respiratory system, previous acute salpingo-oophoritis, malnutrition, obesity, diabetes mellitus, history of spontaneous or induced abortion, or inflammatory complications after childbirth or abortion.

The correlation between CE and early onset of sexual activity, the presence of chronic inflammatory diseases of the kidneys, urinary tract, gastrointestinal tract or intestinal dysbiosis, as well as multiple (3 or more) intrauterine interventions in the past medical history showed a moderate correlation (τ coefficient ranged from 0.2 to 0.499). A moderate correlation of CE with certain ultrasound signs, such as enlargement of the uterine cavity with the presence of fluid content 3-5 days after menstruation, inconsistency of the endometrium with the day of the menstrual cycle, endometrial thickness less than 5 mm or greater than 15 mm, was also found.

The strongest correlation (τ -coefficient is 0.5 or higher) with CE was noted in 9 anamnestic factors (which we categorized into infectious and symptomatic-consequential) and in 4 ultrasound criteria, presented in Table 1.

Table 1

The risk factors for chronic endometritis with the highest Kendall's rank correlation coefficient

Anamnestic factors (τ - coefficient)		Ultrasound criteria (τ - coefficient)
Infectious	Symptomatic-consequential	
<ul style="list-style-type: none"> cervicitis in the medical history ($\tau=0.625$; $p<1*10^{-32}$); chronic inflammatory processes in the uterine appendages ($\tau=0.523$; $p<1*10^{-32}$); sexually transmitted infections in the medical history ($\tau=0.547$; $p<1*10^{-32}$); chronic urogenital inflammatory conditions in the sexual partner. ($\tau=0.529$; $p<1*10^{-32}$); past history of recurrent use of intrauterine contraceptive device in the past. (τ-coefficient=0.502; $p<1*10^{-32}$); 	<ul style="list-style-type: none"> infertility in the medical history ($\tau=0.683$; $p<1*10^{-32}$); history of missed miscarriage ($\tau=0.644$; $p<1*10^{-32}$); recurrent pregnancy loss in the medical history ($\tau=0.624$; $p<1*10^{-32}$); abnormal uterine bleeding ($\tau=0.651$; $p<1*10^{-32}$); 	<ul style="list-style-type: none"> localized thickening of the endometrium in the form of a polyp ($\tau= 0.642$; $p<1*10^{-32}$); elevated echogenicity of the endometrium ($\tau=0.665$; $p<1*10^{-32}$); inhomogeneity of the echo structure of the endometrium with areas of increased and decreased echogenicity ($\tau=0.693$; $p<1*10^{-32}$); hyper-echogenic structures in the basal layer of the endometrium ($\tau=0.521$; $p<1*10^{-32}$).

In our opinion, there is a high likelihood of CE when one of the 5 infectious risk factors or one of the 4 symptomatic-consequential factors is combined with one of the 4 ultrasound criteria. In the absence of ultrasound signs, the combination of one infectious and one symptomatic-consequential factor indicates a high risk of CE.

To evaluate the effectiveness of our proposed criteria for assessing the risk of CE development in women planning pregnancy, and with the intention of determining the representativeness of this method, we performed endometrial biopsies obtained by pipelle biopsy on days 5-10 of the menstrual cycle in 100 women at high risk of developing the mentioned pathology. Signs of CE

were detected histologically in 87 women. They were mainly represented by leukocytic and plasma infiltration, stromal swelling, sclerotic changes in spiral vessels and narrowing of their lumen. Significant destruction of endometrial glands was observed in 97.7 % of women with CE, with varying degrees of severity. Localized endometrial hyperplasia or atrophy with leukocytic infiltration was observed in 81.6 % of women with CE. These changes represent a typical picture of long-term chronic inflammation of the endometrium occurring in cases of this pathology and do not differ from the histologic description of the endometrium in this condition provided by other researchers [24, 25].

Conclusions. Statistically significant correlations were found between CE and anamnestic factors of infectious origin (cervicitis, chronic inflammation of the uterine appendages, history of sexually transmitted diseases, chronic urogenital inflammation in the sexual partner, previous use of intrauterine contraception), as well as symptomatic factors (history of infertility, history of miscarriages or incomplete pregnancies, abnormal uterine bleeding) and ultrasonographic characteristics of the endometrium (increased or heterogeneous echo structure, hyperechogenic inclusions in the basal layer, local thickening resembling a polyp). The combination of one or

more anamnestic factors with ultrasound criteria makes it possible to predict the presence of this pathology in 87 % of patients without the need for invasive procedures. This helps to improve patient selection for hysteroscopy and to avoid unnecessary uterine interventions in the diagnosis of CE in women planning pregnancy.

Prospects for further research. The obtained results indicate the need for further study of the causes of the development of chronic endometritis in order to develop effective means of treatment and prevention of this pathology.

References:

- Xu Y, Mei J, Diao L, Li Y, Ding L. Chronic endometritis and reproductive failure: role of syndecan-1. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(3): e13255. doi:10.1111/aji.13255.
- Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2021 Mar;115(3):546-60. Doi <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>
- Dorostghoal M, Ghaffari HO, Marmazi F, Keikha N. Overexpression of endometrial estrogen receptor-alpha in the window of implantation in women with unexplained infertility. *J Fertil Steril.* 2018;12(1):37-42. doi:10.22074/ijfs.2018.5118
- Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D, Resta L, Valbuena D, Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Jun;218(6):602.e1-602. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>
- Sheikhansari G, Pourmoghadam Z, Danaii S, Mehdizadeh A, Yousefi M. Etiology and management of recurrent implantation failure: a focus on intra-uterine PBMC-therapy for RIF. *J Reprod Immunol.* 2020;139:103121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103121>
- Giulini S, Grisendi V, Sighinolfi G, Di Vinci P, Tagliasacchi D, Botticelli L, La Marca A, Facchinetti F. Chronic endometritis in recurrent implantation failure: Use of prednisone and IVF outcome. *J Reprod Immunol.* 2022 Sep;153:103673. doi: 10.1016/j.jri.2022.103673
- Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016 Jan;75(1):13-22. doi: 10.1111/aji.12438
- Khmil' S, Chudiyovych N. Khronichnyy endometryt yak odyn iz faktoriv nevdalykh sprob implantatsiyi embrioniv u prohramakh dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohiy [Chronic endometritis as one of the factors of unsuccessful embryo implantation attempts in programs of assisted reproductive technologies] Aktual'ni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi. 2019;(2):111-7. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10930> (in Ukrainian)
- Kyshakevych IT, Kotsabyn NV, Radchenko VV. Endometriy u fokusi uvahy hinekoloha: rol' histeroskopyi ta imunohistokhimiyyi v diahnozyti khronichnoho endometrytu, vybir likuvannya [The endometrium in the focus of attention of the gynecologist: the role of hysteroscopy and immunohistochemistry in the diagnosis of chronic endometritis, the choice of treatment]. *Reproduktyvna endokrynolohiya.* 2017 Feb;2(34):24-7. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.24-27> (in Ukrainian)
- Guan W, Dong S, Wang Z, Jiao J, Wang X. Impact of a Lactobacillus dominant cervical microbiome, based on 16S-FAST profiling, on the reproductive outcomes of IVF patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 May 26;13:1059339. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1059339>
- ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure; Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, Montjean D, Toth B, Vermeulen N, Macklon N. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open.* 2023 Jun 15;2023(3): hoad023. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad023>
- Espinós JJ, Fabregues F, Fontes J, García-Velasco JA, Llácer J, Requena A, Checa MÁ, Bellver J; Spanish Infertility SWOT Group (SIG). Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021 May;42(5):939-51. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.02.003>
- Margulies SL, Dhingra I, Flores V, Hecht JL, Fadare O, Pal L, Parkash V. The diagnostic criteria for chronic endometritis: a survey of pathologists. *J Gynecol Pathol.* 2021 Nov 1;40(6):556-62. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000737>
- Klimaszuk K, Svarre Nielsen H, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Chronic endometritis – is it time to clarify diagnostic criteria? *Ginekol Pol.* 2023;94(2):152-7. <https://doi.org/10.5603/gp.a2022.0147>
- Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. Possibility for non-invasive diagnosis of chronic endometritis in women at risk during pregravid preparation. *Wiad Lek.* 2019;72(1):64-7.
- Tsonis O, Gkrozou F, Dimitriou E, Barmpalia Z, Tsonis K, Vatopoulou A, Paschopoulos M. Hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis: a systematic review. *Hum Fertil (Camb).* 2023 Oct 9:1-14. doi:10.1080/14647273.2023.2265155
- Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Nov;66(5):410-5. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x
- Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci.* 2021 Dec;28(12):3303-15. doi:10.1007/s43032-021-00599-y
- Ansariniya H, Zare F, Mosaffa N, Idali F, Shabani M, Hadinedoushan H. Immunologic deviations in recurrent spontaneous abortion mouse model. *Am J Reprod Immunol.* 2022 Dec;88(6): e13631. doi: 10.1111/aji.13631
- Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, Xiao Y. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019 Apr;111(4):772-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007

21. Santoro A, Travaglino A, Inzani F, Angelico G, Raffone A, Maruotti GM, Straccia P, Arciuolo D, Castri F, D'Alessandris N, Scaglione G, Valente M, Cianfrini F, Masciullo V, Zannoni GF. The role of plasma cells as a marker of chronic endometritis: a systematic review and meta-analysis. *Biomedicines*. 2023 Jun 15;11(6):1714. doi: 10.3390/biomedicines11061714
22. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. The role of secreting function of decidua in the development of complications of gestation process in pregnant women with a past history of chronic endometritis. *Wiad Lek*. [Internet]. 2020[cited 2023 Sep 10];73(11):2416-20. Available from: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/16948>
23. Faizi N, Alvi Y. *Biostatistics Manual for Health Research A Practical Guide to Data Analysis*. Elsevier Science. 2023; 290 p. doi: <https://doi.org/10.1016/C2022-0-00374-3>
24. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):94. doi: 10.1186/s12905-021-01239-y
25. Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, Santarsiero CM, Greco P, Buzzaccarini G, Noventa M, Cicinelli E. Association between endometrial polyps and chronic endometritis: is it time for a paradigm shift in the pathophysiology of endometrial polyps in pre-menopausal women? Results of a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov 24;11(12):2182. doi: 10.3390/diagnostics11122182

КОРЕЛЯЦІЙНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ З АНАМНЕСТИЧНИМИ ФАКТОРАМИ ТА УЛЬТРАЗВУКОВОЮ ХАРАКТЕРИСТИКОЮ СТАНУ ЕНДОМЕТРІУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

В. Ліхачов, О. Тарановська, О. Акімов, Л. Добровольська, О. Макаров

Полтавський державний медичний університет МОЗ України
(м. Полтава, Україна)

Резюме.

Діагностика хронічного ендометриу є проблемною в зв'язку з безсимптомним перебігом та необхідністю інвазивних маткових втручань для гістологічної верифікації діагнозу. Тому важливим є виявлення факторів, які свідчать про високий ризик наявності цього захворювання.

Мета і завдання дослідження: виявити фактори, які мають статистично значущий кореляційний зв'язок із наявністю хронічного ендометриу у жінок репродуктивного віку та перевірити їх репрезентативність за допомогою гістологічного дослідження ендометриу.

Матеріал та методи дослідження. Проведений ретроспективний аналіз 400 історій хвороби жінок репродуктивного віку, яким з різноманітних причин була проведена гістероскопія та забір ендометриу для гістологічного дослідження. За результатами гістологічного дослідження у 154 жінок (38,5 %) був виявлений хронічний ендометрит (група жінок з хронічним ендометритом), а у 246 жінок (61,5 %) – інші стани, з хронічним ендометритом не пов'язані (група жінок без хронічного ендометриу). Аналіз анамнестичних факторів та ультразвукових критеріїв, які асоціюються з підвищеною ймовірністю хронічного ендометриу, проводили при порівнянні даних у жінок зазначених груп.

Силу зв'язку між цими факторами, з одного боку, та розвитком хронічного ендометриу, з іншого боку, оцінювали шляхом розрахунку τ -коефіцієнта кореляції рангів за Кендалом; вона вважалася сильною при τ - коефіцієнті від 0,5 і більше, помірною при τ - коефіцієнті в межах від 0,2 до 0,499, слабкою – при значеннях τ - коефіцієнта від 0,1 до 0,199. Значення τ - коефіцієнта від 0 до 0,099 свідчили про відсутність зв'язку між фактором та хронічним ендометритом.

Дослідження проводилося з дотриманням Правил гуманного ставлення до пацієнта, вимог Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законів України та вимог Етичного Кодексу лікаря України.

Стаття виконана як фрагмент ініціативної НДР кафедри акушерства і гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету «Оптимізація підходів до ведення вагітності у жінок груп високого ризику по виникненню акушерської та перинатальної патології» (№ держреєстрації 0122U201228, термін виконання 10.2022-09.2027 рр.) при співробітництві з кафедрою патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету.

Результати та їх обговорення. Були виділені фактори, сила зв'язку яких з хронічним ендометритом була найсильнішою. Серед них 5 інфектологічних факторів: цервіцит в анамнезі (τ -коефіцієнт 0,625245229; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); хронічне запалення придатків матки (τ -коефіцієнт 0,522536031; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); захворювання, що передаються статевим шляхом в анамнезі (τ -коефіцієнт 0,547218916; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); хронічні урогенітальні запальні захворювання у статевого партнера (τ -коефіцієнт 0,529314979; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); неодназове використання внутрішньоматкового контрацептиву в минулому (τ -коефіцієнт 0,502383401; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); 4 симптоматично-наслідкових факторів: непліддя в анамнезі (τ -коефіцієнт 0,683492482; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); викидень, що не відбувся, в анамнезі (τ -коефіцієнт 0,644489429; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); звичне невиношування вагітності в ранні терміни (τ -коефіцієнт 0,625942138; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); аномальні маткові кровотечі (τ -коефіцієнт 0,650850348; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); а також 4 ультразвукових критеріїв, таких як наявність локального потовщення ендометриу у вигляді поліпу (τ -коефіцієнт 0,641820318; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); підвищена ехогенність ендометрія (τ -коефіцієнт 0,665249637; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); неоднорідність ехо-структури ендометрія з наявністю ділянок підвищеної і зниженої ехогенності (τ -коефіцієнт 0,693152163; $p < 1 \cdot 10^{-32}$); гіперехогенні структури в базальному шарі ендометрія (τ -коефіцієнт 0,521658745; $p < 1 \cdot 10^{-32}$). Ми вважаємо, що висока вірогідність хронічного ендометриу має місце при поєднанні одного інфектологічного або симптоматично-наслідкового фактору з одним ультразвуковим критерієм. В разі відсутності ультразвукових ознак про високий ризик наявності хронічного ендометриу свідчить поєднання 1 інфектологічного та 1 симптоматично-наслідкового факторів. Для підтвердження репрезентативності цього методу, нами були досліджені біоптати ендометриу у 100 жінок, які мали вказане поєднання факторів. Діагноз був підтверджений гістологічно у 87 з них.

Висновок. Запропонована нами оцінка критеріїв високого ризику хронічного ендометриу, що базується на поєднанні інфектологічних, симптоматично-наслідкових факторів та ультразвукових критеріїв, дає можливість без застосування інвазивних втручань передбачити наявність цієї патології у 87 % хворих на неї пацієнток. Це сприяє удосконаленню відбору пацієнтів для гістероскопії і дає змогу уникнути зайвих маткових втручань при діагностиці хронічного ендометриу у жінок, що планують вагітність.

Ключові слова: хронічний ендометріоз; анамнестичні фактори; ультразвукова діагностика.

Contact information:

Volodimir Likhachov – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4823-2X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205560361>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4253-2020>

Olena Taranovska – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: elenagudyma31@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3409-7130>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57206904238>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4306-2020>

Oleg Akimov – Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» Docent, Associate Professor of the Department of Pathophysiology? Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: o.akimov@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4958-3695>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192690859>

Researcher ID (Web of Science): <http://www.webofscience.com/wos/author/record/AAJ-7809-2021>

Lyudmila Dobrovolska – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: l.dobrovolska@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-1588>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205564162>

Oleh Makarov – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: o.makarov@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4093-2673>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205566739>

Контактна інформація:

Ліхачов Володимир Костянтинович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1, Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4823-2X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205560361>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4253-2020>

Тарановська Олена Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства та гінекології № 1, Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

e-mail: elenagudyma31@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3409-7130>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57206904238>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/ABD-4306-2020>

Акімов Олег Євгенійович – доктор філософії, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри патофізіології, Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

e-mail: o.akimov@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4958-3695>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57192690859>

Researcher ID: <http://www.webofscience.com/wos/author/record/AAJ-7809-2021>

Добровольська Людмила Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства і гінекології № 2, Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

e-mail: l.dobrovolska@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-1588>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205564162>

Макаров Олег Генадійович – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства і гінекології № 2, Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

e-mail: o.makarov@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4093-2673>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205566739>



Received for editorial office on 25/12/2023

Signed for printing on 10/02/2024

UDC: 618.39-021.3-06-092:618.36:614.876:577.15
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.11

FEATURES FUNCTIONING OF THE
DETOXIFICATION SYSTEM AT THE
THREAT TERMINATION OF PREGNANCY
AS A CONSEQUENCE OF ACCUMULATION
OF ¹³⁷Cs

A. A. Zhyvetska-Denysova¹, I. I. Vorobiova¹,
L. A. Lozova¹, V. B. Tkachenko¹,
O. A. Voloshyn², S. M. Tolkach¹,
O. V. Shamaieva, S. K. Stryzhak¹

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and
Gynecology named academic Elena M. Lukyanova
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»¹,
Shupyk National Healthcare University of Ukraine²
(Kyiv, Ukraine)

Summary

To date, there is no consensus on the pathogenesis of miscarriage. In modern life, human health is significantly influenced by environmental factors. In this regard, 37 years after the accident at the Chernobyl nuclear power plant, the question of remote cytogenetic and hereditary effects in the offspring of parents affected by radiation remains relevant. Ecosystems contaminated with radioactive substances are a source of exposure for humans. Internal irradiation is the cause of reproductive losses. Radiation stress affects the course of redox processes in the body. Biochemical indicators are markers of the influence of environmental factors on a person. The study is dedicated to determining the state of peroxide hemostasis in the case of miscarriage.

Aim: to determine the peculiarities of the functioning of the detoxification system in case of miscarriage due to the accumulation of ¹³⁷Cs.

Material and methods. The first (research) group included women with reproductive losses in anamnesis and signs of termination of the current pregnancy; the second (control) group included women with an uncomplicated history and course of pregnancy. Additionally, the first group was divided into subgroups according to pregnancy outcomes: A – 38 women who gave birth at 37-40 weeks, despite the complicated course of the current pregnancy, B – 13 women who gave birth at 28-36 weeks + 6 days, C – 9 women who birth at 22-27 weeks + 6 days. The state of peroxide hemostasis in women was studied using biochemical studies. Accumulation of ¹³⁷Cs with different activity was detected in the placentas of the examined women of both groups using β-spectrometry. Morphological examination of placentas was performed according to the protocol. The severity of placental damage was studied by Olympus BX51 and Axioskop 40 microscopes. Analyzing the results revealed a relationship between biochemical indicators, the activity of ¹³⁷Cs, and pregnancy scenarios.

Statistical data analysis was performed using Microsoft Excel (2016) and Fisher angular transformation. The difference between comparative values was considered significant at $p < 0.05$ (probability index greater than 95 %).

Permission to conduct research was obtained from the Medical Ethics Committee of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (protocol No 3 of 07.06.2017).

Scientific research work is to «Develop the latest and improve existing technologies for diagnosis, prevention, and treatment of premature termination of pregnancy in women with miscarriage taking into account the passport of the placenta» (2018-2020). Code VN.20.00.02.18, state registration number 0118U000039, KPKV 6561040.

Results. It has been confirmed that the state of the environment plays a decisive role in the pathogenesis of miscarriage. It has been proven that placental dysfunction caused by abnormal oxidative stress due to the action of incorporated ¹³⁷Cs leads to pregnancy termination. As a result of the depletion of the antioxidant reserve, the compensatory capabilities of the placenta decrease. It was established that activity in the placenta up to 1.0 Bq/kg of ¹³⁷Cs does not affect the course of gestation. The compensatory capacity of the placenta remains preserved even with the accumulation of 1.1 to 4.4 Bq/kg of ¹³⁷Cs. At the same time, it is possible to prolong the pregnancy until the term of timely delivery. Internal irradiation with an activity of 4.5-10.4 Bq/kg of ¹³⁷Cs causes damage to the stroma of the maternal surface of the placenta and premature birth at 28-36 weeks + 6 days. At the same time, newborns are viable due to the preservation of compensatory reactions in the placenta. Accumulation of more than 10.4 Bq/kg of ¹³⁷Cs causes antenatal death of the fetus and early premature birth due to damage to maternal and fetal structures of the placenta. An increase in the content of malondialdehyde and a decrease in the activity of superoxide dismutase in the blood indicate the severity of radiation damage.

Conclusions. Internal exposure to ¹³⁷Cs disrupts the architecture and functional capacity of the placenta. Extreme effects depend on the activity of ¹³⁷Cs, the compensatory capabilities of the placenta, and the pregnant woman's body. Activation of lipid peroxidation acts as a biochemical amplifier of radiation exposure. An increase in the blood of malondialdehyde, diene conjugates, and free SH groups is associated with the severity of radiation damage. An early marker of primary placental dysfunction, premature birth, and antenatal fetal loss is an increase in MDA content in the blood by 12.0 % and a decrease in SOD by 6.5 % relative to permissible values. An early marker of exhaustion of the compensatory reserve is an increase in the content of MDA in the blood by 23.3 % and a decrease in SOD by more than 18.2 % relative to the permissible values. Decompensation of adaptation mechanisms in the system «mother-placenta-fetus» leads to antenatal losses.

Key words: Pregnancy Failure; Placenta; ¹³⁷Cs; Lipid Peroxidation; Glutathione; Antioxidant Protection System.

Introduction

Reproduction of the population of Ukraine in the conditions of an unfavorable demographic situation is a task of national importance. Modern achievements in obstetric science ensure that a woman realizes the function of motherhood, starting from the stage of fertilization until the birth of a healthy child. An obstacle is the problem of pregnancy failure, associated with stillbirth, early neonatal morbidity, and mortality. The frequency of miscarriage in Ukraine and the world reaches 25 % [1-3]. According to various authors, up to 50-70 % of reproductive losses occur in the first, 18-20 % – in the second, and 7-30 % – in the third trimesters of pregnancy [1-4]. The risk of pregnancy loss after first miscarriage is 13-17 %, second to 24 %, third to 30 %, and fourth to 40 % [4]. The factors of pregnancy failure are various [1-9]. In almost 80 % of women, termination of pregnancy occurs due to a violation of adaptation in the «mother-placenta-fetus» system under the influence of immune and endocrine deregulation [1-3, 6, 7]. Sexually transmitted infections are the cause of reproductive losses in 67 % of women. The introduction of molecular diagnostics revealed a hereditary predisposition to miscarriage [1,3]. Usually, 90 % of women have a combination of several factors. Despite a wide range of known factors, it is not always possible to establish the reason for termination of pregnancy in 41.2 % of women [1,2,5]. There is no doubt about the connection between miscarriage and environmental and social factors of modern life [2,6-9].

In recent years, more attention has been paid to the influence of the environment, lifestyle, and concomitant diseases on fetal development and pregnancy outcomes. WHO experts identified the derivatives of human health, among which the environmental factor was assigned the second in terms of influence. Medicine is powerless against diseases associated with environmental pollution. The consequences for human health depend on the scale of environmental pollution.

The ecology of Ukraine deteriorated due to the accident at the Chornobyl NPP (ChNPP), which has no analogs in the number of radionuclides entering the environment, the area of damage, and the consequences [11,12]. Contaminated ecosystems are a source of human exposure. Over time, the ecology of Ukraine has improved due to the decay, fixation, and redistribution of isotopes in the environment, as well as the creation of safe living conditions. However, the issue of remote cytogenetic and hereditary effects in the offspring of parents affected by radiation remains relevant.

The most dangerous for humans 37 years after the accident is ^{137}Cs due to contamination of soil, water, plant, and animal products, which enters the body through the biological chain of plants – digestive tract of animals – foods [13-15]. Agriculture and the food industry are highly developed in Ukraine. Thanks to established logistics connections, the consumer receives food from different regions of the country. Therefore, living in a territory free of radionuclides does not guarantee the appropriate purity of food products. The effects of ^{137}Cs entering the human body through food are associated with absorption into the blood and accumulation in organs and systems with increased radiosensitivity, for example, in stem cells capable of division. Fetoplacental and immune systems are donors of stem cells.

Internal radiation is one cause of reproductive losses [8,9]. Internal radiation suppresses cell division and tissue differentiation in the pre-implantation and implantation period, as well as during placentation, increasing the risk of death of the embryo and fetus. The possibility of penetration of radionuclides through the placenta has been proven experimentally. In the second half of gestation, radiation exposure can cause a teratogenic effect. By the way, low-power long-term internal irradiation causes more pronounced changes in cell membranes than powerful one-time external irradiation [15,16].

Accumulation of ^{137}Cs in the placenta represents radiation stress. The general pattern of any stress is an adaptive reaction associated with the tension of the sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary-adrenal systems. Radiation disrupts redox in the body and leads to excess production of free radicals that damage vital structures [16,17]. An excess of free radicals affects reproduction. Internal irradiation ^{137}Cs disrupts the placental architecture, synthesis of hormones, and uteroplacental and placental-fetal microcirculation [8,9]. Pregnancy scenarios depend on the activity and speed removal of ^{137}Cs from the body, preservation of compensatory capabilities of the placenta, and proper functioning of the antioxidant system. Biochemical indicators are markers of environmental influence on pregnancy. Therefore, our attention is focused on the biochemical aspects of miscarriage caused by the accumulation of ^{137}Cs .

Due to the hierarchy of antioxidant mechanisms, pro- and antioxidant balance is maintained in the body under normal. It is known that any pathological process occurs against the background of activation of pro-oxidant reactions. Lipid peroxidation (LPO) is considered the most weighty oxidative process. LPO is a mechanism for realizing the toxicity of xenobiotics. Intermediate and final products of LPO have cytotoxic and mutagenic effects. An excess of LPO products disrupts the energy supply of cells, the synthesis of proteins and nucleic acids, and enzymatic reactions. Numerous studies confirm the importance of radiation-induced oxidative stress for the pathology [16, 17]. Activation of LPO caused by internal irradiation leads to the mobilization of antioxidant protection.

Antioxidant mechanisms are universal [18,19]. There are four lines of antioxidant protection in the human body, which sequentially neutralize the products of POL. Glutathione participates in three of them. In the first stage, lipophilic xenobiotics are transformed into hydrophilic under the influence of cytochrome P450 (CYP)-dependent microsomal monooxygenases associated with phospholipids of the endoplasmic. In the first stage, active participation of catalase, superoxide dismutase (SOD), and ceruloplasmin ensures the transition of toxic substances into oxygen and water. During the second stage, hydrophilic metabolites enter into conjugation with glutathione, forming non-toxic products easily excreted. Conjugation reactions occurring on the endoplasmic membrane protect the cell from the outside. Conjugation reactions in the cytosol can reduce toxic effects inside the cell. Enzymes of the second phase of detoxification: arylamine acetyltransferase, sulfotransferase, glucuronosyltransferase, and glutathione-S-transferase, due to weak specificity, neutralize a large group of xenobiotics.

In the third stage, conjugated derivatives are removed from the body through the lungs, kidneys, and intestines. The fourth line of defense is responsible for the reparative regeneration of damaged molecules due to the restoration of disulfide bonds of proteins and antioxidants [18, 19].

Thus, the conjugation of xenobiotics with glutathione is at the heart of the detoxification. Among antioxidants, glutathione (γ -L-глутаміл-Л-цистеїніл-глїцин) has a high reducing potential and cellular concentration. The L-isomer of glutathione is biologically active. The intracellular pool of glutathione includes reduced (GSH) and oxidized (GSSG) forms, mixed disulfides, and thioesters. Functioning of biological membranes, transmission of nerve impulses, cell proliferation, synthesis of prostaglandins, metabolism of proteins, carbohydrates, nucleic acids, and apoptosis are provided by γ -glutamyl and sulfhydryl groups of glutathione. However, the primary function of glutathione is to detoxify xenobiotics. The detoxifying effect of glutathione is associated with the sulfhydryl (SH) group. GSH protects cytochrome P450 from the harmful effects of reactive oxygen species and peroxide compounds with the help of glutathione peroxidase [18,19]. The depletion of endogenous glutathione reserves slows down detoxification processes.

Conjugation and reduction reactions are catalyzed by glutathione-S-transferase (GST) in the cytosol, microsomes, and mitochondria. The highest activity of GST is registered in the liver, kidneys, and intestines [18,19]. In reactions with glutathione, GST neutralizes electrophilic xenobiotics without damaging cells.

The purpose is to determine the features of the functioning of the detoxification system in case of miscarriage due to the accumulation of ^{137}Cs .

Material and methods

According to the study plan, pregnant women were divided into groups. The first (research) group included 60 women with reproductive losses in anamnesis and signs of termination of the current pregnancy. The second (control) group consisted of 30 women with an uncomplicated anamnesis and course of pregnancy. Additionally, the first group was divided into subgroups according to pregnancy outcomes: A – 38 women who gave birth at 37-40 weeks, despite the complicated course of the current pregnancy, B – 13 women who gave birth at 28-36 weeks + 6 days, C – 9 women who birth at 22-27 weeks + 6 days. The average age of the examined in both groups was 33.4 ± 5.2 years. Most women were from Kyiv and the region (69.4 %); from the western, eastern, and central of Ukraine – 8.2 %, 5.5 %, and 16.9 % of pregnant women, respectively.

Accumulation of ^{137}Cs with different activity was detected in the placentas of women of both groups using β -spectrometry. Placentas of the control incorporated no more than 1.0 Bq/kg of ^{137}Cs . The activity of ^{137}Cs in the placentas of women of the first group was related to pregnancy outcomes. According to measurement, about 1.1-4.4 Bq/kg of ^{137}Cs accumulated in placentas of subgroup A. The activity of ^{137}Cs in subgroup B was 4.5-10.4 Bq/kg and in subgroup C – 10.5-38.0 Bq/kg. A morphological examination of the placentas was performed according to the protocol [20]. The degree of placental damage was studied

using Olympus BX51 and Axioskop 40 microscopes. The state of peroxide hemostasis was determined using a dynamic biochemical study of the blood of pregnant women.

Statistical data analysis was performed using Microsoft Excel (2016) and Fisher angular transformation. The difference between comparative values was considered significant at $p < 0.05$ (probability index greater than 95 %).

Permission to conduct research was obtained from the Medical Ethics Committee of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (protocol No 3 of 07.06.2017).

Scientific research work is to «Develop the latest and improve existing technologies for diagnosis, prevention, and treatment of premature termination of pregnancy in women with miscarriage taking into account the passport of the placenta» (2018-2020). Code VN.20.00.02.18, state registration number 0118U000039, KPKV 6561040.

Results and discussions

The most common cause of reproductive losses is placental dysfunction [7,21], which in pregnant women of the first group was formed under the influence of internal irradiation ^{137}Cs [8,9]. Of course, the decisive factor was the absorbed dose of radiation.

According to the data of β -spectrometry, the accumulation of ^{137}Cs with a specific mass of up to 1.0 Bq/kg was found in the placentas of the control group without damage to its architectonics.

In the placentas of the first group, violations of the histological structure were determined as a result of irradiation with incorporated ^{137}Cs .

The placentas of subgroup A contained 1.1-4.4 Bq/kg of ^{137}Cs . Foci of ischemic infarction were found on the maternal surface of 30 % of placentas. The decidua membrane in 50 % of the samples had «afunctional zones» formed due to the convergence of intermediate and terminal villi with stroma fibrosis. An accumulation of fibrin was detected in the intervillous space. The villi were walled-up fibrin. A decrease in area and perfusion of villi increases the risk of chorionic infarction and, accordingly, pregnancy failure.

Subgroup B included placentas from premature births at 28-36⁶ weeks by viable children. Intraplacental accumulation of 4.5-10.4 Bq/kg ^{137}Cs caused damage to the maternal stroma. Areas of ischemia were found on the maternal surface. The decidua are represented by «afunctional zones» and signs of exfoliation. Dystrophic changes inhibit oxygen transport from the intervillous space to the umbilical cord. Insufficient placental oxygenation, synthesis of inflammatory mediators, and activation of phagocytosis lead to fetal distress, cervical remodeling, amnion rupture, and premature birth.

Subgroup C included placentas from early premature labor by a dead fetus. Accumulation of 10,5-38,0 Bq/kg ^{137}Cs causes damage to maternal and fetal structures in the placentas of subgroup C. Chronic radiation stress due to the accumulation of 10,5-38,0 Bq/kg ^{137}Cs contributes to the development of systemic endothelial dysfunction, activation pro-inflammatory response, and pro-coagulation potential. Depletion of the compensatory ability of subgroup C placentas occurs due to acute inflammation of the decidua, immaturity of intermediate and terminal villi,

and a global decrease in vascular perfusion. Hence, internal exposure ^{137}Cs above 10.4 Bq/kg is fatal to the fetus.

The mechanism for realizing the toxicity of xenobiotics, in particular radionuclides, is lipid peroxidation (LPO) [17-19,22]. Any powerful impact on the body initiates LPO,

the intermediate and final products of which are cytotoxic and mutagenic. An increased content of malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DK), lipid hydroperoxides, and anion-radical oxygen was found in the blood of women of the first group (Table 1).

Table 1

Indicators of LPO in the blood of examined women in the dynamics of pregnancy, $\text{M} \pm \text{m}$

Groups	n	Trimester of pregnancy	Diene conjugates, $\mu\text{m. od/ml}$	Lipid hydroperoxides, $\mu\text{mol / ml}$	Malonic dialdehyde, $\mu\text{mol / ml}$	O, OH, H_2O_2
First (research) group	70	1st	62.8 ± 4.1^1	2.1 ± 0.06^1	149.6 ± 3.8^1	63.8 ± 3.6^1
		2nd	36.8 ± 3.2^1	2.1 ± 0.07^1	144.4 ± 2.6^1	54.3 ± 4.3^1
		3rd	46.8 ± 2.1^1	3.3 ± 1.1^1	152.2 ± 3.1^1	58.6 ± 2.5^1
Second (control) group	30	1st	27.9 ± 1.2	1.7 ± 0.04	128.4 ± 3.7	35.3 ± 2.8
		2nd	29.5 ± 1.2	1.8 ± 0.06	136.4 ± 2.9	36.4 ± 1.7
		3rd	31.1 ± 2.9	2.0 ± 0.14	142.6 ± 3.6	38.7 ± 1.9

Note: ¹the probability of difference with control, $p < 0.01$.

Malondialdehyde is a marker of LPO intensification [17] (Table 2). In the blood of women of subgroups B and C, starting from the early stages of pregnancy, increased content of MDA was observed compared to the indicators of subgroup A: in the 1st trimester by 12.7 %, in the 2nd and 3rd trimesters by 5.3 % and 6, 0 % ($p < 0.05$) respectively; compared to the control group: in the 1st trimester by 17.4 % and 23.3 %, in the 2nd and 3rd trimesters, respectively, by 10.7 % and 11.5 % ($p < 0.05$). In pregnant women of

subgroup A, the content of MDA exceeded that of the control group only in the 1st trimester (+8.7 %) ($p < 0.05$). The difference between subgroups B and C during gestation is 5.3 %. The increased content of MDA in women of the first group from the 1st trimester of pregnancy indicates the early onset of placental dysfunction. Thus, a high content of MDA in the blood of pregnant women can be considered an early marker of placental dysfunction, premature birth, and antenatal fetal loss.

Table 2

Dynamics of MDA in the blood of examined pregnant under the influence of ^{137}Cs , $\text{M} \pm \text{m}$

Groups & subgroups		n	MDA, $\mu\text{mol/ml}$		
			before 12 weeks	13-24 weeks	25-36 weeks
First (research) group	A	30	139.6 ± 4.1^1	137.6 ± 2.9	144.5 ± 3.2
	B	20	$150.8 \pm 2.6^{1,2}$	$144.0 \pm 2.0^{1,2}$	$152.1 \pm 2.9^{1,2}$
	C ^{NBI}	20	$158.4 \pm 4.2^{1,2,3}$	$151.6 \pm 2.9^{1,2,3}$	$160.0 \pm 3.2^{1,2,3}$
Second (control) group		30	128.4 ± 3.7	136.4 ± 2.9	142.6 ± 3.6

Notes: ¹the probability of difference with control, $p < 0.05$;

²the probability of difference with subgroup A, $p < 0.05$;

³the probability of difference with subgroup B, $p < 0.05$;

^{NBI} for subgroup C – 25-27+6 weeks.

The activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase, and reduced glutathione in the blood reflects the functioning of the antioxidant defense system [18, 19]. In the blood of pregnant of the first group, a deficiency of reduced glutathione, slowed activity of SOD, catalase, and glutathione peroxidase was detected, which indicates inhibition of detoxification mechanisms (Tables 3-5). Depletion of the glutathione reserve leads to an increase in the number of free radicals in the body. Activity SOD is a marker of oxidative stress. SOD is found in oxygen-consuming cells. Manifestation of oxidative stress in pregnant of the first group is a decrease in SOD activity after 25 weeks. In the blood of women of subgroups B and C, reduced content of SOD was found compared to subgroup A: in the 1st trimester by 6.5 % and 12.2 %, in the 2nd trimester by 5.9 % and 21.7 %, and in the 3rd trimester by 10, 7 % and 31.3 %, respectively ($p < 0.05$); compared to the control group: in the 1st trimester by 13.0 % and 18.2 %, in the 2nd trimester by 11.4 % and 26.3 %, in the 3rd trimester by 17.1 % and 36.2 %, respectively ($p < 0.05$). The difference between subgroups B

and C is 6.0 % in the 1st trimester, 16.8 % in the 2nd trimester, and 23.0 % in the 3rd trimester ($p < 0.05$). Thus, inhibition of antioxidant protection due to the exposure of ^{137}Cs leads to the depletion of compensatory reactions in the «mother-placenta-fetus» system. A pronounced lack of SOD in the blood during pregnancy should be considered a marker of placental dysfunction, premature birth, and antenatal fetal loss.

Defects in LPO and antioxidant protection against the background of a decrease of glutathione in the blood and the activity of glutathione peroxidase inevitably lead to the pathology of cell membranes with the development of organ and tissue hypoxia. An increase in the content of malondialdehyde in the blood and a decrease in the activity of superoxide dismutase are associated with the severity of radiation damage. Accumulation of reactive oxygen species with the subsequent formation of insoluble, denatured, and mutant proteins threatens the destruction of cells [18, 19, 22]. Overexpression of CO_2 triggers pregnancy termination mechanisms, such as arachidonic cascade and synthesis of prostaglandins.

Table 3

The activity of glutathione-S-transferase in examined pregnant, M±m

Groups & subgroups		n	GST activity, HDNB/mg protein/min
First (research) group	A	30	2.0 ± 0.1 ¹
	B	20	1.8 ± 0.2 ¹
	C	20	1.8 ± 0.2 ¹
Second (control) group		30	3.9 ± 0.2

Note: ¹the probability of difference with control, $p < 0.05$;

Table 4

Dynamics of SOD in the blood of examined pregnant under the influence of ¹³⁷Cs, M±m

Groups & subgroups		n	SOD, um. od. act/ml/min		
			before 12 weeks	13-24 weeks	25-28-36 weeks
First (research) group	A	30	51.0 ± 2.6	57.6 ± 2.7	57.9 ± 2.3
	B	20	47.7 ± 2.8	54.2 ± 2.9	51.7 ± 2.4
	C ^{NB!}	20	44.8 ± 2.7 ¹	45.1 ± 2.8 ^{1, 2}	39.8 ± 2.2 ^{1, 2}
Second (control) group		30	54.8 ± 3.6	61.2 ± 1.4	62.4 ± 2.6

Notes: ¹the probability of difference with control ma A нідаруни, $p < 0.05$;

²the probability of difference with subgroup B, $p < 0.05$;

^{NB!} for subgroup C – 25-27⁺⁶ weeks.

Table 5

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

Groups	n	Trimester of pregnancy	Catalase, μmol H ₂ O ₂ /ml	Superoxide dismutase (SOD), um. od. act /ml/min	Antioxidant activity (AOA), um. od. act /ml/min	Glutathione peroxidase, μmol / ml	Reduced glutathione, μmol / ml
First (research) group	70	1st	25.7 ± 1.5 ¹	47.8 ± 2.7	1.4 ± 0.03 ¹	2.2 ± 0.04 ¹	2.8 ± 0.02 ¹
		2nd	38.6 ± 2.4	52.3 ± 2.8 ¹	1.3 ± 0.05 ¹	3.2 ± 0.06 ¹	3.3 ± 0.06 ¹
		3rd	32.5 ± 2.1 ¹	49.8 ± 2.3 ¹	1.3 ± 0.03 ¹	2.3 ± 0.04 ¹	3.0 ± 0.04 ¹
Second (control) group	30	1st	38.5 ± 2.2	54.8 ± 3.6	1.8 ± 0.03	2.6 ± 0.02	3.6 ± 0.03
		2nd	40.6 ± 1.8	61.2 ± 1.4	1.7 ± 0.02	2.5 ± 0.04	3.6 ± 0.02
		3rd	44.8 ± 1.9	62.4 ± 2.6	1.6 ± 0.03	2.6 ± 0.02	3.7 ± 0.03

Note: ¹the probability of difference with control, $p < 0.01$.

Thus, the incorporated ¹³⁷Cs disrupt the placental architectonics, which affects the course of pregnancy. Extreme effects depend on the amount of incorporated radioisotope and compensatory capabilities of the placenta. The functional ability of the placentas of subgroup A (1.1-4.4 Bq/kg ¹³⁷Cs) is preserved despite the circulatory disorders and dystrophic changes. Pathogenetic therapy allows pregnancy to be prolonged up to 37-40 weeks. Structural changes in the placenta due to the action of 4.5-10.4 Bq/kg of ¹³⁷Cs related to damage to the maternal stroma. Children of women of subgroup B were born viable at 28-36⁺⁶ weeks due to preservation of the compensatory capabilities of the placenta. The result of internal irradiation of 10.5-38.0 Bq/kg ¹³⁷Cs (subgroup C) was damage both to maternal and fetal structures of the placenta. Depletion of the compensatory capacity in the placentas of the subgroup C leads to the antenatal death of the fetus.

Conclusions

Internal exposure to ¹³⁷Cs disrupts the architecture and functional capacity of the placenta. Extreme effects depend on the activity of ¹³⁷Cs, the compensatory capabilities of the placenta, and the pregnant woman's body. Activation

of lipid peroxidation acts as a biochemical amplifier of radiation exposure. An increase in the blood of malondialdehyde, diene conjugates, and free SH groups is associated with the severity of radiation damage. An early marker of primary placental dysfunction, premature birth, and antenatal fetal loss is an increase in MDA content in the blood by 12.0 % and a decrease in SOD by 6.5 % relative to permissible values. An early marker of exhaustion of the compensatory reserve is an increase in the content of MDA in the blood by 23.3 % and a decrease in SOD by more than 18.2 % relative to the permissible values. Decompensation of adaptation mechanisms in the system «mother-placenta-fetus» leads to antenatal losses.

Prospects for further research aim to prevent reproductive losses and pathological conditions caused by internal radiation.

Financing was carried out with state funds (registration number 0118U000039).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

References:

1. Chechuga SB, Nochvina YA, Gamareldin AS. Patogeneticheskaya terapiya nevnashivaniya beremennosti u zhenshchin s gipergomotsisteinemiyei i gestagennoy nedostatochnost'yu [Pathogenetic therapy of miscarriage in women with hyperhomocysteinemia and progesterone deficiency]. *Zdorovia zhinky*. 2012;5(71):80-85. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2012_5_19 (in Ukrainian)
2. Sharhorodska YeV, Melenchuk LM. Nevynoshuvannia vahitnosti: suchasni pohliad [Miscarriage: a modern view]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2022; 22(2): 116-121. doi: 10.31718/2077-1096.22.2.116 (in Ukrainian)
3. Vorobiova II, Skrypchenko NIa, Livshyts LA, Zhyvetska-Denysova AA, Pysarieva SP, Tkachenko VB, Rudakova NV, Tolkach SM, Chernenko TS. Imuno-henetychni pidkhody do diahnozyky nevnoshuvannia vahitnosti yak multyfaktorialnoho zakhvoriuvannia (metodychni rekomendatsii) [Immuno-genetic approaches to the diagnosis of miscarriage as a multifactorial illness]. Kyiv. 2016. 36 p. Available from: https://lib.dma.dp.ua/cgi-bin/irbis64r_14/cgiirbis_64.exe?LNG=uk&Z21ID=&I21DBN=BOOKS&P21DBN=BOOKS&S21STN=1&S21REF=5&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=10&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=U=&S21STR=616.1%2F9-06-07%28083.131%29 (in Ukrainian)
4. Shurpiak SO, Pyrohova VI. Sporadychne ta zvychne nevnoshuvannia – suchasni svitovi pidkhody do diahnozyky ta likuvannia (systemnyi ohliad) [Sporadic and miscarriage – modern world approaches to diagnosis and treatment (system overview)]. *Zdorovia zhinky*. 2017; 10: 122-127. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2017_10_26 (in Ukrainian)
5. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad. Med. J.* 2015;91(1073):151-162. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132672
6. Frazier T, Hogue CJR, Bonney EA, Yount KM, Pearce BD. Weathering the storm; a review of pre-pregnancy stress and risk of spontaneous abortion. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;92:142-54. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.001
7. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Tkachenko VB, Podolskyi VV, Tykha VG. Platsenta yak dzerkalo vahitnosti (ohliad literatury) [Placenta – mirror of pregnancy (literature review)]. *Zdorovia zhinky*. 2019; 3: 101-106. Available from: https://med-expert.com.ua/journals/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-%e2%84%9602-2019/#dfliip-df_23661/101/ (in Ukrainian)
8. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NIa, Zadorozhna TD, Tkachenko VB, Bondarenko YuM, Stryzhak SK. Morfolohichni ta imuno-histokhimichni osoblyvosti poshkodzhennia platsenty vnaslidok inkorporuvannia 137Cs [Morphological and immunohistochemical features of placental damage due to the incorporation of 137Cs]. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiolohii*. 2022; 27:452-472. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-474-494 (in Ukrainian)
9. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NIa, Tolkach SM, Rudakova NV, Bondarenko YuM, Stryzhak SK. Osoblyvosti formuvannia funktsionalnoi systemy «maty-platsenta-plid» pid vplyvom malykh doz radiatsii [Peculiarities of the formation of the functional system «mother-placenta-fetus» by the influence of small doses of radiation]. *Neonatology, khirurgiia ta perynatalna medytsyna*. 2022; 4 (46): 21-30. doi: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.4 (in Ukrainian)
10. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345:760-765. doi: 10.1126/science.1251816
11. Trydtsiat piat rokiv Chornobylskoi katastrofy: radiolohichni ta medychni naslidky, stratehii zakhystu ta vidrodzhennia: Natsionalna dopovid Ukrainy [Thirty-five years after the Chernobyl disaster: radiological and health consequences, strategies of protection and revival: National Report of Ukraine]. Kyiv. 2021. 283p. ISBN 978-966-7656-10-2. Available from: https://drive.google.com/file/d/1airZj4IOoX_bv1cisKi2pXRM1fFmdqQT/view (in Ukrainian)
12. Bazyka DA, Prysiazhniuk AIe. Onkolohichni efekty Chornobylskoi katastrofy u viddalenomu 35-richnomu pislia avariinomu periodi Oncological effects of the Chernobyl disaster in the late 35-years post-accident period]. *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy*. 2021; 2: 133-139. doi: 10.37621/JNAMSU-2021-2-7 (in Ukrainian)
13. Omelianets MI, Khomenko IM. Otsinka stanu normatyvno-pravovoho rehuliuвання pytan proty radiatsiinoho zakhystu naselennia u zv'iazku z Chornobylskoiu katastrofoiu [Assessment of the state of norm-legal regulation of issues concerning anti-radiation protection of population due to Chernobyl accident]. *Medychni perspektyvy*. 2011; 1: 104-108. Available from: https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=view_citation&hl=uk&user=wF8J2pwAAAAJ&citation_for_view=wF8J2pwAAAAJ:eQOLeE2rZwMC (in Ukrainian)
14. Khomenko IM. Dozy oprominennia ta otsinka zakhodiv radiolohichnoho zakhystu naselennia naibilsh radioaktyvno zabrudnenykh terytorii Ukrainy [Irradiation doses and evaluation of measures of radiological protection of population dwelling in the most radioactively contaminated territories of Ukraine]. *Medychni perspektyvy*. 2014; 3: 92-96. doi: 10.26641/2307-0404.2014.3.30410 (in Ukrainian)
15. Korzun VN. Zakhody z minimizatsii dozy vnutrishnoho oprominennia naselennia (ohliad literatury) [Measures for the minimization of inner irradiation dose of the population (literary review)]. *Dovkillia ta zdorov'ia*. 2012; 2:23-29. Available from: <http://www.dovkil-zdorov.kiev.ua/env/60-0013.pdf> (in Ukrainian)
16. Pylypenko MI. Radiatsiina medytsyna: navchalnyi posibnyk [Radiation Medicine: textbook for medical students]. Kyiv. Medytsyna. 2013. 224p. Available from: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/2847> (in Ukrainian)
17. Dmytruk SM. Lipidno-lipoproteinovyi obmin v uchasnykh likvidatsii naslidkiv avarii na Chornobylskii AES (ohliad literatury) [Lipid-Lipoprotein metabolism in clean-up workers of the Chernobyl NPP accident (review)]. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiolohii*. 2012; 17: 379-392. Available from: <http://irbis-nbuv.gov.ua/publ/REF-0000399559> (in Ukrainian)
18. Pasieshvili LM, Zhelezniakova NM, Pasieshvili TM. Antyoksydantna systema v normi ta pry patolohii [Antioxidant system: norm and pathology]. *Skhidnoevropeiskyi zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi medytsyny*. 2021; 1:40-46. doi: 10.15407/internalmed2021.01.040 (in Russian)
19. Zhukov VI, Vasylieva IM, Vinnyk, YuA, Bielievtsov Yu P. Stan antyradikalnoho ta antyperekysnoho zakhystu u khvorykh na hastrokantserohenez [State of Anti-Radical and Anti-Peroxide Defense in Patients with Gastrocancerogenesis]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2013;1(104):126-131. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_4\(1\)_27](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_4(1)_27) (in Russian)
20. Antipkin JuG, Zadorozhnaja TD, Parnickaja OI. Patologija placenty: sovremennye aspekty. [Pathology of placenta: modern aspects]. Kiev. 2016. 127 p. (in Russian)

21. Korol' TM. Morfohenetychni osoblyvosti fetoplatsentarnoi nedostatnosti (FPN) pry deiakykh zakhvoriuvanniakh u vahitnykh zhynok [Morphogenetic features of fetoplacental insufficiency (FPI) in some diseases in pregnant women]. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu imeni M. I. Pyrohova. 2013;1:241-4. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnm_2013_17_1_68 (in Ukrainian)

22. Pirogova VI, Shurpyak SA, Oshurkevich AA. Terapiya reproductivnykh narusheniy s pozitsiy preodoleniya oksidativnogo stressa [Therapy of reproductive disorders from the point of oxidative stress overcoming]. Zdorovia zhinky. 2018;10:26-30. doi: 10.15574/HW.2018.136.26 (in Russian)

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ ПРИ ЗАГРОЗІ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ЯК НАСЛІДОК НАКОПИЧЕННЯ ¹³⁷CS

А. А. Живецька-Денисова¹, І. І. Воробйова¹, Л. А. Лозова¹, В. Б. Ткаченко¹, О. А. Волошин², С. М. Толкач¹, О. В. Шамасва¹, С. К. Стрижак¹

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»¹,
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика²
(м. Київ, Україна)

Резюме.

На сьогоднішній день немає єдиної думки щодо патогенезу невиношування вагітності. У сучасному житті на здоров'я людини істотно впливають фактори зовнішнього середовища. У зв'язку з цим через 37 років після аварії на Чорнобильській АЕС залишається актуальним питання про віддалені цитогенетичні та спадкові ефекти у нащадків батьків, уражених радіацією. Забруднені радіонуклідами екосистеми є джерелом радіації для людини. Внутрішнє опромінення є однією з причин репродуктивних втрат. Радіаційний стрес впливає на перебіг окисно-відновних процесів в організмі. Біохімічні показники є маркерами впливу факторів зовнішнього середовища на людину. Дослідження присвячено визначенню стану перекисного гемостазу при невиношуванні вагітності.

Мета дослідження – визначити особливості функціонування системи детоксикації при невиношуванні вагітності внаслідок накопичення ¹³⁷Cs.

Матеріал і методи дослідження. До першої (дослідної) групи увійшли жінки з репродуктивними втратами в анамнезі та ознаками переривання поточної вагітності; до другої (контрольної) групи – жінки з неускладненим анамнезом та перебігом вагітності. Додатково перша група була розподілена на підгрупи за результатами вагітності: А – 38 жінок, які народили в 37-40 тижнів, незважаючи на ускладнений перебіг поточної вагітності, В – 13 жінок, які народили в 28-36+ 6 тижнів, С – 9 жінок, які народили в 22-27+ 6 тижнів. Стан перекисного гемостазу у жінок вивчали за допомогою біохімічних досліджень. За допомогою β-спектрометрії в плацентах обстежених жінок обох груп було виявлено накопичення ¹³⁷Cs з різною активністю. Морфологічне дослідження плацент проводили відповідно до протоколу. Використовуючи мікроскопи Olympus BX51 та Axioskop 40, досліджували ступінь ураження плаценти. Аналіз результатів виявив зв'язок між біохімічними показниками, активністю ¹³⁷Cs і сценаріями вагітності.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою Microsoft Excel (2016) та кутового перетворення Фішера. Різницю між порівняльними значеннями вважали вірогідною при $p < 0,05$ (індекс вірогідності більше 95 %).

Дозвіл на проведення досліджень отримано від Комісії з медичної етики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 3 від 07.06.2017 р.).

НДР «Розробити новітні та вдосконалити існуючі технології діагностики, профілактики та лікування передчасного переривання вагітності у жінок з невиношуванням з урахуванням паспорта плаценти» (2018-2020 рр.). Шифр ВН.20.00.02.18, № держреєстрації 0118U000039, КПКВ 6561040.

Результати дослідження. Підтверджено, що стан навколишнього середовища відіграє вирішальну роль у патогенезі невиношування вагітності. Доведено, що дисфункція плаценти, спричинена аномальним окислювальним стресом через дію інкорпорованого ¹³⁷Cs, призводить до переривання вагітності. В результаті виснаження антиоксидантного резерву знижуються компенсаторні можливості плаценти. Встановлено, що активність у плаценті до 1,0 Бк/кг ¹³⁷Cs не впливає на перебіг гестації. Компенсаторна здатність плаценти зберігається при накопиченні від 1,1 до 4,4 Бк/кг ¹³⁷Cs. При цьому можливо пролонгувати вагітність до терміну вчасних пологів. Внутрішнє опромінення з активністю 4,5-10,4 Бк/кг ¹³⁷Cs викликає пошкодження строми материнської поверхні плаценти і передчасні пологи в терміні 28-36+ 6 тижнів. При цьому новонароджені життєздатні завдяки збереженню компенсаторних реакцій у плаценті. Накопичення понад 10,4 Бк/кг ¹³⁷Cs спричиняє антенатальну загибель плода та ранні передчасні пологи через пошкодження материнських і плодових структур плаценти. Підвищення вмісту малонового діальдегіду та зниження активності супероксиддисмутазу в крові свідчать про тяжкість променевого ураження.

Висновки. Внутрішнє опромінення ¹³⁷Cs порушує архітектоніку та функціональну спроможність плаценти. Екстремальні ефекти залежать від активності ¹³⁷Cs, компенсаторних можливостей плаценти і організму вагітної. Морфо-функціональний стан клітинних мембран тісно пов'язаний з перекисним окисленням ліпідів. Збільшення в крові вмісту малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів та вільних SH-груп корелює із тяжкістю променевого ураження. Декомпенсація адаптаційних механізмів системи «мати-плацента-плід» викликає антенатальну загибель плода. Біохімічним підсилювачем радіаційного впливу є активація перекисного окислення ліпідів.

Ключові слова: невиношування вагітності; плацента; ¹³⁷Cs; перекисне окислення ліпідів; глутатіон; система антиоксидантного захисту.

Contact information:

Alla Zhyvetska-Denysova – MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine).

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

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

Iryna Vorobiova – MD, DSc, Head of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine).

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

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

Liliia Lozova – Junior Researcher of the Department of Introduction and Research of Modern Medical Technologies Effectiveness in Obstetrics and Perinatology, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine).

e-mail: lilya.lozova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7118-6899>

Viktoriia Tkachenko – MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine).

e-mail: mdviktoriiaatkachenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6622-9324>

Oleksandr Voloshyn – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: alexvolua@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6586-5449>

Sergij Tolkach – MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine).

e-mail: sergij.tolkach@gmail.com

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

Olena Shamaieva – MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Introduction and Research of Modern Medical Technologies Effectiveness in Obstetrics and Perinatology, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine).

Svitlana Stryzhak – Researcher, Laboratory of Endocrinology and Biochemistry, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine).

e-mail: llanalana1@gmail.com

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

Контактна інформація:

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

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

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

Воробйова Ірина Іванівна – доктор медичних наук, керівник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

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

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

Лозова Лілія Анатоліївна – молодший науковий співробітник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: lilya.lozova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7118-6899>

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

e-mail: mdviktoriiaatkachenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6622-9324>

Волошин Олександр Анатолійович – доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна).

e-mail: alexvolua@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6586-5449>

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

e-mail: sergij.tolkach@gmail.com

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

Шамасва Олена Володимирівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

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

e-mail: llanalana1@gmail.com

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

Received for editorial office on 23/11/2023

Signed for printing on 10/02/2024



UDC: 618.36.013.85:612.014.1:618.396
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.12

HISTOCHEMICAL AND
IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES
OF DIFFERENTIATED TROPHOBLAST
IN CHORIONIC VILLI OF THE PLACENTA
IN PRETERM LABOR

P. Y. Tokar

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

Summary

The importance of studying the histochemical and immunohistochemical features of the differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor is determined by the threatening nature of this condition for both mother and fetus, as well as its high prevalence and serious consequences for the health of both. The understanding of the damage to the trophoblast of chorionic villi in the placenta can be expanded by histochemical and immunohistochemical methods, which allow the assessment of the concentration of specific marker molecules in one way or another.

Objective. *To determine certain histochemical and immunohistochemical characteristics of proteins in the trophoblast of the intermediate and terminal chorionic villi of the placenta in preterm labor.*

Material and Methods. *The obtained material (30 placentas from preterm deliveries and 30 placentas from normal pregnancies) was fixed for 20-24 hours in 10 % neutral formalin solution buffered in Lilly's phosphate buffer. After tissue removal, the placental tissue was dehydrated in an ascending ethanol series and embedded in paraffin at a temperature of approximately 58 °C. Serial histologic sections were cut at 5.0 μm thickness using an MS-2 sliding microtome. After deparaffinization, histological sections were stained with hematoxylin and eosin, histochemical methods for total protein with bromophenol blue according to Bonhême, and immunohistochemical techniques according to the manufacturer's protocols (Dako, Denmark). In particular, immunohistochemical reactions were performed with monoclonal antibodies against trophoblast hormone-placental lactogen and placental alkaline phosphatase. Visualization of primary antibodies was performed using the Dako polymer visualization system with diaminobenzidine as chromogen (resulting in brown staining of the sites of studied antigens).*

In addition to the descriptive method of histopathologic research, computer morphometry of digital microphotographs of histologic sections was performed using a Delta Optical Evolution 100 microscope and an Olympus SP550UZ digital camera. Digital copies of the images were processed using a legitimate copy of the ImageJ v1.52f computer program developed for histometric studies (National Institutes of Health, USA). Specifically, the evaluation of staining intensity (optical density) was performed on digital microphotographs using the method of computer microdensitometry. For this purpose, a microprobe method was used to obtain a computer brightness value in an 8-bit analysis system with 256 gray levels – from black (0) to white (255). The obtained values were then transformed into relative optical density values (r.OD) by logarithmic transformation (natural logarithm method). The relative optical density value ranges from 0 (absolute transparency of the object) to 1 (absolute opacity of the object).

The obtained digital data were processed using statistical analysis methods. A legitimate copy of the statistical analysis computer program PAST v4.14 was used, with a preliminary check for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Since, according to this test, the hypothesis of normal distribution was not rejected for the statistical samples studied (at p=0.05), parametric methods of statistical analysis were applied: calculation of the mean and its standard error, Student's t-test (two-tailed, unpaired). In addition, the non-parametric Mann-Whitney test was used for the reliability of the conclusions.

The research was conducted as part of the scientific research project «Preservation and Restoration of Reproductive Health in Women and Girls with Obstetric and Gynecological Pathology» at the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University (state registration number 0121U110020, duration 2021-2025).

Results. *Microscopic examination of histological sections stained with hematoxylin and eosin did not reveal any differences in the structure of chorionic villus trophoblast in the placenta of preterm labor compared to normal pregnancy. However, histochemical and immunohistochemical methods of investigation revealed a number of features in the trophoblast of chorionic villi, where fundamental events related to substance exchange occur – intermediate immature, intermediate mature, terminal villi, including terminal «specialized villi».*

Conclusions. *According to the obtained histochemical and immunohistochemical data, in preterm labor, compared to normal pregnancy, no changes are observed in the trophoblast of intermediate immature villi, while in intermediate mature and terminal villi, there is a decrease in histochemical staining for total protein and immunohistochemical staining for specific trophoblast proteins – placental lactogen hormone and placental alkaline phosphatase enzyme.*

Key words: *Preterm Labor; Chorionic Villi of the Placenta; Differentiated Trophoblast.*

Introduction

The importance of studying the histochemical and immunohistochemical features of chorionic villus trophoblast in the placenta during preterm labor is determined by the threatening nature of this condition for both mother and fetus, as well as its high prevalence and serious consequences for the health of both. Worldwide statistics indicate a steady increase in the number of preterm births, highlighting the need for an in-depth

understanding of the molecular and cellular processes underlying this pathological condition.

Scientific research on the histochemical and immunohistochemical aspects of the differentiated trophoblast in this context is important to uncover new perspectives in the diagnosis and treatment of preterm labor. The understanding of the damage to the trophoblast of the chorionic villi in the placenta can be extended by histochemical and immunohistochemical methods,

which allow the evaluation of the concentration of specific marker molecules. In particular, the study of the interaction between cells of the differentiated trophoblast and the placental microenvironment may contribute to the discovery of new molecular markers and therapeutic approaches. This methodology has the potential to improve the prognosis of the pathology, reduce the risks for both mother and fetus, and influence the strategy of pregnancy management in the case of preterm labor.

Objective. To determine certain histochemical and immunohistochemical features of proteins in the differentiated trophoblast of the intermediate and terminal chorionic villi of the placenta in preterm labor.

Material and Methods. The collected material (30 placentas from preterm deliveries and 30 placentas from normal pregnancies) was fixed in 10 % neutral formalin solution buffered with Lillie's phosphate buffer for 20-24 hours. After tissue removal, the placental tissue was dehydrated in an ascending ethanol series and embedded in paraffin at a temperature of approximately 58 °C. Serial histologic sections were cut at 5.0 μm thickness using an MS-2 sliding microtome. After deparaffinization, histological sections were stained with hematoxylin and eosin. In addition, a histochemical technique for total protein with bromophenol blue according to Bonhème was applied, as well as immunohistochemical methods according to the protocols provided by the manufacturer (Dako, Denmark). In particular, immunohistochemical reactions were performed with monoclonal antibodies against trophoblast hormone-placental lactogen and placental alkaline phosphatase. Visualization of primary antibodies was performed using the Dako polymer visualization system with diaminobenzidine as the chromogen, resulting in brown staining of the sites of the studied antigens.

In addition to the descriptive method of histopathologic research, computer morphometry of digital microphotographs of histologic sections was performed using a Delta Optical Evolution 100 microscope and an Olympus SP550UZ digital camera. Digital copies of the images were processed using a legitimate copy of the ImageJ v1.52f computer program developed for histometric studies by the National Institutes of Health in the USA. Specifically, the assessment of staining intensity (optical density) was performed on digital microphotographs using the method of computer microdensitometry. For this purpose, a microprobe method was used to obtain a computer brightness value in an 8-bit

analysis system with 256 gray levels – from black (0) to white (255). The obtained values were then transformed into relative optical density values (r.OD) by logarithmic transformation (natural logarithm method). The relative optical density value ranges from 0 (absolute transparency of the object) to 1 (absolute opacity of the object).

The digital data obtained were processed using statistical analysis methods. Using a legitimate copy of the statistical software PAST v4.14, a preliminary normality check was performed using the Shapiro-Wilk test. Since, according to this test, the hypothesis of normal distribution was not rejected for the statistical samples studied (at $p=0.05$), parametric statistical analysis methods were applied, including the calculation of the mean and its standard error, as well as the Student's t-test (two-tailed, unpaired). In addition, the non-parametric Mann-Whitney test was used to ensure the robustness of the conclusions.

The research was conducted in accordance with the plan of the scientific research work of the Department of Obstetrics and Gynecology at Bukovinian State Medical University, titled «Preservation and Restoration of Reproductive Health in Women and Girls with Obstetric and Gynecological Pathology» (January 2021 – December 2025), with the state registration number 0121U110020.

Results and Discussion. Microscopic examination of histologic sections stained with hematoxylin and eosin did not reveal any differences in the structure of chorionic villus trophoblasts in the placenta between preterm and normal pregnancies. However, histochemical and immunohistochemical methods of investigation revealed a number of features in the trophoblast of chorionic villi in the placenta, where key events in substance exchange take place – intermediate immature, intermediate mature, terminal villi, including terminal «exchange-specialized villi». For convenience, the latter villi will be referred to as «exchange» villi.

In the study of histochemical preparations stained for total protein by the Bonhème bromophenol blue method, a quantitative evaluation was performed by computer morphometry, obtaining the parameter «optical density of staining for total protein» in relative units of optical density (r.OD). These data are shown in Table 1.

Specifically, the data in Table 1 show that in trophoblasts from intermediate immature villi during preterm labor, the optical density of the staining for total protein remains unchanged, whereas in trophoblasts from intermediate mature and terminal villi, it decreases ($p<0.05$ according to Student's and Mann-Whitney statistical criteria).

Table 1

Optical density of histochemical staining for total protein in the trophoblast of «exchange» villi of the placenta during preterm labor and normal pregnancy (M±m)

Indicator	Normal pregnancy (n=30)	Preterm labor (n=30)
Optical density of staining for total protein in the trophoblast of intermediate immature villi (r.OD)	0.26 ± 0.010	0.25 ± 0.011
Optical density of staining for total protein in the trophoblast of intermediate mature villi (r.OD)	0.31 ± 0.012	0.26 ± 0.011
Optical density of staining for total protein in the trophoblast of terminal and terminal «specialized» villi (r.OD)	0.34 ± 0.012	0.28 ± 0.012

The described patterns regarding the results of the histochemical method for total protein with bromophenol

blue according to Bonheg are illustrated using Figures 1 and 2.

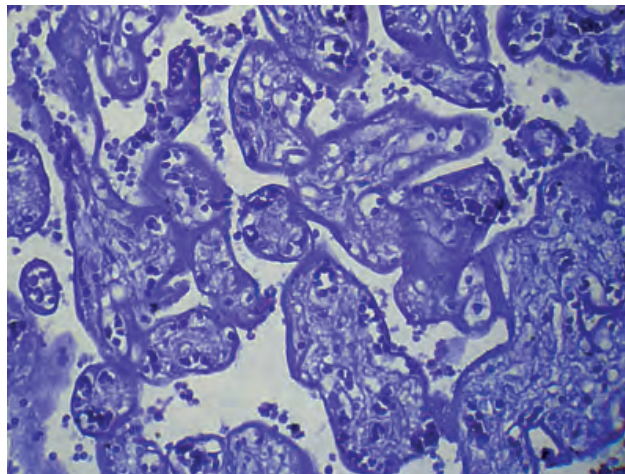


Fig. 1. Physiological pregnancy. Intermediate mature and terminal villi in the field of view. Histochemical method for total protein with bromophenol blue according to Bonheg. Obj. 20x, Ocular 10x (optical magnification 200x)

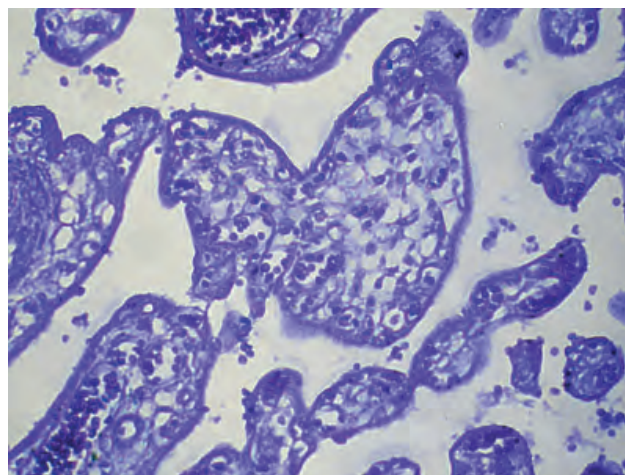


Fig. 2. Preterm labor. Intermediate mature and terminal villi in the field of view. Histochemical method for total protein with bromophenol blue according to Bonheg. Obj. 20x, Ocular 10x (optical magnification 200x)

A similar study using the immunohistochemical method was conducted for a specific protein produced by the trophoblast of the placenta during pregnancy – placental lactogen hormone. The results of the objective evaluation based on the immunohistochemical determination of placental lactogen in the trophoblast of «exchange» villi are presented in Table 2 and illustrated with microphotographs in Figures 3 and 4.

Specifically, from the data in Table 2, it can be seen that while there are no changes in placental lactogen production in the trophoblast of intermediate immature villi during preterm labor, a decrease in the production of this hormone is observed in intermediate mature villi and terminal «specialized» villi based on the indicator «optical density of staining for placental lactogen in the trophoblast».

Table 2

The optical density of immunohistochemical staining for placental lactogen in the trophoblast of «exchange» villi in preterm labor and physiological pregnancy (M±m)

Indicator	Normal pregnancy (n=30)	Preterm labor (n=30)
Optical density of staining for placental lactogen in the trophoblast of intermediate immature villi (r.OD)	0.22 ± 0.005	0.21 ± 0.008
Optical density of staining for placental lactogen in the trophoblast of intermediate mature villi (r.OD)	0.32 ± 0.009	0.24 ± 0.010
Optical density of staining for placental lactogen in the trophoblast of terminal and terminal «specialized» villi (r.OD)	0.37 ± 0.009	0.26 ± 0.008

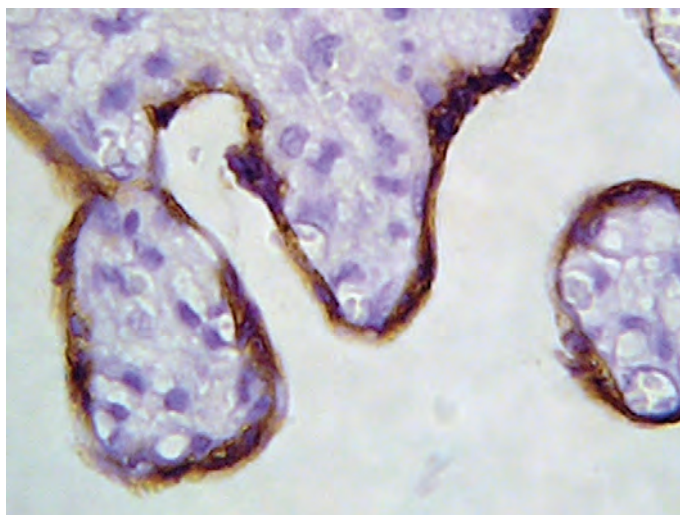


Fig.3. Physiological pregnancy. In the field of view, intermediate mature and terminal villi. Immunohistochemical method with primary antibodies against placental lactogen and a polymer detection system (visualization with diaminobenzidine – indicated by arrows) with counterstaining by Groat's hematoxylin. Obj.40x, Ocular 10x (optical magnification 400x)

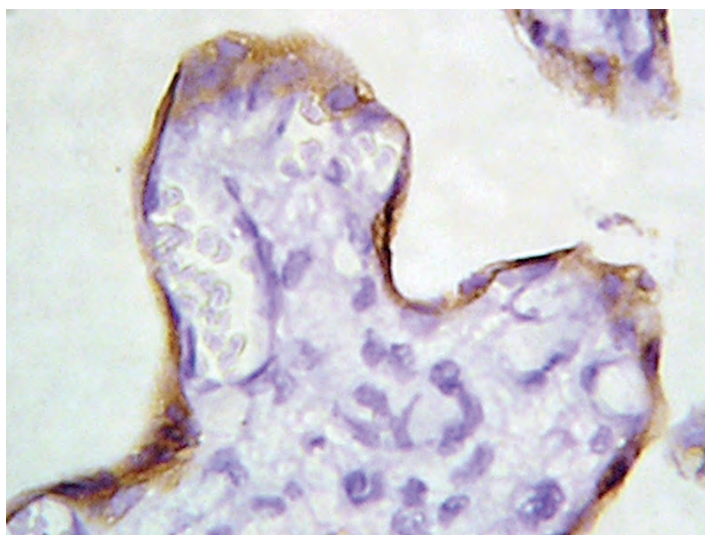


Fig.4. Preterm labor. In the field of view, intermediate mature and terminal villi. Immunohistochemical method with primary antibodies against placental lactogen and a polymer detection system (visualization with diaminobenzidine – indicated by arrows) with counterstaining by Groat's hematoxylin. Obj.40x, Ocular 10x (optical magnification 400x)

Similar to placental lactogen, immunohistochemical studies were performed for another specific trophoblast

protein, placental alkaline phosphatase. Quantitative methods (Table 3) showed the same patterns as for placental lactogen.

Table 3

The optical density of immunohistochemical staining for placental alkaline phosphatase in the trophoblast of «exchange» villi in preterm labor and physiological pregnancy ($M \pm m$)

Indicator	Normal pregnancy (n=30)	Preterm labor (n=30)
The optical density of staining for placental alkaline phosphatase in the trophoblast of intermediate immature villi (r.OD)	0.21 ± 0.007	0.20 ± 0.007
The optical density of staining for placental alkaline phosphatase in the trophoblast of intermediate mature villi (r.OD)	0.31 ± 0.010	0.23 ± 0.008
The optical density of staining for placental alkaline phosphatase in the trophoblast of terminal and terminal «specialized» villi (r.OD)	0.36 ± 0.009	0.24 ± 0.009

Immunohistochemical staining for placental alkaline phosphatase in the trophoblast of placental villi in preterm

labor and physiological pregnancy is shown in Figures 5 and 6.

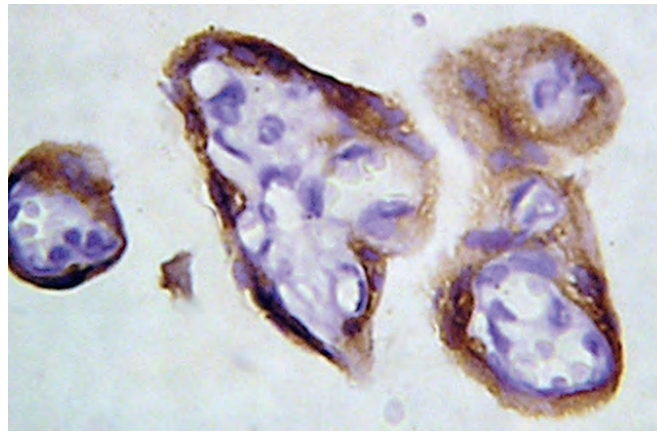


Fig. 5. Physiological pregnancy. In the field of view are intermediate mature and terminal villi. Immunohistochemical method with primary antibodies against placental alkaline phosphatase and a polymer detection system (visualization with diaminobenzidine – indicated by arrows) with counterstaining with Groat's hematoxylin. Obj.40x, Ocular 10x (optical magnification 400x)

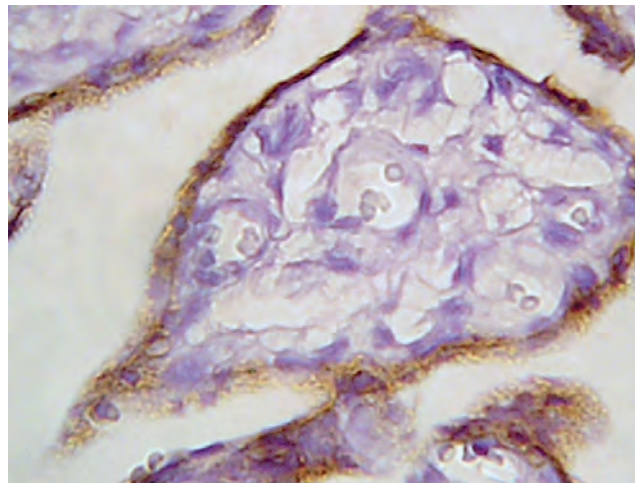


Fig. 6. Preterm labor. In the field of view are intermediate mature and terminal villi. Immunohistochemical method with primary antibodies against placental alkaline phosphatase and a polymer detection system (visualization with diaminobenzidine – indicated by arrows) with counterstaining with Groat's hematoxylin. Obj.40x, Ocular 10x (optical magnification 400x)

Conclusions

According to the obtained histochemical and immunohistochemical data, in preterm labor compared to normal pregnancy, no changes are observed in the trophoblast of intermediate immature villi, while in intermediate mature and terminal villi, there is a decrease in histochemical staining for total protein and immunohistochemical staining for specific proteins of the trophoblast – placental lactogen hormone and placental alkaline phosphatase enzyme.

Prospects for further research. The study of the preterm placenta, which did not reveal any structural

differences in the trophoblast of the chorionic villi compared to normal pregnancy, raises new questions regarding the functional aspects of these structures. Histochemical and immunohistochemical analyses, identifying «specialized villi» with reduced optical density of protein in intermediate, mature and terminal villi, emphasize the need for more detailed investigations of their role and impact on substance exchange in the context of preterm labor. Additional statistical and molecular studies may elucidate the mechanisms underlying these features and determine their clinical significance.

Funding: self-funding.

References:

1. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NIa, Tolkach SM, Razdaibiedin SM, Bondarenko Yu M. Platsentarni markery nevyynoshuvannia vahitnosti [Placental markers of miscarriage]. *Patolohiia*. 2021;18(3):328-39. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232302 (in Ukrainian)
2. Ibadova TV, Maliar VV, Maliar VA, Maliar Vol V. Kompleksna otsinka perebihu zahrozy peredchasnykh polohiv u zhink z nediferentsiiovanoi dysplazieiu spoluchnoi tkanyny [Comprehensive assessment of the course of threat of preterm labor in women with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2022;5:1-3. doi: 10.32471/umj.1680-3051.151.234210 (in Ukrainian)

3. Korovai SV, Lakhno IV. Pidvyshchennia efektyvnosti prohnozuvannia peredchasnykh polohiv [Improving the efficiency of predicting preterm labor]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni V. N. Karazina. Serii Medytsyna*. 2021;42:51-6. doi: 10.26565/2313-6693-2021-42-06 (in Ukrainian)
4. Kravchenko OV. Osoblyvosti formuvannia sudynnoho komponenta khoriona pry nevyynoshuvanni vahitnosti u I tryestri hestatsii [Increasing efficiency of preterm birth prediction]. *Zdorovia zhinky*. 2016;8:72-4. doi: 10.15574/HW.2016.114.72 (in Ukrainian)
5. Laba OV. Profilaktyka porushen fetoplatsentarnoho kompleksu u zhinok iz ryzykom i zahrozoiu peredchasnykh polohiv (Ohliad literatury) [Prevention of disorders of the fetoplacental complex in women at risk and with the threat of preterm labor (Literature Review)]. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. 2021;2:32-6. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232522 (in Ukrainian)
6. Petrenko YeV, Strubchevska KR. Peredchasni polohy: pytannia prohnozuvannia, profilaktyky ta vedennia (Ohliad literatury) [Preterm labor: issues of prediction, prevention, and management (Literature Review)]. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. 2021;3:57-64. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234245 (in Ukrainian)
7. Romanenko TH. Platsentarna dysfunktsiia yak predyktor nevyynoshuvannia vahitnosti [Placental dysfunction as a predictor of pregnancy loss. *Reproductive endocrinology*]. *Reproduktyvna endokrynolohiia*. 2017;1:77-82. doi: 10.18370/2309-4117.2017.33.77-82 (in Ukrainian)
8. Tkalic VO, Poladych IV. Imunohistokhimichni osoblyvosti ekspresii prohesteronovykh retseptoriv platsentarnykh struktur pry peredchasnykh polohakh [Immunohistochemical features of progesterone receptor expression in placental structures in preterm labor]. *Zdorovia zhinky*. 2020;8:37-41. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267680 (in Ukrainian)
9. Tkalic VO, Poladych IV, Kupchik VI. Osoblyvosti platsentarnykh struktur u zhinok z peredchasnymy polohamy [Features of placental structures in women with preterm labor]. *Zdorovia zhinky*. 2020;8:37-41. doi: 10.15574/HW.2020.154.37 (in Ukrainian)
10. Shcherbyna MO, Potapova LV, Lipko OP, Shcherbyna IM, Mertsalova OV. Biorehuliatrni ta imunolohichni osoblyvosti rozvytku peredchasnykh polohiv [Bioregulatory and immunological features of preterm labor development]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 2022;1:48-51. doi: 10.11603/24116-4944.2022.1.13250 (in Ukrainian)
11. Krut YuYa, Shevchenko AA, Syusyuka VG. Current opportunities for determining of predictors of threatened preterm labor. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 2019;1:160-4. doi: 10.11603/24116-4944.2019.1.10206 (in Ukrainian)
12. Shennan A, Suff N, Simpson JL, Jacobsson B, Mol BW, Grobman WA, FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(1):16-8. doi: 10.1002/ijgo.13852
13. Sitnikova VO, Nadvorna OM, Kashiyan OV. Morphological research of placenta in women with preterm labor. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2019;2:58-61. doi: 10.11603/2415-8798.2019.2.10272 (in Ukrainian)
14. Boelig RC, Schoen CN, Frey H, Gimovsky AC, Springel E, Backley S, et al. Vaginal progesterone vs intramuscular 17-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecology*. 2022; 226(5):722. doi: 10.1016/j.ajog.2022.02.012
15. Camen IV, Manolea MM, Vrabie SC, Sandulescu MS, Serbanescu MS, Boldeanu MV, et al. Prediction of Preterm Birth with Serial Measurements of Ultrasound Markers. *Curr Health Sci J*. 2022;48(2):162-8. doi: 10.12865/CHSJ.48.02.04
16. Cetinkaya S, Ozaksit G, Biberoglu EH, Oskovi A, Kirbas A. The value of acute phase reactants in predicting preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(24):3004-8. doi: 10.1080/14767058.2016.1271409
17. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):17-23. doi: 10.1002/ijgo.13184
18. Crump C, Groves A, Sundquist J, Sundquist K. Association of preterm birth with long-term risk of heart failure into adulthood. *JAMA Pediatr*. 2021;175(7):689-97. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0131
19. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:40-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003
20. D'Antonio F, Berghella V, Di Mascio D, Saccone G, Sileo F, Flacco ME, et al. Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;261:166-77. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.023
21. Devall AJ, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:30-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002
22. Fowler AM, Salem K, DeGrave M, Ong IM, Rassman S, Powers GL, et al. Progesterone Receptor Gene Variants in Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Horm Cancer*. 2020;11(2):63-75. doi: 10.1007/s12672-020-00377-3
23. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;70:92-100. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005
24. Menon R, Behnia F, Poletini J, Richardson LS. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes. *Semin Immunopathol*. 2020;42(4):431-50. doi: 10.1007/s00281-020-00808-x
25. Roman A, Ramirez A, Fox NS. Prevention of preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(2S):100551. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100551

ГІСТОХІМІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ТРОФОБЛАСТА ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНОК ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ

П. Ю. Токар

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

Резюме.

Актуальність вивчення гістохімічних та імуногістохімічних особливостей диференційованого трофобласта хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах визначається загрозливістю цього стану для матері та плоду, а також його високою поширеністю та серйозними наслідками для здоров'я обох. Уявлення про ушкодження трофобласта хоріальних ворсинок

плаценти можуть розширити гістохімічні та імуногістохімічні методи, які дозволяють так чи інакше оцінити концентрацію певних маркерних молекул.

Мета дослідження. Встановити деякі гістохімічні та імуногістохімічні особливості білків трофобласта проміжних та термінальних хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах.

Матеріал і методи дослідження. Отриманий матеріал (30 плацент при передчасних пологах та 30 плацент при фізіологічній вагітності) фіксували протягом 20-24 годин у 10 %-му нейтральному розчині формаліну, забуференому в фосфатному буфері за Ліллі. Після вирізки тканину плаценти зневоднювали у висхідній батареї етанолу та заливали в парафін-віск при температурі близько 58 °С. На санному мікромомі MC-2 отримували серіями гістологічні зрізи 5,0 мкм завтовшки. Після депарафінізації гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, застосовували гістохімічну методику на загальний білок з бромфеноловим синім за Бонхегом, а також імуногістохімічні методики у відповідності до протоколів, наданих виробником (Dako, Данія). Зокрема, провели імуногістохімічні реакції з моноклональними антитілами до гормону трофобласта – плацентарного лактогену та плацентарної лужної фосфатази. Візуалізацію первинних антитіл здійснювали полімерною системою візуалізації Dako з барвником діамінобензидином (дає коричневе забарвлення місць розташування досліджуваних антигенів).

Окрім описового методу гістопатологічного дослідження виконана комп'ютерна морфометрія цифрових мікрофотографій гістологічних зрізів (мікроскоп Delta Optical Evolution 100 та цифрова камера Olympus SP550UZ). Цифрові копії зображення обробляли за допомогою легітимної копії комп'ютерної програми ImageJ v1.52f, яка розроблена для гістометричних досліджень (National Institutes of Health, США). Зокрема, на цифрових мікрофотографіях оцінку інтенсивності забарвлення (оптичної густини) здійснювали за допомогою методу комп'ютерної мікроденситометрії. Для цього мікрозондовим методом отримували комп'ютерну величину яскравості забарвлення у 8-бітній системі аналізу з 256 градацій сірого – від чорного (0) до білого (255), а потім отримані величини шляхом логарифмічного перетворення (метод натурального логарифму) переводили у величину відносної оптичної густини (в.од.опт.густини). Величина відносної оптичної густини коливається від 0 (абсолютна прозорість об'єкта) до 1 (абсолютна непрозорість об'єкта).

Отримані цифрові дані оброблено методами статистичного аналізу. За допомогою легітимної копії комп'ютерної програми для статистичних обчислень PAST v4.14 застосовували попередню перевірку на нормальність розподілу за критерієм Shapiro-Wilk. Оскільки щодо вивчених статистичних вибірок згідно з названим критерієм, гіпотеза про нормальність розподілу не відхилялася (при $p=0,05$), то застосовували параметричні методи статистичного аналізу: обчислення величини середньої арифметичної та її похибки, критерій Стюдента (двобічний непарний). Також для надійності висновків використали й непараметричний критерій Mann-Whitney.

Дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології» кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (державний реєстраційний номер 0121U110020, термін виконання 2021-2025).

Отримані результати та їх обговорення. Під час мікроскопії гістологічних зрізів, забарвлених гематоксиліном і еозином не виявлено жодних відмінностей у будові трофобласта хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах у порівнянні з фізіологічною вагітністю. Однак, гістохімічний та імуногістохімічний методи дослідження показали низку особливостей трофобласта хоріальних ворсинок плаценти, на території яких відбуваються основні події щодо обміну речовин – проміжні незрілі, проміжні зрілі, термінальні ворсинки, у тому числі термінальні «спеціалізовані ворсинки».

Висновки. Згідно отриманих гістохімічних та імуногістохімічних даних, при передчасних пологах, у порівнянні з фізіологічною вагітністю, в трофобласті проміжних незрілих ворсинок змін не відмічається, тоді як у проміжних зрілих та термінальних ворсинках спостерігається зниження гістохімічного забарвлення на загальний білок та імуногістохімічного забарвлення на специфічні білки трофобласта – гормон плацентарний лактоген та фермент плацентарну лужну фосфатазу.

Ключові слова: передчасні пологи; хоріальні ворсинки плаценти; диференційований трофобласт.

Contact Information:

Petro Tokar – Postgraduate Student at the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: tokar.petro@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5862-4532>

Researcher ID: AAO-3934-2020

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57313781600>

Контактна інформація:

Токар Петро Юрійович – асистент, аспірант кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: tokar.petro@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5862-4532>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57313781600>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AAO-3934-2020>



Received for editorial office on 23/12/2023

Signed for printing on 10/02/2024

UDC: 618.3-06:616.12-008.331.1]- 037:577.175.8.088
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.13

ROLE OF MATERNAL SERUM FIBROBLAST
GROWTH FACTOR 21 LEVEL IN
PREDICTION OF PREECLAMPSIA

A. Karim El-din, M. Hassan, G. Sayed,
A. Helmy

Ain Shams University (Cairo, Egypt)

Summary

Pregnancy complications resulting from hypertensive disorders are a serious problem that impact 2-10 % of all pregnancies globally. Preeclampsia is defined as new onset hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation which may be associated with other maternal organ dysfunction, such as liver or renal insufficiency, hematological or neurological complications, uteroplacental dysfunction and fetal growth restriction.

Aim of the Work: *Primary outcome is to determine the correlation between fibroblast growth factor 21 level and preeclampsia & significance of serum fibroblast growth factor 21 levels as a predictive tool for preeclampsia. Secondary outcome is to establish the relationship between maternal serum fibroblast growth factor 21 level and Maternal complications:*

- *Eclampsia (tonic clonic fits after 20 weeks with elevated blood pressure and proteinuria)*
- *HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet occur as a complication of severe preeclampsia)*
- *placental abruption (bleeding after 20 weeks gestation due to premature separation of a normally situated placenta)*

Patients and Methods: *This was a Nested case-control study that was conducted on 90 primigravida at Ain Shams University maternity hospital from April 2021 to April 2022. Ethical approval was obtained from the ethical committee at Ain-Shams university maternity hospital. Data was recruited from patient attending obstetric clinic at Ain Shams University Maternity Hospital. Blood samples were collected after 20 weeks to 28 weeks gestation. Patients was followed up until delivery and grouped according to development of preeclampsia.*

Random samples from 45 patients (group who develop PE) and 45 random samples from control group were assessed for fibroblast growth factor 21. Serum fibroblast growth factor 21 levels were measured by a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit.

Results: *our study showed that there was a significant difference in FGF21 levels between the groups, patients with preeclampsia having higher levels than controls, 15.9 % of patients with preeclampsia experienced maternal complications compared to none in the control group. Meanwhile, 18.2 % of patients with preeclampsia experienced fetal complications compared to 0 % in the control group.*

Conclusion: *Serum FGF-21 levels are significantly higher in preeclamptic pregnant women compared to healthy normotensive pregnant women. So, it can be used as a predictor for preclampsia and maternal complications*

Funding information: *The article was written and published without any financial support.*

Conflict of interest disclosure: *The authors of the article have no conflict of interest related to the publication of the article*

Key words: *Serum Fibroblast 21; Preeclampsia; Primigravida.*

Introduction

Up to 10 % of pregnancies in developing countries result in complications due to preeclampsia (PE), where emergency care is frequently insufficient or nonexistent. [1]

The measurement of maternal blood pressure and proteinuria is essential for the diagnosis of PE; however, these parameters have poor predictive power for unfavorable outcomes for both the mother and the fetus. Thus, there is a pressing need for broadly applicable, reasonably priced tests that can reliably identify women who are at risk and identify which fetus may have complications. By giving these patients and their offspring the best prenatal care possible, we can prevent morbidity and improve the outcome of the newborn. [2]

Preeclampsia shares many risk factors with cardiovascular, chronic kidney disease and metabolic diseases. The relationship between preeclampsia and the level of fibroblast growth factor 21 has been rarely studied. [3]

Fibroblast growth factor family are responsible for cell growth and differentiation, wound repair, embryogenesis and angiogenesis. As a member of this family, fibroblast growth factor 21 is a metabolic regulator with beneficial effects on lipid and glucose metabolism, it also plays a role

in many disease such as cardiovascular and chronic kidney disease. [4]

The study was to explore the possible role of fibroblast growth factor 21 in preeclampsia and provide new theoretical basis for the prevention and treatment of preeclampsia. [5]

Patient and methods

After ethical committee approval and informed consent from patients, this was a nested case-control study that was conducted on 500 healthy pregnant women, recruited from the Obstetrics outpatient clinic at Ain Shams University Maternity hospital from April 2021 to April 2022. Participants included in this study were 18-40 years old primigravida pregnant ladies in single viable fetus 20-28 weeks gestational age, with BMI (20-30) kg/m². Pregnant ladies aged less than 18 or more than 40 years old, or with previously diagnosed maternal disease e.g DM, chronic hypertension, thrombophilias were excluded from the study. Any participant with fetal comorbidity e.g CFMF were excluded too.

All women included are subjected to detailed medical history including past medical history and the date of the first day of LMP to calculate the gestational age. They

also underwent physical examination including BMI, blood pressure measurement and abdominal examination to assess the fundal level and the viability of the fetus. Obstetric ultrasound was done to all of the women included in the study to assess fetal biometry and exclude any fetal abnormalities in addition to CBC and Serum fibroblast growth factor 21 analysis for samples of target patients.

Blood samples were withdrawn from healthy pregnant primigravidas 20-28 weeks gestational age. Samples were centrifuged and then the supernatant were frozen at -80 °C. Patients were followed up until delivery and grouped according to development of preeclampsia. It targeted reaching a sample of (45) initially healthy primigravidas who subsequently develop preeclampsia

and (45) healthy primigravidas who continued their pregnancies without any maternal or fetal complication. Criteria for the diagnosis of preeclampsia are illustrated in Fig1 and 2. Serum fibroblast growth factor 21 levels were measured by a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit. The detection range was 31 ng/L –200 ng/L. The main outcome of the study is to determine the correlation between maternal serum fibroblast growth factor 21 level and preeclampsia & significance of serum fibroblast growth factor 21 levels as a predictive tool for preeclampsia. Secondary outcome is to establish the relationship between maternal serum fibroblast growth factor 21 level and maternal and fetal morbidities e.g. IUGR, oligohydraminos, abruptio placentae.

Criteria for the diagnosis of preeclampsia

Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on two occasions at least four hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient
If systolic blood pressure is ≥ 160 mmHg or diastolic blood pressure is ≥ 110 mmHg, confirmation within minutes is sufficient
and
Proteinuria ≥ 0.3 grams in a 24-hour urine specimen or protein (mg/dL)/creatinine (mg/dL) ratio ≥ 0.3
Dipstick $\geq 1+$ if a quantitative measurement is unavailable
In patients with new-onset hypertension without proteinuria, the new onset of any of the following is diagnostic of preeclampsia:
Platelet count $< 100,000$ /microliter
Serum creatinine > 1.1 mg/dL or doubling of serum creatinine in the absence of other renal disease
Liver transaminases at least twice the normal concentrations
Pulmonary edema
Cerebral or visual symptoms

Adapted from: Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.

Figure 1: Diagnostic criteria of Preeclampsia [6]

The presence of one or more of the following indicates a diagnosis of "preeclampsia with severe features"

Symptoms of central nervous system dysfunction:
New onset cerebral or visual disturbance, such as: <ul style="list-style-type: none"> • Photopsia, scotomata, cortical blindness, retinal vasospasm • Severe headache (ie, incapacitating, "the worst headache I've ever had") or headache that persists and progresses despite analgesic therapy • Altered mental status
Hepatic abnormality:
Severe persistent right upper quadrant or epigastric pain unresponsive to medication and not accounted for by an alternative diagnosis or serum transaminase concentration \geq twice normal, or both
Severe blood pressure elevation:
Systolic blood pressure ≥ 160 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg on two occasions at least four hours apart while the patient is on bedrest (unless the patient is on antihypertensive therapy)
Thrombocytopenia:
$< 100,000$ platelets/microL
Renal abnormality:
Progressive renal insufficiency (serum creatinine > 1.1 mg/dL or doubling of serum creatinine concentration in the absence of other renal disease)
Pulmonary edema

In contrast to older criteria, the 2013 criteria do not include proteinuria > 5 grams/24 hours and fetal growth restriction as features of severe disease.

Adapted from: Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.

Figure 2: Criteria of severity of Preeclampsia [6]

Results

Table (1) shows that there was no significant difference in age and BMI between the groups, but there was a significant difference in GA, with patients with preeclampsia having a lower GA than controls.

Table 2 shows that 15.9 % of patients with preeclampsia experienced maternal complications compared to 7 % in the control group. Meanwhile, 18.2 % of patients with preeclampsia experienced fetal complications compared to 8 % in the control group (table 2).

Table 1

Comparison between control and cases regarding age, GA and BMI

	Control		cases		t test		
	Mean	SD	Mean	SD	t	p value	sig.
Age	24.55	2.98	24.18	5.39	0.392	0.697	NS
GA	38.16	2.21	34.97	2.82	5.902	<0.001	S
BMI	26.53	2.18	26.28	2.31	0.528	0.599	NS

Table 2

Comparison between groups regarding secondary outcome

	Mean	Cases	
		SD	
Maternal comp	No	37	84.1 %
	Yes	7	15.9 %
Fetal comp	No	36	81.8 %
	Yes	8	18.2 %

Table 3

Median levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21) between patients with preeclampsia and controls using Mann Whitney's test.

	Controls		Cases		Mann Whitney's test		
	Median (IQR)	Range	Median (IQR)	Range	z	p value	sig
FGF21	131.7 (108.9-174.9)	59.78-216.5	585.5 (446.95-791.15)	229.1-1447	-8.08	<0.001	S

Table (3) shows the results of a Mann Whitney's test comparing the median levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21) between patients with preeclampsia and controls. The median and interquartile range (IQR) are reported for both groups. The Mann Whitney's test was used to assess

the statistical significance of the differences between the groups. The results indicate that there was a significant difference in FGF21 levels between the groups, with patients with preeclampsia having higher levels than controls.

Table 4

Median levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21) between patients with and patient without maternal complication using Mann Whitney's test.

	No maternal complication		Maternal complication		Mann Whitney's test		
	Median (IQR)	Range	Median (IQR)	Range	z	p value	sig
FGF21	537.2 (350.9-674.6)	229.1-1353	1062 (1019-1264)	996.8-1447	-3.96	<0.001	S

Table (4) shows the results of a Mann Whitney's test comparing the median levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21) between patients with and patient without maternal complication among cases. The median and interquartile range (IQR) are reported for both groups. The Mann

Whitney's test was used to assess the statistical significance of the differences between the groups. The results indicate that there was a significant difference in FGF21 levels between the groups, with patients with maternal complication having higher levels than those without.

Table 5

Median levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21) between patients with and patient without fetal complication using Mann Whitney's test.

	No fetal complication		Fetal complication		Mann Whitney's test		
	Median (IQR)	Range	Median (IQR)	Range	z	p value	sig
FGF21	574.4 (398.55-855.3)	229.1-1353	632.55 (542.85-682)	294.3-1447	-0.578	0.563	NS

Table (5) shows the results of a Mann Whitney’s test comparing the median levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21) between patients with and patient without fetal complication among cases. The median and interquartile range

(IQR) are reported for both groups. The Mann Whitney’s test was used to assess the statistical significance of the differences between the groups. The results indicate that there was no significant difference in FGF21 levels between the groups.

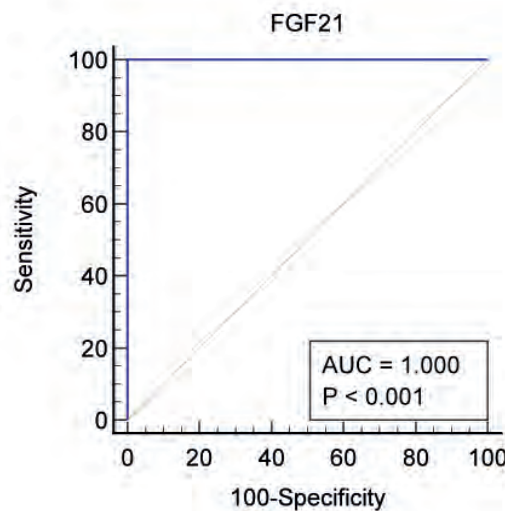
Table 6

Correlation between fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels with age, gestational age (GA), body mass index (BMI), and cell-free fetal DNA (CFFDNA) in patients with preeclampsia and controls

	Control		Cases	
	FGF21		FGF21	
	rs	p value	rs	p value
CFFDNA	0.011	0.956	0.994	<0.001
Age	0.12	0.438	-0.074	0.632
GA	-0.093	0.548	-0.42	0.005
BMI	0.306	0.043	-0.06	0.7

Table (6) shows the Spearman correlation coefficients and p-values for the association between fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels with age, gestational age (GA), body mass index (BMI), and cell-free fetal DNA (CFFDNA) in patients with preeclampsia and controls. The results show that there was a significant positive correlation

between FGF21 levels and CFFDNA in patients with preeclampsia ($rs = 0.994, p < 0.001$) but not in controls. There was also a significant negative correlation between GA and FGF21 levels in patients with preeclampsia ($rs = -0.42, p = 0.005$) but not in controls ($rs = -0.164, p = 0.385$).



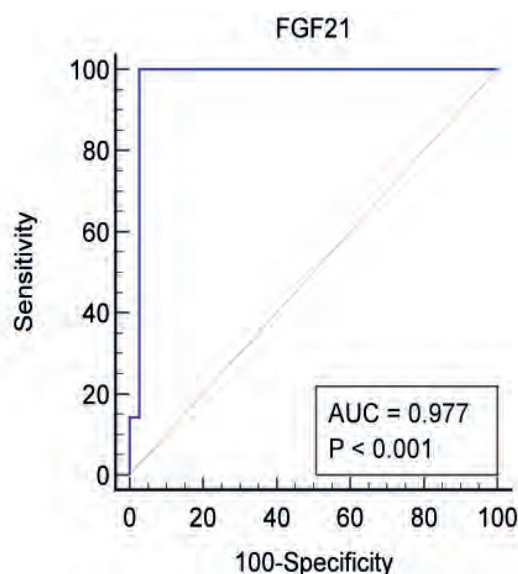
	AUC	95 % CI	p value	sig.	cutoff point	Sensitivity	Specificity	+PV	-PV
FGF21	1	0.959 to 1.000	<0.0001	S	>216.5	100	100	100	100

Figure 3: ROC Curve of FGF21 to differentiate cases from controls

Figure (3) shows the results of a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for cell-free fetal DNA (FGF21) to differentiate between patients with preeclampsia and controls. The area under the curve (AUC) is a measure of the accuracy of the test, the results indicate that FGF21 has an AUC of 1.0, indicating perfect discrimination between patients with preeclampsia and controls.

Figure (4) also shows the optimal cutoff point for FGF21, which is >97, sensitivity of 100 %, meaning that it correctly identifies all patients with preeclampsia. It also has a specificity of 100 %, meaning that it correctly identifies all controls without preeclampsia. The +PV and -PV are also 100 %, meaning that there are no false positives or false negatives in the test.

The table shows the results of a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for fibroblast growth factor 21 (FGF21) to detect maternal complications among patients with preeclampsia. The area under the curve (AUC) is a measure of the accuracy of the test, the results indicate that FGF21 has an AUC of 0.977, indicating excellent discrimination between patients with and without maternal complications. It also shows the optimal cutoff point for FGF21, which is >918.5, with a corresponding sensitivity of 100 %, meaning that it correctly identifies all patients with maternal complications. It also has a specificity of 97.3 %, meaning that it correctly identifies most of the patients without maternal complications. The +PV and -PV are 87.5 % and 100 %, respectively, meaning that there are few false positives and no false negatives in the test.



	AUC	95 % CI	p value	sig.	cutoff point	Sensitivity	Specificity	+PV	-PV
FGF21	0.977	0.879 to 0.999	<0.0001	S	>918.5	100	97.3	87.5	100

Figure 4: ROC curve of FGF21 to detect maternal complications among cases.

Discussion

Preeclampsia (PE) complicates up to 10 % of pregnancies in developing nations, despite the fact that emergency care is often inadequate or nonexistent in these areas. [7]

While measuring maternal blood pressure and proteinuria is necessary for the diagnosis of PE, these indicators have a relatively low sensitivity and specificity in terms of predicting adverse outcomes for the mother and the fetus. [8]

Thus, there is a pressing need for tests that can reliably identify women who are at risk and predict which fetus may have complications. These tests also need to be widely applicable and reasonably priced. By guaranteeing that these patients and their offspring receive the best prenatal care available, this will enable the prevention of morbidity and the improvement of neonatal outcome. [8]

Many of the risk factors for preeclampsia are also associated with cardiovascular disease, chronic renal disease, and metabolic disorders. Preeclampsia and the level of fibroblast growth factor 21 have only seldom been examined in conjunction with one another as a link. [7]

Our study was done among Egyptian primigravidas pregnant in single fetus 20-28 weeks gestational age attending to maternity hospital – Ain shams university, Measuring the maternal serum fibroblast growth factor 21 and establishing the relationship between maternal serum fibroblast growth factor 21 and preeclampsia.

We concluded that there was no significant difference in age and BMI between the groups, but there was a significant difference in GA, with patients with preeclampsia having a lower GA than controls (Table 1).

Our study's findings concurred with those of Jiang et al. [7], who investigated the relationship between PE and the serum level of fibroblast growth factor (FGF) 21. His study included 80 cases in total, including 49 cases in the PE group and 31 cases in the control group (normal pregnancy). PE was split into two groups: late-onset PE (LOPE) and early-onset PE (EOPE). Prior to delivery,

biochemical parameters and the serum level of FGF21 were measured. Regarding mother age, the multipara ratio, and pre-pregnancy BMI, there were no statistically significant differences between the groups ($P > 0.05$).

Our study showed that there was a significant difference in FGF21 levels between the groups, patients with preeclampsia having higher levels than controls. The median level of FGF21 in patients with preeclampsia was 585.5 pg/ml, while the median level of FGF21 in the control group was 131.7 pg/ml (Table 3).

The findings of Stepan et al. [9] were consistent with our study, which demonstrated that the serum FGF21 level in PE patients was significantly higher than that of a normal pregnancy (maternal FGF-21 serum concentrations in PE patients were nearly three times higher (309.6 ng/l) than in healthy age-matched pregnant women (105.2 ng/l).

Similarly, Buell et al. [8] sought to examine the serum FGF-21 profile during each trimester of pregnancy in healthy and mildly preeclamptic pregnant women. In a nested case-control study within a longitudinal cohort study comprising healthy ($n = 54$) and mildly preeclamptic (20) pregnant women, women three months postpartum ($n = 20$), and eumenorrheic women during the menstrual cycle ($n = 20$), serum FGF-21 levels were ascertained by ELISA. They demonstrated that during the three trimesters of pregnancy, maternal levels of FGF-21 were significantly higher in preeclamptic pregnant women than in healthy normotensive pregnant women. Moreover, FGF-21 serum levels peak in the third trimester of pregnancy after being considerably lower in the first and second trimesters of pregnancy in both healthy ($p < 0.0000$) and preeclamptic pregnant women ($p < 0.0036$).

Jiang et al. [7] likewise demonstrated that serum FGF21 level of PE group (462.53 ± 188.00 ng/L), EOPE group (510.76 ± 172.26 ng/L) and PE group with complication (517.26 ± 195.88 ng/L) was respectively higher than that of control group (366.85 ± 191.49 ng/L). FGF21 level of EOPE group was significantly higher than that of LOPE group (403.33 ± 193.36 ng/L). When compared with PE

group who had no complication (376.11 ± 139.84 ng/L), PE group with complication had higher FGF21 level.

Also, Abd Elmagid et al. [10] examined the serum levels of fibroblast growth factor-21 in patients with mild and severe preeclampsia; the severe group showed a significant increase, nearly two times higher than the control group and 1.5 times higher than the mild group.

In contrary to our research, Nitert et al. [11] found no significant difference in serum FGF21 level between PE patients and normal pregnant women (Circulating FGF21 was examined in maternal and cord blood samples of 10 mother-baby dyads in each group. FGF21 levels in maternal blood were comparable in women with and without PE (PE $0.44(0.3-1.00)$ ng/ml vs. control $0.38(0.21-0.66)$, $P=0.38$). In most cord blood samples, FGF21 was below the detection threshold (0.03 ng/ml), but in two cord blood samples from normotensive pregnancies and four cord blood samples from PE pregnancies, it was slightly above the detection threshold. This contradictory results could be explained by variations in characteristics of the study participants such as BMI, insulin resistance, gestation of blood sampling and parity.

Our study showed that 15.9 % of patients with preeclampsia experienced maternal complications compared to none in the control group. Meanwhile, 18.2 % of patients with preeclampsia experienced fetal complications compared to 0 % in the control group (Table 2).

We used the results of a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for FGF21 to differentiate between patients with preeclampsia and controls. The area under the curve (AUC) is a measure of the accuracy of the test, the results indicate that FGF21 has an AUC of 1.0, indicating perfect discrimination between patients with preeclampsia and controls. The table also shows the optimal cutoff point for FGF21, which is >97 , sensitivity of 100 %, meaning that it correctly identifies all patients with preeclampsia. It also has a specificity of 100 %, meaning that it correctly identifies all controls without preeclampsia. The +PV and -PV are also 100 %, meaning that there are no false positives or false negatives in the test (Fig 3).

We also found that there was a significant difference in FGF21 levels between the groups, patients with maternal complication having higher levels of FGF21 levels than those without (median level of FGF21 537.2 pg/ml for patient without maternal complication, but 1062 pg/ml for patient with maternal complication (Table 4) but there was no significant difference in FGF21 levels between patients with and patient without fetal complication among cases. (median level of FGF21 574.4 pg/ml for patient without fetal complication, 632.55 pg/ml for patient with fetal complication (Table 5).

The results of our study were in accordance with Jiang et al. [7] 49 PE patients, 30 cases had maternal complications, 19 cases had no complications. Considering that early-onset preeclampsia is more strongly associated with placental factors and may have a more severe disease course than late-

onset preeclampsia, the proportion of small for gestational age (SGA) in patients with EOPE was significantly higher than that in LOPE ($9/27$ vs $1/22$, $P < 0.05$).

Our study showed that the results of a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for fibroblast growth factor 21 (FGF21) to detect maternal complications among patients with preeclampsia. The area under the curve (AUC) is a measure of the accuracy of the test, the results indicate that FGF21 has an AUC of 0.977, indicating excellent discrimination between patients with and without maternal complications. The table also shows the optimal cutoff point for FGF21, which is >918.5 , with a corresponding sensitivity of 100 %, meaning that it correctly identifies all patients with maternal complications. It also has a specificity of 97.3 %, meaning that it correctly identifies most of the patients without maternal complications. The +PV and -PV are 87.5 % and 100 %, respectively, meaning that there are few false positives and no false negatives in the test (Fig 4).

The results of our study were in accordance with Buell et al. [8] showed that the area under the receiver operating characteristic curve (AUC ROC) for predicting the development of the adverse maternal outcome of mild preeclampsia (dependent variable) from serum levels of FGF-21 levels (independent variable) was determined in the 1st (0.681 (95 % confidence interval $0.537-0.826$)), 2nd (0.644 (95 % confidence interval $0.501-0.788$)) and 3rd (0.680 (95 % confidence interval $0.523-0.836$)) trimesters of pregnancy.

In correlation with our study, there were other studies done among primigravidas pregnant in single fetus 20-28 weeks gestational age measuring cell free fetal DNA and establishing its relation to preeclampsia [10-20]. The Spearman correlation coefficients and p-values for the association between fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels with age, gestational age (GA), body mass index (BMI), and cell-free fetal DNA (CFFDNA) in patients with preeclampsia and controls was shown in Table 6. The results showed that there was a significant positive correlation between FGF21 levels and CFFDNA in patients with preeclampsia ($r_s = 0.994$, $p < 0.001$) but not in controls. There was also a significant negative correlation between GA and FGF21 levels in patients with preeclampsia ($r_s = -0.42$, $p = 0.005$) but not in controls ($r_s = -0.164$, $p = 0.385$).

The cut-off points in the levels of FGF-21 obtained through the different ROC curves in each trimester of pregnancy could contribute to the risk prediction of preeclampsia and further studies are needed to confirm a relationship between FGF-1 and Log (sFit-1)/Log (PIGF) ratio and the outcome of preeclampsia [21-26].

Conclusion

Finally, our results showed that serum FGF-21 levels are significantly higher in preeclamptic pregnant women compared to healthy normotensive pregnant women. So, it can be used as a predictor for preeclampsia and maternal complications

References:

1. Timofeeva AV, Gusar VA, Kan NE, Prozorovskaya KN, Karapetyan AO, Bayev OR, Chagovets VV, Kliver SF, Iakovishina DY, Frankevich VE, Sukhikh GT. Identification of potential early biomarkers of preeclampsia. *Placenta*. 2018; 61: 61-71. doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.011

2. Foo L, Tay J, Lees CC, McEnery CM, Wilkinson IB. Hypertension in pregnancy: natural history and treatment options. *Current hypertension reports*. 2015; 17(5): 36. doi: 10.1007/s11906-015-0545-1
3. Nair A, Savitha C. Estimation of serum uric acid as an indicator of severity of preeclampsia and perinatal outcome. *J Obstet Gynecol India*. 2017; 67: 1-10. doi: 10.1007/s13224-016-0933-8
4. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr*. 2016; 27: 71-78. doi: 10.5830/CVJA-2016-009
5. Witcher PM. Preeclampsia: Acute complications and management priorities. *AACN Adv Crit Care*. 2018; 29: 316-326. doi: 10.4037/aacnacc2018710
6. ACOG. Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122:1122. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
7. Jiang, L, Zhou, Y, & Huang Q. Serum fibroblast growth factor 21 level is increased in pre-eclampsia patients: Association with blood pressure and lipid profile. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(1), 375-381. doi: 10.1111/jog.14534
8. Buell-Acosta JD, Garces MF, Parada-Baños AJ, Angel-Muller E, Paez MC, Eslava-Schmalbach J, Escobar-Cordoba F, Caminos-Cepeda SA, Lacunza E, Castaño JP, Nogueiras R, Dieguez C, Ruiz-Parra AI, Caminos JE. Maternal Fibroblast Growth Factor 21 Levels Decrease during Early Pregnancy in Normotensive Pregnant Women but Are Higher in Preeclamptic Women-A Longitudinal Study. *Cells*. 2022; 11(14): 2251. doi: 10.3390/cells11142251
9. Stepan H, Kley K, Hindricks J, Kralisch S, Jank A, Schaarschmidt W, Schrey S, Ebert T, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Richter J, Fasshauer M. Serum levels of the adipokine fibroblast growth factor-21 are increased in preeclampsia. *Cytokine*. 2013; 62(2):322-6. doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.019
10. Abd Elmagid AM, Elewa HA, Elawady R, Abd Eltawab WA. Role of fibroblast growth factor-21 in women with pre-eclampsia. *Al-Azhar Medical Journal*. 2017; 46(3),689-698. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:214631686>
11. Nitert MD, Scholz-Romero K, Kubala MH. Placental fibroblast growth factor 21 is not altered in late-onset preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13: 1-8. doi: 10.1186/s12958-015-0006-3
12. Yuan D, Wu BJ, Henry A., Rye KA, Ong KL. Role of Fibroblast Growth Factor 21 in Gestational Diabetes Mellitus: A Mini-Review. *Clin Endocrinol*. 2019;90:47-55. doi: 10.1111/cen.13881. doi: 10.1111/cen.13881
13. Darka Aslan I, Sel G, Barut F, Baser Acikgoz R, Balci S, Ozmen U, Barut A, Harma M, Harma MI. Investigation of CD56, ADAM17 and FGF21 Expressions in the Placentas of Preeclampsia Cases. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jun 14;59(6):1145. doi: 10.3390/medicina59061145
14. Li Q, Zhang Y, Ding D, Yang Y, Chen Q, Su D, Chen X, Yang W, Qiu J, Ling W. Association Between Serum Fibroblast Growth Factor 21 and Mortality Among Patients With Coronary Artery Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4886-4894. doi: 10.1210/jc.2016-2308
15. Dalamaga M, Srinivas SK, Elovitz MA, Chamberland J, Mantzoros CS. Serum Adiponectin and Leptin in Relation to Risk for Preeclampsia: Results from a Large Case-Control Study. *Metabolism*. 2011;60:1539-1544. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.021
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and Beta-Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419. doi: 10.1007/BF00280883
17. Zhang X, Hu Y, Zeng H, Li L, Zhao J, Zhao J, Liu F, Bao Y, Jia W. Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels Is Associated with Lower Extremity Atherosclerotic Disease in Chinese Female Diabetic Patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:32. doi: 10.1186/s12933-015-0190-7
18. Alvino G, Cozzi V, Radaelli T, Ortega H, Herrera E, Cetin I. Maternal and Fetal Fatty Acid Profile in Normal and Intrauterine Growth Restriction Pregnancies with and Without Preeclampsia. *Pediatr Res*. 2008;64:615-620. doi: 10.1203/PDR.0b013e31818702a2
19. Gómez-Sámano MÁ, Grajalés-Gómez M, Zuñiga-Vázquez JM, Navarro-Flores MF, Martínez-Saavedra M, Juárez-León ÓA, Morales-García MG, Enríquez-Estrada VM, Gómez-Pérez FJ, Cuevas-Ramos D. Fibroblast Growth Factor 21 and Its Novel Association with Oxidative Stress. *Redox Biol*. 2017;11:335-341. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.024
20. Tanajak P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of Fibroblast Growth Factor 21 on the Heart. *J Endocrinol*. 2015;227: R13-R30. doi: 10.1530/JOE-15-0289
21. Grygiel-Górniak B. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Ligands: Nutritional and Clinical Implications – A Review. *Nutr J*. 2014;13:17. doi: 10.1186/1475-2891-13-17
22. Powe CE, Huston Presley LP, Locascio JJ, Catalano PM. Augmented Insulin Secretory Response in Early Pregnancy. *Diabetologia*. 2019;62:1445-1452. doi: 10.1007/s00125-019-4881-6
23. Phillips MI, Kagiya S. Angiotensin II as a Pro-Inflammatory Mediator. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3:569-577. Available from: https://www.researchgate.net/publication/11284419_Angiotensin_II_as_a_pro-inflammatory_mediator
24. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, Scalia R, Eguchi S. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2018;98:1627-1738. doi: 10.1152/physrev.00038.2017
25. Mallick R, Duttaroy AK. Modulation of Endothelium Function by Fatty Acids. *Mol Cell Biochem*. 2022;477:15-38. doi: 10.1007/s11010-021-04260-9
26. Pan X, Shao Y, Wu F, Wang Y, Xiong R, Zheng J, Tian H, Wang B, Wang Y, Zhang Y, et al. FGF21 Prevents Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction by Activation of ACE2/Angiotensin-(1-7) Axis in Mice. *Cell Metab*. 2018;27:1323-1337.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.002

РОЛЬ МАТЕРИНСЬКОГО РІВНЯ СИРОВАТКОВОГО ФАКТОРА РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 21 У ПРОГНОЗУВАННІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

А. Карім Ель-дін, М. Хасан, Г. Сайєд, А. Хелмі

Університет Айн Шамс
(Каїр, Єгипет)

Резюме.

Вступ. Ускладнення вагітності внаслідок гіпертонічних розладів є серйозною проблемою, яка стосується 2-10 % усіх вагітностей у світі. Пreeклampsія визначається як гіпертонія та протеїнурія, які виникли після 20 тижнів вагітності, що можуть бути пов'язані з дисфункцією інших органів матері, наприклад, печінковою або нирковою недостатністю, гематологічними або неврологічними ускладненнями, матково-плацентарною дисфункцією та обмеженням росту плода.

Мета роботи: встановити зв'язок між рівнями сироваткового фактора росту фібробластів 21 матері та прееклампсією у якості предиктору прееклампсії.

Пацієнти та методи: дослідження типу «випадок-контроль», яке було проведено на 90 першовагітних у пологовому будинку університету Айн Шамс з квітня 2021 року по квітень 2022 року.

Результати: наше дослідження показало, що існувала значна різниця в рівнях FGF21 між групами, а саме, пацієнтки з прееклампсією мали вищі рівні, ніж у контрольній групі, 15,9 % пацієнток з прееклампсією мали материнські ускладнення порівняно з відсутністю жодного випадку у контрольній групі. Водночас у 18,2 % пацієнток із прееклампсією спостерігалися ускладнення у плода порівняно з 0 % випадків у контрольній групі.

Висновок: рівень FGF-21 у сироватці крові значно вищий у вагітних жінок з прееклампсією порівняно зі здоровими вагітними жінками, які мають нормальний тиск. Отже, його можна використовувати як предиктор розвитку прееклампсії та ускладнень у матері.

Ключові слова: сироватковий фібробласт 21; прееклампсія; примігравіда.

Contact information:

Alaa Mohamed Atef Karim El-din – MD, Lecturer of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University (Cairo, Egypt).
e-mail: Alaa@yahoo.com

Magdy Hassan Kolib – MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, (Cairo, Egypt).
e-mail: magdy@yahoo.com

Gehad Sayed Abdel-Rahman Bakhat – MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University (Cairo, Egypt).
e-mail: Bakri__pedi91@outlook.com

Amr Helmy Yehia – MD, Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, (Cairo, Egypt).
e-mail: Amr@yahoo.com,

Контактна інформація:

Алаа Мохамед Атеф Карім Ель-Дін – доктор медичних наук, викладач акушерства та гінекології, кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, Університет Айн Шамс (Каїр, Єгипет).
e-mail: Alaa@yahoo.com

Магді Хассан Коліб – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології, кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, Університет Айн Шамс (Каїр, Єгипет).
e-mail: magdy@yahoo.com

Гехад Сайед Абдель-Рахман Бахат – доктор медичних наук, кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, Університет Айн Шамс (Каїр, Єгипет).
e-mail: Bakri__pedi91@outlook.com

Амр Хелмі Єхія – доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології, кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, Університет Айн Шамс (Каїр, Єгипет).
e-mail: Amr@yahoo.com



Received for editorial office on 11/01/2024
Signed for printing on 18/02/2024

УДК: 611.714/716.068.013
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.14

ОНТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ КІСТОК ОЧНОЇ ЯМКИ ЛЮДИНИ

*Р. Р. Дмитренко, Н. Я. Козарійчук,
О. В. Цигикало, Н. Б. Кузняк*

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

З'ясування джерел закладки кісток очної ямки людини, уточнення послідовності їх осифікації дозволить створити морфологічне підґрунтя для ефективного тлумачення даних моніторингу стану плода, сприятиме ранній діагностиці варіантів будови та можливих вад розвитку голови, органа зору та суміжних структур.

Мета дослідження. З'ясувати джерела закладки, хронологію скостеніння, особливості вікових топографо-анатомічних змін кісток очної ямки людини.

Матеріал і методи дослідження. Досліджено 18 серій гістологічних зрізів препаратів зародків та передплідів людини віком 4-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку (4,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини) та препарати 12 плідів віком 4-9 місяців внутрішньоутробного розвитку (130,0-450,0 мм тім'яно-п'яткової довжини) з використанням комплексу методів морфологічного дослідження (антропометрія, морфометрія, виготовлення гістологічних зрізів, препарування, тривимірне реконструювання серій гістологічних зрізів та комп'ютерних томограм, статистичний аналіз).

Дослідження проводилося відповідно до основних положень Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), а також Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС № 609 (1986), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Робота виконувалась в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

Результати дослідження. Перші ознаки виникнення осередків скостеніння навколо основного нервового і вісцерального вмісту зачатка очної ямки визначаються у 6-тижневих зародків у вигляді семи хрящових моделей кісток, а перші центри осифікації серед зачатків кісток, які беруть участь у формуванні очної ямки, виявлені у зачатку верхньої щелепи. На 6-му місяці внутрішньоутробного розвитку починаються процеси скостеніння лобової, клиноподібної, решітчастої кісток і верхньої щелепи. Наприкінці 8-го місяця внутрішньоутробного розвитку, завдяки процесам скостеніння малою крила клиноподібної та лобової кісток, очна ямка набуває рис дефінітивної будови.

Із початку плодового періоду онтогенезу людини триває осифікація структур клиноподібної кістки, що призводить до морфологічних перетворень очної ямки у 5-місячних плідів – вона відмежовується від клино-піднебінної та підскроневої ямок кістковим шаром, формується зоровий канал, а у 6-місячних плідів відбуваються процеси осифікації лобової, клиноподібної, решітчастої кісток і верхніх щелеп, а очноямковий м'яз Мюллера змінює свою структуру на волокнисту.

Аналіз вікової динаміки морфометричних параметрів очної ямки впродовж плодового періоду розвитку дозволив встановити особливості змін її діаметру, окружності та площі, що виражається математичними функціями: діаметр очної ямки, мм = $-0,2285 + 0,4704 * x$; окружність очної ямки, мм = $-0,2924 + 1,4595 * x$; площа очної ямки, мм² = $-87,8597 + 8,0387 * x$, де x – вік плода людини у тижнях.

Висновок. Критичними періодами розвитку очної ямки є 6-й місяць пренатального онтогенезу, під час якого спостерігається нерівномірність темпів зростання горизонтального розміру очної ямки відносно вертикального, а її форма повертається до мезоконхальної, яка раніше спостерігалась у передплідів, а також 8-й місяць, під час якого уповільнюється зростання всіх параметрів очної ямки внаслідок інтенсивних процесів органогенезу її вісцеральних структур.

Ключові слова: кістки черепа; очна ямка; пренатальний розвиток; анатомічна мінливість; людина.

Вступ

Вивчення особливостей морфогенезу, вікової динаміки топографо-анатомічних перетворень та анатомічної мінливості кісток черепа людини є важливим завданням сучасної морфології та актуальним напрямком анатомічних та ембріологічних досліджень, розробка якого сприяє вирішенню важливої медико-соціальної проблеми – удосконалення методів профілактики, ранньої діагностики та ефективної корекції уроджених та набутих захворювань людини, прогнозуванню ефективності та індивідуалізації оперативних втручань у щелепно-лицевій хірургії, зменшенню малоюкової смертності [1-3]. Кістки мозкового та лицевого відділів черепа утворюють очну ямку – важливу ділянку, яка вміщує орган зору та його допоміжний апарат, зовнішні м'язи ока,

судини, нерви, жирову клітковину [4]. Усі ці структури знаходяться у тісних синтопічних зв'язках, що здійснює вплив на морфогенез та топографо-анатомічні зміни очної ямки впродовж пренатального періоду розвитку людини. Незважаючи на численні наукові дослідження очної ямки, органа зору та суміжних структур, все ще дискусійними залишаються питання про час та послідовність появи закладок кісток, які утворюють очної ямки, хронологію їх скостеніння та критичні періоди розвитку [5, 6]. З'ясування джерел закладки кісток очної ямки людини, уточнення послідовності їх осифікації дозволить створити морфологічне підґрунтя для ефективного тлумачення даних моніторингу стану плода, сприятиме ранній діагностиці варіантів будови та можливих вад розвитку голови, органа зору та суміжних

структур, удосконаленню алгоритмів тлумачення даних діагностичної медичної візуалізації [7-11].

Мета дослідження – з'ясувати джерела закладки, хронологію скостеніння, особливості вікових топографо-анатомічних змін кісток очної ямки людини.

Матеріал і методи дослідження. Досліджено 18 серій гістологічних зрізів препаратів зародків та передплодів людини віком 4-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВР) (4,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)) та препарати 12 плодів віком 4-9 місяців ВР (130,0-450,0 мм тім'яно-п'яткової довжини (ТПД)) з використанням комплексу методів морфологічного дослідження (антропометрія, морфометрія, виготовлення гістологічних зрізів, препарування, комп'ютерна томографія, тривимірне реконструювання серій гістологічних зрізів та комп'ютерних томограм, статистичний аналіз). Дослідження проводилося відповідно до основних положень Резолюції Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001), ІСН GCP (1996), Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), а також Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС № 609 (1986), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012.

Робота виконувалась в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статево-вікової та порівняль-

ної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

Результати дослідження та їх обговорення.

На нашому матеріалі з'ясовано, що часом появи джерел закладки структур очної ямки є 4-тиждень ВР (зародки 4,0-5,0 мм ТКД). У віковий цей період вперше спостерігається на окремих гістологічних зрізах та тривимірних реконструкціях послідовних серійних гістологічних зрізів ущільнення мезенхіми навколо місця сполучення очного стебла з переднім мозком. Структури очноямкової ділянки розташовуються білатерально, що зумовлено взаємним положенням зачатків очних яблук.

На 5-му тижні ВР (ембріони 6,0-8,0 мм ТКД) мезенхімна конденсація оточує з усіх сторін очні келихи, які зміщуються з їхнього латерального положення (180°) до більш лобового (рис. 1), що можна вважати початком процесу фронталізації очної ямки.

У зародків 9,0-13,5 мм ТКД (6-й тиждень ВР) виявлені морфологічні ознаки початку остеогенезу в мезенхімній ділянці очної ямки. Тривимірне реконструювання дозволяє вирізнити зачатки кісток скеліття, основи черепа та лица, зокрема і семи кісток очної ямки. На гістологічних зрізах зачатки кісток очної ямки містять сітку з дрібних зон остеогенезу у центрі. Кожен зачаток кістки складається з тонкої мезенхімної капсули, яка слугує моделлю для морфогенезу окремих кісток як перетинчастим, так і хрящовим шляхами скостеніння. Слід зазначити, що першою з кісток очної ямки з'являється верхня щелепа у вигляді одиночного центру скостеніння над зубною пластинкою у місці закладки ікла. Зони скостеніння збільшуються в розмірах і таким чином наближаються одна до одної, розмежовуючись швами.

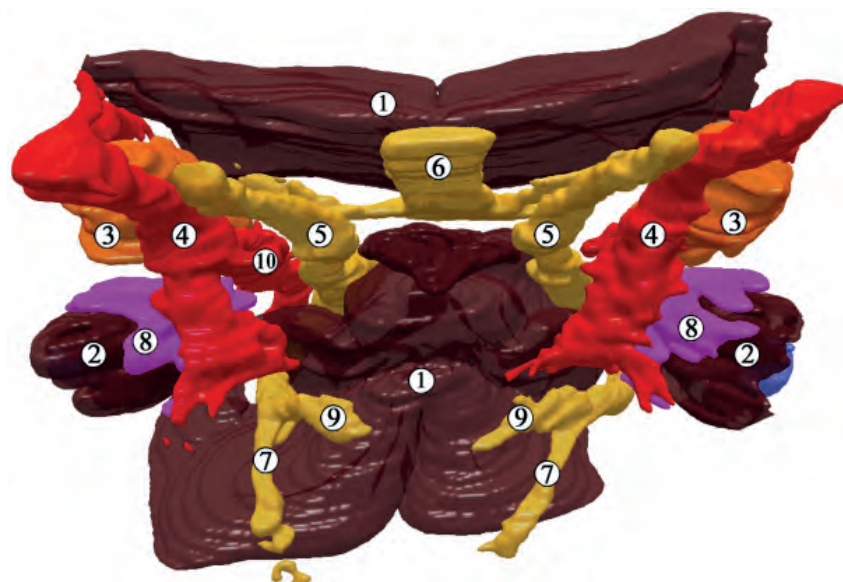


Рис. 1. 3D-реконструкція структур голови зародка людини 8,0 мм ТКД (5-й тиждень ВР). Передньонижня проекція. Зб. х30: 1 – зачаток головного мозку; 2 – очний келих; 3 – трійчастий вузол; 4 – внутрішня сонна артерія; 5 – очний нерв; 6 – зоровий тракт; 7 – нижньощелепний нерв; 8 – конденсація мезенхіми навколо закладки ока; 9 – верхньощелепний нерв; 10 – задня сполучна артерія.

Початок передплодового періоду (7-й тиждень ВР) відзначається інтенсивними темпами формоутворення лицевого відділу голови та загальним ростом частин тіла. Внаслідок цього очної ямки швидко змінюють

орієнтацію на більш присереднє при збереженні все ще відносно значної міжочноямкової відстані. До кінця 8-го тижня ВР (передплоти 24,0-28,0 мм ТКД) форма лица поступово набуває антропоморфних рис, але все

ще з ознаками гіпертелоризму. Наприкінці 8-го тижня ВР добре помітно перетинчасте скостеніння лобової кістки в дорзальному напрямі від надочнямкового краю, а також зачаток малого крила клиноподібної кістки у вигляді хрящової структури латерально від зорового нерва (рис. 2).

Між лобовою кісткою і малим крилом клиноподібної кістки виявлено невелику хрящову структуру – клиноподібно-решітчастий хрящ. Впродовж 8-го тижня ВР розпочинається остеогенез шляхом перетинчастого

скостеніння виличної та піднебінної кісток. Цікавим фактом є те, що нижня стінка очної ямки відмежована від крилопіднебінної ямки очноямковим м'язом Мюллера.

До 10-го тижня ВР продовжується фронтальна переорієнтація очної ямки з поступовим уповільненням цього процесу. Внаслідок цього зменшується міжочнямкова відстань порівняно із шириною лица. Фронталізація лица сприяє консолідації основних лицевих зачатків (рис. 3), тому на тривимірних реконструкціях лице передплідів набуває антропоморфного вигляду.

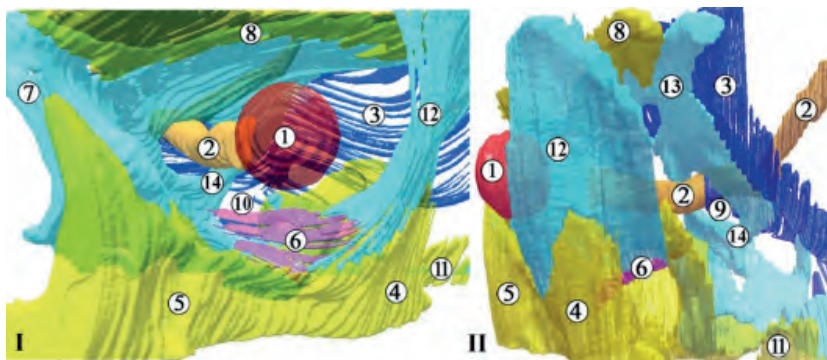


Рис. 2. 3D-реконструкція структур лівої половини голови передпліда людини 22,0 мм ТКД (8-й тиждень ВР). I – передня проекція, II – бічна проекція. 3б. х25: 1 – кришталік; 2 – зоровий нерв; 3 – тверда мозкова оболона; 4 – виличний відросток верхньої щелепи; 5 – верхня щелепа; 6 – очноямковий м'яз Мюллера; 7 – хрящова носова капсула; 8 – лобова кістка; 9 – зоровий канал; 10 – нижня очноямкова щілина; 11 – виличний відросток скроневої кістки; 12 – сполучнотканинна бічна стінка очної ямки; 13 – велике крило клиноподібної кістки; 14 – мале крило клиноподібної кістки

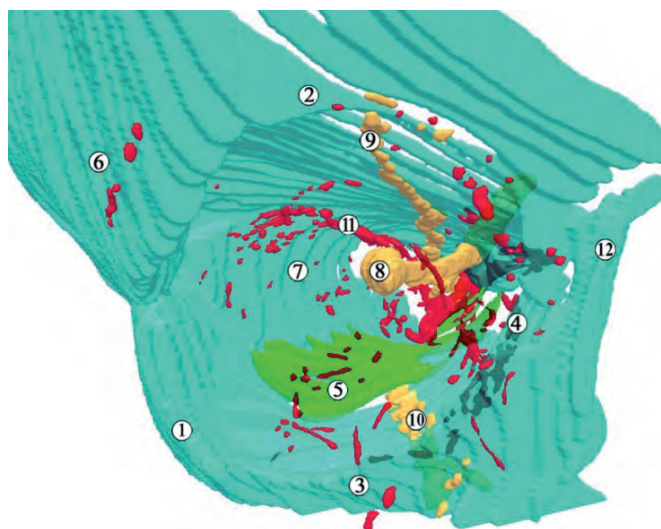


Рис. 3. 3D-реконструкція правої частини голови передпліда 50,0 мм ТКД (10-й тиждень ВР). Передня проекція. 3б. х25: 1 – вилична кістка; 2 – лобова кістка; 3 – верхня щелепа; 4 – слъзова кістка; 5 – м'яз Мюллера; 6 – скронева поверхня великого крила клиноподібної кістки; 7 – очноямкова поверхня великого крила клиноподібної кістки; 8 – зоровий нерв; 9 – надочнямковий нерв; 10 – підочнямковий нерв; 11 – верхня очна артерія; 12 – носова кістка

У 10-тижневих передплідів людини (42,0-52,0 мм ТКД) очноямкова пластинка лобової кістки починає осифікуватись вже і з присереднього краю, як і кістки присередньої стінки очної ямки, зокрема, слъзова, та очноямкова пластинка великого крила клиноподібної кістки. Широкий клино-лобовий шов займає більшу частину верхньої та бічної стінок очної ямки. Особливість цього шва полягає в тому, що він є хондромембранозним сполученням між лобовою кісткою (первинне скостеніння) та крилами клиноподібної кістки (вторинне

скостеніння). Клино-решітчастий хрящ регресує. Вважаємо, що ця тимчасова структура забезпечує опорний каркас верхньої стінки очної ямки, поки не сформується клино-лобовий шов, роль якого схожа до м'яза Мюллера на нижній стінці очної ямки. Очноямковий м'яз Мюллера структурно виглядає розвинутою м'язовою пластинкою. Ця структура формує значну частину нижньої стінки очної ямки (див. рис. 3). Нижня очноямкова щілина на цьому етапі ВР досить широка, оскільки первинне скостеніння її складових ще не завершено.

На 11-му тижні ВР (передплоти 55,0-65,0 мм ТКД) відмічається лінійне збільшення морфометричних параметрів очної ямки, а саме її ширини, висоти, глибини і, відповідно, об'єму. Слід зазначити, що динаміка зростання розмірів очної ямки не є пропорційною. Тому форма обрисів зовнішніх кісткових країв (вхід до очної ямки) змінюється від хакеконхальної (прямокутної) на початку цього періоду ВР до гіпсиконхальної (округлої) наприкінці нього (рис. 4).

На 4-му місяці ВР (початок плодового періоду онтогенезу людини) діаметр очної ямки становить $6,3 \pm 0,3$ мм. Осифікація зачатків кісток, які утворюють стінки очної ямки, триває. Хрящова модель решітчастої кістки дає зачаток трьом виростам, які починають формувати носові раковини. М'яз Мюллера розмежує очну ямку та прилеглі ділянки, але крило-піднебінна ямка зберігає сполучення з підскроневою ямкою та ділянкою навколо турецького сідла (рис. 5).

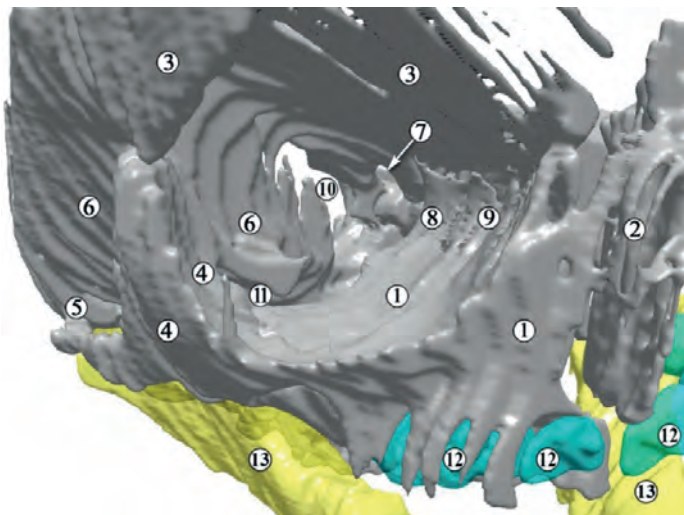


Рис. 4. 3D-реконструкція правої очної ямки 11-тижневого передплота людини (60,0 мм ТКД). Передня проекція. Зб. х25: 1 – верхня щелепа; 2 – носова кістка; 3 – лобова кістка; 4 – вилична кістка; 5 – виличний відросток скроневої кістки; 6 – велике крило клиноподібної кістки; 7 – зоровий канал; 8 – решітчаста кістка; 9 – слезова кістка; 10 – верхня очноямкова щілина; 11 – нижня очноямкова щілина; 12 – зубні зачатки; 13 – нижня щелепа

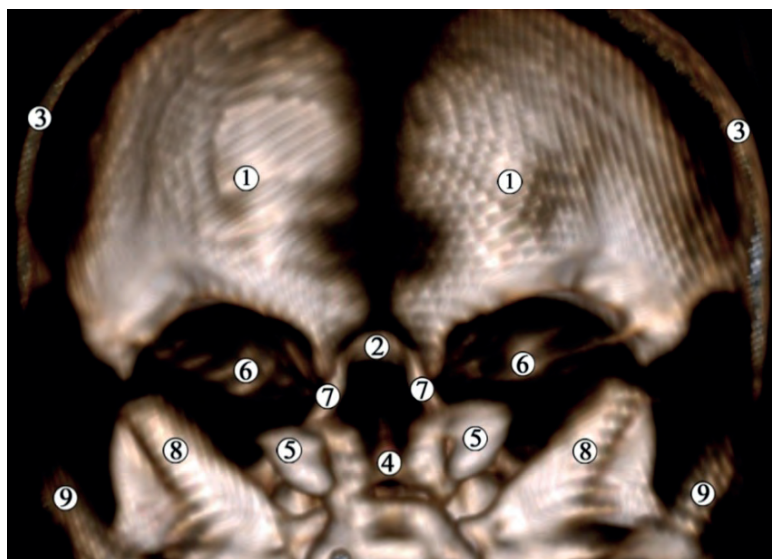


Рис. 5. Комп'ютерна томограма голови 4-місячного плода людини (180,0 мм ТПД). Задня проекція. Зб. х2,5: 1 – лобова кістка; 2 – решітчаста кістка; 3 – тім'яна кістка; 4 – тіло клиноподібної кістки; 5 – велике крило клиноподібної кістки; 6 – мале крило клиноподібної кістки; 7 – лобовий відросток верхньої щелепи; 8 – кам'яниста частина скроневої кістки; 9 – лускова частина скроневої кістки

У великих і малих крилах клиноподібної кістки визначається лише бічний та присередній осередки скостеніння, але процеси осифікації інтенсивніші на бічному краю малих крил та на присередньому краю великих крил цієї кістки. Наприкінці 4-го місяця ВР присередній осередок осифікації малих крил клино-

подібної кістки стає добре помітним на комп'ютерних томограмах, збільшується розмір малих крил, завдяки чому звужується сполучення підскроневої ямки з очною ямкою, але м'яз Мюллера все ще відмежує очною ямку від клино-піднебінно-піднижньоскроневого комплексу.

Із середини 5-го місяця ВР діаметр очної ямки не перевищує 10,0 мм. Завдяки злиттю присереднього та бічного осередків скостеніння формується дефінітивне мале крило клиноподібної кістки, що призводить до розмежування клино-піднебінної та підскроневої ямок кістковим шаром. Навколо зорового нерва відбувається розвиток малого крила клиноподібної кістки, що слід вважати початком морфогенезу зорового каналу. Проміжок між великим та малим крилами клиноподібної кістки є зачатком верхньої очноямкової щілини. Наприкінці 5-го місяця ВР очна ямка змінює свою форму на більш округлу, мезоконхальну. Цьому сприяє також

прискорене зростання висоти очної ямки, так як відбувається інтенсивний розвиток кісток лицевого відділу черепа та бічної стінки носової порожнини (завдяки розвитку приносних пазух). Осередки скостеніння виявляються вже в решітчастій кістці та в периферичних відділах носових раковин.

На 6-му місяці ВР на комп'ютерних томограмах помітне інтенсивне скостеніння лобової, клиноподібної та решітчастої кісток і верхніх щелеп (рис. 6). М'яз Мюллера відносно зменшується, а його гладком'язова тканина трансформується у сполучну, про що свідчить поява пучків колагенових волокон.

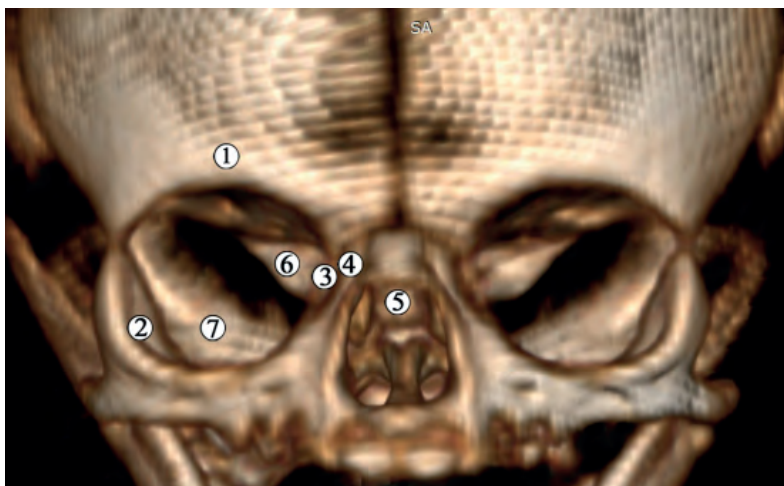


Рис. 6. Комп'ютерна томограма голови 6-місячного плода людини (260,0 мм ТПД). Передня проєкція. Зб. х2: 1 – лобова кістка; 2 – вилична кістка; 3 – решітчаста кістка; 4 – лобовий відросток верхньої щелепи; 5 – тіло клиноподібної кістки; 6 – мале крило клиноподібної кістки; 7 – велике крило клиноподібної кістки

Наприкінці 6-го місяця ВР середній діаметр очної ямки плода дорівнює $12,5 \pm 0,4$ мм. Хрящові моделі верхівки очної ямки трансформуються в кісткову тканину, а охрястя – в окістя з формуванням сухожилкового кільця Цинна навколо зорового каналу та присередньої частини верхньої очноямкової щілини.

Наприкінці 8-го місяця ВР з'являється зачаток верхньощелепної пазухи. Структура і форма лобової кістки та малого крила клиноподібної кістки максимально схожа на дефінітивну. Ці кісткові структури починають межувати одна з одною, формуючи провізорний очноямково-клино-лобовий шов. Лобова кістка та велике крило клиноподібної кістки також наближаються одна до одної, формуючи дефінітивний бічний клино-лобовий шов біля бічної стінки очної ямки. Прогресує скостеніння верхньощелепної кістки, хоча решітчаста кістка все ще осифікована частково.

Наприкінці 9-го місяця ВР середній діаметр очної ямки становить $16,0 \pm 0,5$ мм. Унаслідок зростання своєї висоти, очна ямка набуває гіпсихональної форми. Наприкінці плодового періоду ВР очна ямка залишається все ще зачатковою. Про це свідчить великий вміст нескостенілої сполучної тканини у складі кісткових зачатків, особливо у ділянці її верхівки. Скостеніння решітчастої кістки все ще триває, крім цього, половина нижньої стінки очної ямки утворена м'язом Мюллера. Його товщина зменшується більш інтенсивно, ніж площа.

Аналіз вікової динаміки морфометричних параметрів очної ямки впродовж плодового періоду ВР дозволить встановити особливості змін її діаметру, окружності та площі. У цілому ці зміни характеризуються лінійним зростанням (рис. 7) з періодами незначної інтенсифікації та уповільнення, які характеризуються нерівномірним перебігом морфогенетичних змін і топографо-анатомічних співвідношень між кістками очної ямки і тому вони можуть бути критичними з огляду на велику імовірність появи варіантів будови та вроджених вад ділянки.

Аналізуючи темпи зростання морфометричних параметрів очної ямки, можна стверджувати, що критичним періодом її морфогенезу є 6-й місяць ВР, під час якого проявляється гетерохронність темпів зростання горизонтального її розміру відносно вертикального, а її форма повертається до мезоконхальної, притаманної попередньому, передплодовому періоду розвитку. Ці часові трансформації форми та розмірів очної ямки пояснюються, на нашу думку, зростанням діаметру очного яблука, розмірів лицевого відділу черепа, що загалом визначає форму очної ямки.

На 8-му місяці ВР будова і топографія структур очної ямки починають набувати ознак дефінітивного стану, остаточно встановлюється форма очної ямки, починаються рівномірні темпи зростання всіх морфометричних параметрів, за виключенням окружності очної ямки наприкінці пренатального періоду онтогенезу людини.

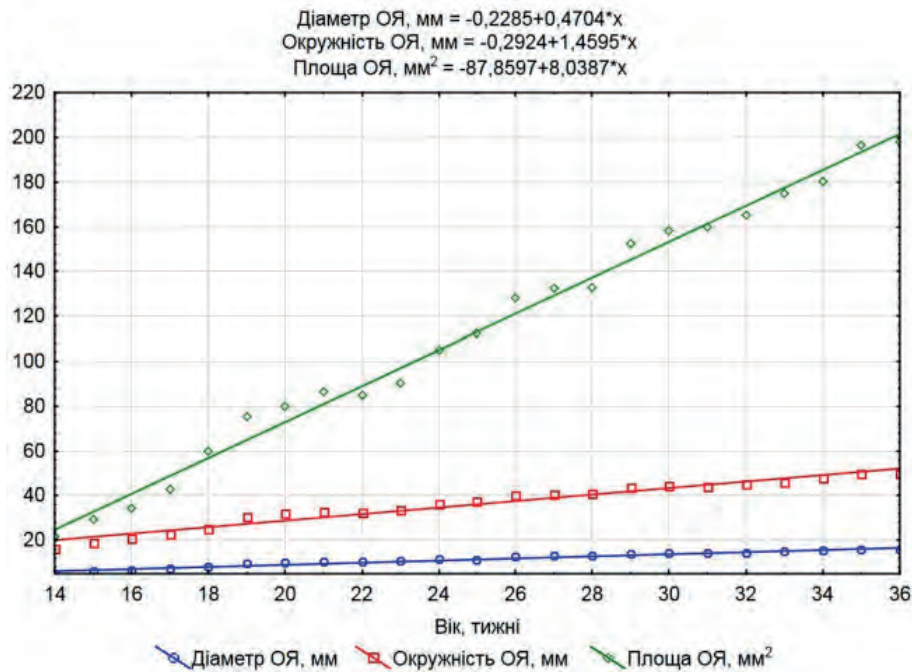


Рис. 7. Динаміка зростання діаметру, округності та площі очної ямки (ОЯ) у плодів людини.

Дослідження особливостей морфогенезу, будови, конституційної, статево-вікової анатомічної мінливості кісток черепа людини в пре- і постнатальному періодах онтогенезу людини не втрачають своєї актуальності у зв'язку з тенденцією до зростання частоти уроджених вад, які викликають тяжку перинатальну патологію, труднощі в діагностиці, лікуванні та збільшення дитячої інвалідності структур голови людини [9-12]. Наше дослідження особливостей морфогенезу очної ямки охоплює весь пренатальний період – від виникнення джерел закладки кісток очної ямки і до становлення її дефінітивної будови, причому процеси осифікації до народження не завершуються [13].

Відомо, що процес скостеніння хрящових зачатків кісток черепа людини починається майже з 110 осередків остеогенезу в зародковому періоді ВР [8]. Ці центри скостеніння утворюють 45 кісток черепа новонародженого, які починають зрощуватися в постнатальному періоді розвитку, і вже у дорослої людини їх кількість складає 22 кістки. Після завершення їх скостеніння хрящова тканина все ще зберігаються в деяких структурах черепа. Отже, формоутворення черепа триває до 20-річного віку людини [4, 5, 10].

На 8-му тижні ВР відбувається перетинчастий остеогенез лобової кістки, який починається біля надочної опуклості та поширюється у напрямку спереду назад. Також у цей віковий період візуалізується хрящовий зачаток малого крила клиноподібної кістки латерально від зорового нерва. Упродовж 8-го тижня ВР простежується також перетинчасте скостеніння виличної та піднебінної кісток, що в цілому узгоджується з результатами інших дослідників [6, 8]. Слід зауважити, що нижня стінка очної ямки у цей період розвитку представлена очноямковим м'язом Мюллера, який розмежує її з крилопіднебінною ямкою. М'яз Мюллера є чи не єдиним прикладом остеогенезу, який починається з м'язової тканини [13, 14].

У передплодів людини 10-го тижня ВР відбувається скостеніння очноямкової пластинки лобової кістки, яке починається медіально, а також слъзозової і очноямкових пластинок великого крила клиноподібної кістки. У цей період розвитку утворюється мале крило клиноподібної кістки, яке поступово оточує зоровий нерв, і вже на початку 5-го місяці ВР утворюється зачаток зорового каналу, а проміжок між великим та малим крилами клиноподібної кістки перетворюється на верхню зорову щілину. Наприкінці 5-го місяця ВР центри скостеніння з'являються і в решітчастій кістці. У 6-місячних плодів прискорюється скостеніння лобової, клиноподібної та решітчастої кісток, верхніх щелеп. Очноямковий м'яз Мюллера зменшується в розмірі і трансформується у пучки колагенових волокон. Ми погоджуємося з Н. Osanai et al. (2011) [13], які вважають, що новоутворене окістя згодом скостеніє з утворенням кісткової пластинки вздовж нижньої очноямкової щілини. Наприкінці 8-го місяця ВР з'являється зачаток верхньощелепної пазухи.

Критичними періодами розвитку очної ямки є 6-й місяць ВР часовий проміжок гетерохтонності темпів зростання горизонтального розміру очної ямки відносно вертикального, та зворотньої трансформації її форми до мезоконхальної, притаманної передплодам. Зазначені часові трансформації форми і розмірів очної ямки пояснюються зростанням діаметру очного яблука, ростом черепа і лица, що у цілому визначає форму очної ямки і узгоджується з думкою інших дослідників цього питання [15-18].

Виявлені нами морфометричні закономірності змін параметрів очної ямки в плодovому періоді ВР можуть бути корисними для ранньої діагностики варіантів будови та вад розвитку структур очної ямки і голови в цілому [19].

До останнього часу маловивченими залишалися питання типової та статевої мінливості форми та розмірів

склепіння, основи, лицевого відділу черепа і, зокрема, очної ямки. На нашу думку, дослідження перелічених питань є актуальним та продиктовано запитом антропології, нейрохірургії, щелепно-лицьової хірургії [20-22]. Деталізація морфологічних даних про будову кісток склепіння, основи та лицевого відділу черепа наразі потрібна також для вирішення задач теоретичної морфології, антропології, судової медицини, біоінженерії [9, 23-26].

Висновки

1. Перші ознаки виникнення осередків скостеніння навколо основного нервового і вісцерального вмісту зачатка очної ямки визначаються у 6-тижневих зародків у вигляді семи хрящових моделей кісток, а перші центри осифікації серед зачатків кісток, які беруть участь у формуванні очної ямки, виявлені у зачатку верхньої щелепи. На 6-му місяці внутрішньоутробного розвитку починаються процеси скостеніння лобової, клиноподібної, решітчастої кісток і верхньої щелепи. Наприкінці 8-го місяця внутрішньоутробного розвитку, завдяки процесам скостеніння малого крила клиноподібної та лобової кісток, очна ямка набуває рис дефінітивної будови.

2. Із початку плодового періоду онтогенезу людини осифікація зачатків кісток, які утворюють стінки очної ямки, продовжується. Тривають процеси осифікації структур клиноподібної кістки, що призводить до морфологічних перетворень очної ямки у 5-місячних плодів – вона відмежовується від клино-піднебінної та підскроневої ямок кістковим шаром, формується зоро-

вий канал, а у 6-місячних плодів відбуваються процеси осифікації лобової, клиноподібної, решітчастої кісток і верхніх щелеп, а очноямковий м'яз Мюллера змінює свою структуру на волокнисту.

3. Аналіз вікової динаміки морфометричних параметрів очної ямки впродовж плодового періоду розвитку дозволив встановити особливості змін її діаметру, окружності та площі, що виражається математичними функціями: діаметр очної ямки, $\text{мм} = -0,23 + 0,47x$, окружність очної ямки, $\text{мм} = -0,29 + 1,46x$; площа очної ямки, $\text{мм}^2 = -87,86 + 8,039x$, де x – вік плода людини у тижнях.

4. Критичними періодами розвитку очної ямки є 6-й місяць пренатального онтогенезу, під час якого спостерігається нерівномірність темпів зростання горизонтального розміру очної ямки відносно вертикального, а її форма повертається до мезоконхальної, яка раніше спостерігалась у передплодів, а також 8-й місяць, під час якого уповільнюється зростання всіх параметрів очної ямки внаслідок інтенсивних процесів органогенезу її вісцеральних структур.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо за доцільне з'ясувати комплексом методів морфологічного дослідження особливості онтогенетичних перетворень очної ямки у плодовому періоді онтогенезу людини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Фінансування: самофінансування.

Література:

1. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Сикирицька ТБ. Джерела та хронологічна послідовність закладки структур очної ямки людини. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;18(3):90-5. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2019_18_3_17
2. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Процак ТВ, Забродська ОС. Особливості морфогенезу та топографії очної ямки людини. Morphologia. 2019;13(4):61-5. doi: 10.26641/1997-9665.2019.4.61-65
3. Цигикало ОВ, Козарійчук НЯ, Яковець КІ, Кулинич ГБ. Особливості морфогенезу структур очної ямки та органа зору у плодів людини. Буковинський медичний вісник. 2021;25(1):95-102. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2021_25_1_16
4. Gospe SM 3rd, Bhatti MT. Orbital Anatomy. Int Ophthalmol Clin. 2018;58(2):5-23. doi: 10.1097/IIO.0000000000000214
5. de Haan AB, Willekens B, Klooster J, Los AA, van Zwieten J, Botha CP, et al. The prenatal development of the human orbit. Strabismus. 2006;14(1):51-6. doi: 10.1080/09273970600579788
6. Tawfik HA, Dutton JJ. Embryologic and Fetal Development of the Human Orbit. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2018;34(5):405-21. doi: 10.1097/IOP.0000000000001172
7. Gujar SK, Gandhi D. Congenital malformations of the orbit. Neuroimaging Clin N Am. 2011;21(3):585-602. doi: 10.1016/j.nic.2011.05.004
8. Zhang Q, Wang H, Udagawa J, Otani H. Morphological and morphometric study on sphenoid and basioccipital ossification in normal human fetuses. Congenit Anom (Kyoto). 2011;51(3):138-48. doi: 10.1111/j.1741-4520.2011.00322.x
9. Burns NS, Iyer RS, Robinson AJ, Chapman T. Diagnostic imaging of fetal and pediatric orbital abnormalities. AJR Am J Roentgenol. 2013;201(6):W797-808. doi: 10.2214/AJR.13.10949
10. Vachha BA, Robson CD. Imaging of Pediatric Orbital Diseases. Neuroimaging Clin N Am. 2015;25(3):477-501. doi: 10.1016/j.nic.2015.05.009
11. Ondeck CL, Pretorius D, McCaulley J, Kinori M, Maloney T, Hull A, et al. Ultrasonographic prenatal imaging of fetal ocular and orbital abnormalities. Surv Ophthalmol. 2018;63(6):745-53. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.006
12. Belle M, Godefroy D, Couly G, Malone SA, Collier F, Giacobini P, et al. Tridimensional Visualization and Analysis of Early Human Development. Cell. 2017;169(1):161.e12-73. doi: 10.1016/j.cell.2017.03.008
13. Osanai H, Abe S, Rodríguez-Vázquez J, Verdugo-López S, Murakami G, Ohguro H. Human orbital muscle: a new point of view from the fetal development of extraocular connective tissues. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(3):1501-6. doi: 10.1167/iops.10-6013
14. Putterman AM. New Insight Into the Physiologic Function of the Müller Muscle. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2021;37(6):600-1. doi: 10.1097/IOP.0000000000002044
15. Vadgaonkar R, Rai R, Prabhu LV, Rai AR, Tonse M, Vani PC. Morphometric study of the medial orbital wall emphasizing the ethmoidal foramina. Surg Radiol Anat. 2015;37(7):809-13. doi: 10.1007/s00276-014-1410-7
16. Manlove AE, Romeo G, Venugopalan SR. Craniofacial Growth: Current Theories and Influence on Management. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2020;32(2):167-75. doi: 10.1016/j.coms.2020.01.007

17. Grzonkowska M, Baumgart M, Badura M, Wiśniewski M, Szpinda M. Morphometric study of the primary ossification center of the frontal squama in the human fetus. *Surg Radiol Anat.* 2020;42(7):733-40. doi: 10.1007/s00276-020-02425-7
18. Ten B, Beger O, Esen K, Adanır SS, Hamzaoğlu EC, Çiçek F, et al. Anatomic features of the cranial aperture of the optic canal in children: a radiologic study. *Surg Radiol Anat.* 2021;43(2):187-99. doi: 10.1007/s00276-020-02604-6
19. Escaravage GK Jr, Dutton JJ. Age-related changes in the pediatric human orbit on CT. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2013;29(3):150-6. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182859716
20. Patel D, Tatum SA. Bone Graft Substitutes and Enhancement in Craniomaxillofacial Surgery. *Facial Plast Surg.* 2023;39(5):556-63. doi: 10.1055/s-0043-1770962
21. Cornelius C-P, Mayer P, Ehrenfeld M, Metzger MC. The orbits – anatomical features in view of innovative surgical methods. *Facial Plast Surg.* 2014;30(5):487-508. doi: 10.1055/s-0034-1394303
22. Ellis E 3rd. Surgical approaches to the orbit in primary and secondary reconstruction. *Facial Plast Surg.* 2014;30(5):537-44. doi: 10.1055/s-0034-1394100
23. Piot N, Barry F, Schlund M, Ferri J, Demondion X, Nicot R. 3D printing for orbital volume anatomical measurement. *Surg Radiol Anat.* 2022;44(7):991-8. doi: 10.1007/s00276-022-02968-x
24. Berger AJ, Kahn D. Growth and development of the orbit. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2012;24(4):545-55. doi: 10.1016/j.coms.2012.08.001
25. Borumandi F, Hammer B, Noser H, Kamer L. Classification of orbital morphology for decompression surgery in Graves' orbitopathy: two-dimensional versus three-dimensional orbital parameters. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(5):659-62. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302825

ONTOGENETIC TRANSFORMATIONS OF BONES OF THE HUMAN ORBIT

R. Dmytrenko, N. Kozariychuk, O. Tsyhykalo, N. Kuzniak

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

Summary.

Introduction. Elucidation of the sources of human orbital bones, clarification of the sequence of their ossification will allow to create a morphological basis for effective interpretation of the data of fetal condition monitoring, will contribute to early diagnosis of variants of the structure and possible malformations of the head, organ of vision and related structures.

The aim of the study. The aim of this work was to find out the sources of origin, the chronology of ossification, the characteristics of age-related topographic and anatomical changes in the bones of the orbit.

Material and methods. 18 series of histological sections of samples of human embryos and pre-fetuses at the age of 4-12 weeks of intrauterine development (4,0-80,0 mm parietal-coccygeal length) and samples of 12 fetuses at the age of 4-9 months of intrauterine development (130,0-450, 0 mm parietal-calcaneal length) using a complex of morphological research methods (anthropometry, morphometry, preparation of histological sections, dissection, three-dimensional reconstruction of series of histological sections and computer tomography, statistical analysis).

The study was conducted in accordance with the main provisions of the European Union Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), as well as the Helsinki Declaration on Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), EU Directive No. 609 (1986), Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.09.2009 No. 690.

The work was carried out within the framework of the initiative research work of the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Bukovinian State Medical University «Structural and functional peculiarities of tissues and organs in ontogenesis, regularities of variant, constitutional, sex and age-related and comparative human morphology». State registration number: 0121U110121. Deadlines: 01.2021-12.2025.

The results. The first signs of the appearance of ossification centers around the main nervous and visceral contents of the rudiment of the orbit are determined in 6-week-old embryos in the form of seven cartilaginous bone models, and the first centers of ossification among the rudiments of bones participating in the formation of the orbit are found in the rudiment of the maxilla. In the 6th month of intrauterine development, the processes of ossification of the frontal, sphenoid, ethmoid and maxillary bones begin. At the end of the 8th month of intrauterine development, due to the ossification processes of the lesser wing of the sphenoid and frontal bones, the orbit acquires features of a definitive structure.

From the beginning of the fetal period of human ontogenesis, ossification of the structures of the sphenoid bone continues, which leads to morphological transformations of the orbit in 5-month fetuses – it is separated from the sphenopalatine and infratemporal fossa by a bone layer, the optic canal is formed, and in 6-month fetuses processes of ossification of the frontal, sphenoid, ethmoid and maxillary bones, and Müller's orbital muscle changes its structure into a fibrous one.

The analysis of the age-related dynamics of the morphometric parameters of the orbit during the fetal period of intrauterine development made it possible to establish the peculiarities of changes in its diameter, circumference and area, which are expressed by mathematical functions: diameter of the orbit, mm = $-0.2285 + 0.4704 * x$; circumference of the orbit, mm = $-0.2924 + 1.4595 * x$; area of the orbit, mm² = $-87.8597 + 8.0387 * x$, where x is the age of the human fetus in weeks.

Conclusion. The critical periods of the development of the orbit are the 6th month of prenatal ontogenesis, during which there is an uneven growth rate of the horizontal size of the orbit in relation to the vertical one, and its shape returns to the mesoconchal, which was previously observed in fetuses, as well as the 8th month, during which the growth of all parameters of the orbit slows down due to intensive processes of organogenesis of its visceral structures.

Key words: Skull Bones; Orbit; Prenatal Development; Anatomical Variability; Human.

Контактна інформація:

Дмитренко Роман Романович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: dmytrenko_roman@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-5584-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57206893715>

Козарійчук Наталія Ярославівна – доктор філософії, доцент кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: natakozariy@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8884-507X>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/E-1400-2017>

Цигикало Олександр Віталійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Наталія Богданівна Кузняк – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: kuzniak_nataliia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4020-7597>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208746368>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-5101-2017>

Contact Information:

Roman Dmytrenko – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor, Department of Dentistry and Maxillofacial surgery of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: dmytrenko_roman@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-5584-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57206893715>

Nataliia Kozariychuk – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Otolaryngology and Ophthalmology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: natakozariy@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8884-507X>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/E-1400-2017>

Olexandr Tsyhykalo – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Nataliia Kuzniak – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Dentistry and Maxillofacial surgery of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: kuzniak_nataliia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4020-7597>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208746368>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-5101-2017>



Надійшло до редакції 20.12.2023 р.
Підписано до друку 15.02.2024 р.

UDC: 616.13-003.6-06:616.137.83/93-005.4]-036.1-07-08-039.76
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.15

S. Barat¹, A. Turcan¹, S. Manica¹, V. Maksymyuk²,
D. Dombrovskii³, F. Grynchuk², R. Marchuk³,
T. Marchuk⁴

Republican Clinical Hospital «Timofei Moşneaga»
(Chisinau, Republic of Moldova)¹,
Bukovinian State Medical University², Chernivtsi Regional Clinical
Hospital³,
Medical Centre Angelholm⁴ (Chernivtsi, Ukraine)

HYBRID VASCULAR APPROACH
REDUCES THE INTENSIVE CARE
UNIT STAY IN PATIENTS WITH
CHRONICALLY THREATENING
LIMB ISCHEMIA AND MULTILEVEL
ATHEROSCLEROTIC LESIONS

Summary

Chronic limb-threatening ischemia represents the final stage of atherosclerosis and is often associated with significant cardiovascular morbidity leading to high mortality. The hybrid approach combines surgical and endovascular techniques to achieve maximal revascularization of multilevel atherosclerotic lesions in the lower limb, with a shorter procedure time and less trauma compared to the classical method. It is also expected to reduce the length of hospital stay.

The aim of the study is to analyze the relationship between the hybrid approach and the length of stay in the intensive care unit (ICU) compared to the classical vascular surgical approach in patients with chronic limb-threatening ischemia, multilevel atherosclerosis and high anesthesiological risk. Another endpoint is to compare the total ventilation time in the two groups.

Material and methods. The study compares ICU length of stay and total mechanical ventilation time between two groups – a prospective group (n=48) of patients treated with hybrid revascularization and a control group (n=50) treated with classical vascular revascularization. Patients included had multi-level atherosclerotic lesions (aorta-iliac, femur-popliteal and outflow) and chronic limb-threatening ischemia (Fontaine Grade III and IV).

A database was created with subsequent statistical analysis using «SPSS» software. Tests used: Chi-square, p-value, frequencies. The chi-squared test was considered valid if the test statistic is chi-squared distributed under the null hypothesis, specifically Pearson's chi-squared test. If the null hypothesis that there are no differences between classes in the population is true, the test statistic calculated from the observations follows a χ^2 frequency distribution. If the p-value is greater than alpha, then we have not rejected the null hypothesis and assume that there is no significant difference between the two samples. We set the significance level at 0.05.

The study protocol was approved by the Commission on Biomedical Ethics of the Bukovinian State Medical University (minutes of the Commission meeting No 4 from the 19.12.2023 year).

The theme of the complex research work «Development, justification and implementation of new approaches to the diagnosis and treatment of some acute surgical diseases, prediction of their course and prevention of complications (state registration number: 0121U110501, terms of execution: 01.2021-12.0225).

Results. ICU length of stay and total ventilation time were analyzed in the two groups. Both ICU and total ventilation times were shorter with statistical significance in the hybrid approach group. Therefore, the use of hybrid revascularization contributes to an accelerated stabilization of the patient's condition. Therefore, the use of the hybrid vascular approach contributes to an accelerated stabilization of the patient's condition. This reduces the duration of treatment, the cost of treatment. So, hybrid vascular approach is a promising way to treat limb ischemia. This approach needs further implementation in practice.

The novelty added by the manuscript to the already published scientific literature: Hybrid revascularization itself represents a relatively new type of treatment for patients with multilevel atherosclerotic lesions. The analysis of the length of stay in the intensive care unit of patients undergoing hybrid revascularization compared to classic surgical revascularization adds to the current literature.

Conclusions. ICU length of stay for patients with chronic limb-threatening ischemia and multilevel atherosclerosis, as well as total mechanical ventilation time, is shorter with statistical significance when hybrid revascularization is used compared with traditional vascular surgery.

Key words: Multilevel Atherosclerotic Lesions; Chronic Limb-threatening Ischemia; Hybrid Revascularizations; Length of Stay; Intensive Care Unit.

Introduction

In 2010, it was estimated that > 200 million people worldwide were living with peripheral arterial disease [1-3]. This represents an increase of 23.5 % since 2000, an increase thought to be largely due to aging populations and the increasing prevalence of risk factors, particularly diabetes mellitus [4-8]. Although chronic limb-threatening ischemia is widely believed to be a growing global public health problem, reliable epidemiologic data are extremely limited [4, 9]. Chronic limb-threatening ischemia probably represents < 10 % of all patients with peripheral arterial disease, and those who undergo amputation for chronic limb-threatening ischemia are at very high risk of premature

death [10-13]. Without treatment, the risk of lower limb loss in patients with chronic limb-threatening ischemia is approximately 25 % at one year [14-16]. Chronic limb-threatening ischemia represents the final stage of atherosclerosis and is often associated with significant cardiovascular morbidity, leading to high rates of mortality from stroke and myocardial infarction [15, 17]. If risk factors are not identified in time and comorbidities are not managed, the prognosis is usually unfavorable with a mortality rate of 20-26 % at one year from diagnosis [17]. Data from a study of 574 patients with chronic limb-threatening ischemia who had not undergone limb revascularization showed that 31.6 % of patients died of

cardiovascular causes and 23 % had major amputations [18, 19].

A review of the literature shows that there is a lack of objective data regarding the length of stay in the intensive care unit (ICU) of patients treated with hybrid revascularization for chronic limb-threatening ischemia and multilevel atherosclerotic lesions compared to the classical method of surgical revascularization [20-25].

The research hypothesis was: Patients treated with hybrid revascularization for chronic limb-threatening ischemia and multilevel atherosclerotic lesions will have a shorter ICU stay compared to the classical method of surgical revascularization. Thus, an analysis of the ICU length of stay of patients undergoing hybrid revascularization compared to classical surgical revascularization would add to the current literature data.

The aim of the study. To analyze the impact of hybrid revascularization ICU in the length of stay, and on the overall ventilation time, for patients with chronic limb-threatening ischemia, multilevel atherosclerosis and high anesthesiology risk.

Material and methods. This study has a prospective, superiority design with a study group (n=48) and a historical control group (n=50) from 2010-2015. The objective of the study was to compare the hybrid vascular approach to the classical vascular surgical treatment of multilevel atherosclerosis in patients with chronic limb-threatening ischemia. The final endpoint was an improvement in morbidity and mortality in the study group.

The volume of the study group was calculated using the Muresanu formula.

The study was conducted at the Republican Clinical Hospital. The control group was formed by selecting every 5th patient file after anonymization and codification of all 250 patients found in the hospital archive from the period 2010-2015.

Inclusion criteria: men and women, aged >50 y/o, with multilevel atherosclerotic lesions and chronic limb-threatening ischemia (Fontaine grades III and IV, Rutherford 4-6).

Exclusion criteria: presence of aortic infrarenal aneurism >5.5cm, inoperable patients, terminal patients, allergic to iodinated contrast material, presence of isolated atherosclerotic lesions or absence of chronic limb-threatening ischemia, refuse to sign informed consent, non-compliant patients.

The study group enrolled all consecutive patients up to n = 50 who met the inclusion criteria. These patients underwent a hybrid approach combining open and endovascular reconstruction. Of all 50 patients, 2 were excluded because they did not show up for follow-up. Follow-up was at 1 month and then at 3 months. ICU length of stay and total ventilation time were analyzed.

A database was created with subsequent statistical analysis using «SPSS» software. Tests used: Chi-square, p-value, frequencies. The chi-squared test was considered valid if the test statistic is chi-squared distributed under the null hypothesis, specifically Pearson's chi-squared test. If the null hypothesis that there are no differences

between classes in the population is true, the test statistic calculated from the observations follows a χ^2 frequency distribution. If the p-value is greater than alpha, then we have not rejected the null hypothesis and assume that there is no significant difference between the two samples. We set the significance level at 0.05.

The study protocol was approved by the Commission on Biomedical Ethics of the Bukovinian State Medical University (minutes of the Commission meeting No 4 from the 19.12.2023 year).

The theme of the complex research work «Development, justification and implementation of new approaches to the diagnosis and treatment of some acute surgical diseases, prediction of their course and prevention of complications (state registration number: 0121U110501, terms of execution: 01.2021-12.0225).

Results and discussion

Demographic data showed equal repartition among men and women, without significant statistical difference ($\chi^2=0.004$, $g=1$, $p=0.952$). The majority of patients were men in both groups: 44 (91.7 %; CI 95 % [84.0-98.0]) in the study group and 46 (92.0 %; CI 95 % [84.0-98.0]) patients in the control group. The most frequent age group among patients was 60-69 years: 21 (43.8 %; CI 95 % [29.4-57.8]) in the study group and 28 (56.0 %; CI 95 % [40.1-70.0]) patients in the control group. The next frequent age group was 50-59 years: 17 (35.4 %; CI 95 % [22.2-50.0]) in the study group and 13 (26.0 %; CI 95 % [14.0-38.0]) patients in the control group. This data does not show any significant statistical difference between groups ($\chi^2=1.979$, $g=3$, $p=0.577$).

The most frequent comorbidity was arterial hypertension with a higher rate in the study group – 44 (91.7 %; CI 95 % [83.3-98.1]) patients, whereas the control group showed 36 (72.0 %; CI 95 % [59.1-85.1]) patients, that is a significant statistical difference between groups ($\chi^2=6.317$, $g=1$, $p=0.012$). The second most frequent comorbidity was the ischemic heart disease, with a similar rate in both groups: 30 (62.5 %; CI 95 % [49.0-77.8]) in the study group and 32 (64.0 %; CI 95 % [51.0-77.8]) patients in the control group, without any significant statistical difference ($\chi^2=0.024$, $g=1$, $p=0.878$). The third place among comorbidities was chronic obstructive pulmonary disease, that was found more frequently in the control group – 32 (64.0 %; CI 95 % [51.0-77.8]), compared to the study group – 23 (47.9 %; CI 95 % [32.6-62.7]) patients, but this did not show a significant statistical difference ($\chi^2=2.573$, $g=1$, $p=0.109$). Cerebrovascular disease, the fourth comorbidity analyzed was identified approximatively at equal rates in both groups: 20 (41,7 %; CI 95 % [27,7-56,5]) in the study group, and 16 (32.0 %; CI 95 % [19.6-44.7]) in the control group, without any significant statistical difference ($\chi^2=0.985$, $g=1$, $p=0.321$). Diabetes mellitus was found also in relatively equal proportions in each group: 17 (35.4 %; CI 95 % [21.2-50.0]) – in the study group and 13 (26.0 %; CI 95 % [13.7-37.5]) patients in the control group, without any significant statistical difference ($\chi^2=1.022$, $g=1$, $p=0.312$).

The most frequent anesthesiologic risk score, by ASA grading scale, was ASA 3 (Severe systemic disease, that is not incapacitating, mortality 1.8 %): 42 (87.5 %; CI 95 %

[76.5-95.9]) patients in the study group and 41 (82.0 %; CI 95 % [72.0-92.0]) – in the control group, without any significant statistical difference between groups ($\chi^2=0.571$, $gl=1$, $p=0.450$).

Analyzing the ICU length of stay in the two groups, it was found that it was considerably shorter in the study group, with significant statistical difference ($\chi^2=18.897$, $gl=5$, $p=0.002$) (Tab. 1).

Table 1

Intensive care unit length of stay

Indicators	Study group n=48			Control group n=50			p
	Abs.	P, %	CI 95 %	Abs.	P, %	CI 95 %	
No stay	18	37.5	25.0-52.1	18	36.0	24.0-50.0	$\chi^2=18.897$, $gl=5$, $p=0.002$
< 24 hours	28	58.3	43.8-72.9	15	30.0	18.0-42.0	
25-48 hours	2	4.2	0.0-10.4	2	4.0	0.0-10.0	
49-72 hours	-	-	-	1	2.0	0.0-6.0	
3-5 days	-	-	-	12	24.0	14.0-36.0	
> 5 days	-	-	-	2	4.0	0.0-10.0	

Comparing the overall ventilation time between the two groups, a statistically significant difference was found which

showed a shorter overall time on mechanical ventilation in the study group (Tab. 2) ($\chi^2=14.519$, $gl=5$, $p=0.013$).

Table 2

Overall time on mechanical ventilation.

Indicators	Study group n=48			Control group n=50			p
	Abs.	P, %	CI 95 %	Abs.	P, %	CI 95 %	
No stay	36	75.0	62.5-85.4	24	48.0	34.0-62.0	$\chi^2=14.519$, $gl=5$, $p=0.013$
< 24 hours	12	25.0	14.6-37.5	14	28.0	16.0-40.0	
25-48 hours	-	-	-	7	14.0	6.0-24.0	
49-72 hours	-	-	-	3	6.0	0.0-14.0	
49-72 ore	-	-	-	1	2.0	0.0-6.0	
3-5 days	-	-	-	1	2.0	0.0-6.0	

In summary, both ICU and total ventilation times were shorter with statistical significance in the hybrid approach group. Therefore, the use of hybrid revascularization contributes to accelerated stabilization of the patient's condition. Therefore, the use of the hybrid vascular approach contributes to accelerated stabilization of the patient's condition. This is especially important in patients with comorbidities. In addition, it reduces the duration and cost of treatment. Thus, the hybrid vascular approach is a promising way to treat limb ischemia. This approach needs to be further translated into practice.

well as total mechanical ventilation time, is shorter with statistical significance when hybrid revascularization is used compared with traditional vascular surgery.

Conclusion

ICU length of stay for patients with chronic limb-threatening ischemia and multilevel atherosclerosis, as

Prospects for further research. Further studies of the hybrid revascularization way effectiveness with a larger number of patients, improvement of the hybrid revascularization way.

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

Funding Statement. This work received no external funding.

References:

1. Barat S. Hybrid approach in treatment of patients with multilevel peripheral artery disease and chronically threatened limb ischemia. Literature review. *Arta Medica*. 2020 Oct;76(3) Special edition:92-9. doi: 10.5281/zenodo.4070076
2. Aicher BO, Hanlon E, Rosenberger S, Toursavatkohi S, Crawford RS. Reduced length of stay and 30-day readmission rate on an inpatient vascular surgery service. *J Vasc Nurs*. 2019 Jun;37(2):78-85. doi: 10.1016/j.jvn.2018.11.004
3. Leo SG, Montbriand J, Eisenberg N, Roche-Nagle G. Outcomes of hybrid procedures for peripheral arterial disease: 5-year single center experience. *Cir Cir*. 2022;90(5):610-6. doi: 10.24875/CIRU.21000014
4. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019 Jun;69(6S):3S-125S.e40. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016
5. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015 Dec;62(6):1642-51.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.065
6. Huffman J, Nichols WK, Bath J. Current Hybrid Interventions in Vascular Surgery: Merging Past and Present. *Mo Med*. 2021 Jul-Aug;118(4):381-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8343637/>
7. Galyfos G, Liakopoulos D, Sigala F, Filis K. New paradigms in minimally-invasive vascular surgery. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2022 Mar;20(3):207-14. doi: 10.1080/14779072.2022.2058492
8. Pecoraro F, Pakeliani D, Bruno S, Dinoto E, Ferlito F, Mirabella D, et al. Simultaneous Hybrid Treatment of Multilevel Peripheral Arterial Disease in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Clin Med*. 2021 Jun 28;10(13):2865. doi: 10.3390/jcm10132865

9. Marston WA, Davies SW, Armstrong B, Farber MA, Mendes RC, Fulton JJ, et al. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization. *J Vasc Surg.* 2006 Jul;44(1):108-14. doi: 10.1016/j.jvs.2006.03.026
10. Huynh TT, Bechara CF. Hybrid interventions in limb salvage. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2013 Apr;9(2):90-4. doi: 10.14797/mdcj-9-2-90
11. Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrt P, Adamec M, Janousek L, Björck M. Early and late outcomes of hybrid endovascular and open repair procedures in patients with peripheral arterial disease. *Vasa.* 2013 Jul;42(4):292-300. doi: 10.1024/0301-1526/a000290
12. Soares TR, Manuel V, Amorim P, Martins C, Gouveia E Melo R, et al. Hybrid Surgery in Lower Limb Revascularization: A Real-World Experience from a Single Center. *Ann Vasc Surg.* 2019 Oct;60:355-63. doi: 10.1016/j.avsg.2019.03.025
13. Santos JS, Söderström M, Helminen R, Aho P, Halmesmäki K, Venermo M. Outcome after Hybrid Outflow Interventions for Chronic Limb-threatening Ischemia. *Scand J Surg.* 2021 Jun;110(2):241-7. doi: 10.1177/1457496920975608
14. Joh JH, Joo SH, Park HC. Simultaneous hybrid revascularization for symptomatic lower extremity arterial occlusive disease. *Exp Ther Med.* 2014 Apr;7(4):804-10. doi: 10.3892/etm.2014.1513
15. Faries PL, Brophy D, LoGerfo FW, Akbari CM, Campbell DR, Spence LD, et al. Combined iliac angioplasty and infrainguinal revascularization surgery are effective in diabetic patients with multilevel arterial disease. *Ann Vasc Surg.* 2001 Jan;15(1):67-72. doi: 10.1007/s100160010012
16. Domínguez LJG, Moreno IR, Núñez LG, Hernández MM. Hybrid revascularization of chronic limb-threatening ischemia using popliteal below-knee and tibial trifurcation open endarterectomy distally plus inter-woven nitinol stenting proximally. *Ann Vasc Surg.* 2022 Mar;80:386-91. doi: 10.1016/j.avsg.2021.10.056
17. Elbadawy A, Ali H, Saleh M. Midterm Outcomes of Common Femoral Endarterectomy Combined with Inflow and Outflow Endovascular Treatment for Chronic Limb Threatening Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 Jun;59(6):947-55. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.02.028
18. Liapis CD, Tzortzis EA. Advances in the management of iliac artery occlusive disease: a short review. *Vasc Endovascular Surg.* 2004 Nov-Dec;38(6):541-5. doi: 10.1177/153857440403800608
19. Balaz P, Rokosny S, Bafnec J, Björck M. The role of hybrid procedures in the management of peripheral vascular disease. *Scand J Surg.* 2012;101(4):232-7. doi: 10.1177/145749691210100402
20. Ebaugh JL, Gagnon D, Owens CD, Conte MS, Raffetto JD. Comparison of costs of staged versus simultaneous lower extremity arterial hybrid procedures. *Am J Surg.* 2008 Nov;196(5):634-40. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.08.003
21. Jung HJ, Lee SC, Kim KY, Lee SS. Simultaneous Hybrid Operation Common Femoral Endarterectomy and Endovascular Treatment in Multilevel Peripheral Arterial Disease with Critical Limb Ischemia. *Indian J Surg.* 2018 Apr;80(2):140-5. doi: 10.1007/s12262-016-1570-2
22. Schneider PA. Iliac angioplasty and stenting in association with infrainguinal bypasses: timing and techniques. *Semin Vasc Surg.* 2003 Dec;16(4):291-9. doi: 10.1053/j.semvasc.2003.08.007
23. Fereydooni A, O'Meara T, Popescu WM, Dardik A, Ochoa Chara CI. Utilization and Outcomes of Local Anesthesia and Peripheral Nerve Block for Hybrid Lower Extremity Revascularization. *J Endovasc Ther.* 2020 Feb;27(1):94-101. doi: 10.1177/1526602819887382
24. Chaudery MA, Patel SD, Zayed H. Outcomes of open and hybrid treatments in below the knee pathology for critical limb threatening ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2021 Apr;62(2):111-7. doi: 10.23736/S0021-9509.21.11654-4
25. Tang QH, Chen J, Hu CF, Zhang XL. Comparison Between Endovascular and Open Surgery for the Treatment of Peripheral Artery Diseases: A Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg.* 2020 Jan;62:484-95. doi: 10.1016/j.avsg.2019.06.039

ГІБРИДНИЙ СУДИННИЙ ПІДХІД СКОРОЧУЄ ТЕРМІНИ ПЕРЕБУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ЗАГРОЗОЮ ІШЕМІЇ КІНЦІВОК ТА БАГАТОРІВНЕВИМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

С. Барат¹, А. Цуркан¹, С. Маніка¹, В. Максимюк², Д. Домбровський³, Ф. Гринчук², Р. Марчук³, Т. Марчук⁴

Республіканська клінічна лікарня «Тимофей Мошняга»
(м. Кишинів, Республіка Молдова)¹,

Буковинський державний медичний університет², Чернівецька обласна клінічна лікарня³, Медичний центр Angelholm⁴
(Чернівці, Україна)

Резюме.

Хронічна ішемія, що загрожує кінцівці, є кінцевою стадією атеросклерозу і часто пов'язана зі значною серцево-судинною захворюваністю, що призводить до високого рівня смертності. Гібридний підхід поєднує хірургічні та ендovasкулярні методики, які забезпечують максимальну ревазуляризацію багаторівневих атеросклеротичних уражень нижніх кінцівок, при цьому з меншим часом процедури та меншою травматичністю порівняно з класичним методом. Очікується, що тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії буде коротшою.

Метою дослідження був аналіз зв'язку між гібридним підходом і тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії порівняно з класичним судинним хірургічним підходом для пацієнтів із хронічною загрозою ішемії кінцівок, багаторівневим атеросклерозом і високим анестезіологічним ризиком. Іншою кінцевою точкою є порівняння загального часу вентиляції в двох групах.

Матеріал і методи дослідження. У дослідженні порівнюється тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальний час вентиляції між двома групами – проспективною групою пацієнтів (n = 48), які отримували гібридну ревазуляризацію, та контрольною групою (n=50), яку лікували класичною ревазуляризацією судин. Включені пацієнти мали багаторівневі атеросклеротичні ураження (аортально-клубові, стегново-підколінні та витікання) та хронічну ішемію, що загрозувала кінцівкам (ступень III та IV за Фонтейном).

Створено базу даних з подальшим статистичним аналізом за допомогою програмного забезпечення «SPSS». Використані тести: хі-квадрат, значення p, частоти. Тест хі-квадрат вважався дійсним, якщо статистику хі-квадрат розподілено за нульовою гіпотезою, зокрема, за критерієм хі-квадрат Пірсона. Якщо нульова гіпотеза про відсутність відмінностей між класами в популяції вірна, тестова статистика, обчислена на основі спостережень, відповідає розподілу частот χ^2 . Якщо p-значення більше

за альфа, то ми не відкидали нульову гіпотезу та припускали, що немає істотної різниці між двома зразками. Ми встановили рівень значущості 0,05.

Протокол дослідження затверджено комісією з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол засідання комісії № 4 від 19.12.2023 р.).

Тема комплексної науково-дослідної роботи: «Розробка, обґрунтування та впровадження нових підходів до діагностики та лікування деяких гострих хірургічних захворювань, прогнозування їх перебігу та профілактики ускладнень (номер державної реєстрації: 0121U110501, терміни виконання: 01.2021-12.2025 рр.).

Було проаналізовано тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальний час вентиляції у двох групах. Як відділення інтенсивної терапії, так і загальний час вентиляції були коротшими в групі гібридного підходу зі статистичною значущістю. Тому застосування гібридної реваскуляризації сприяє прискореній стабілізації стану хворого. Таким чином, використання гібридного судинного доступу сприяє прискореній стабілізації стану хворого. Це скорочує тривалість лікування, вартість лікування. Таким чином, гібридний судинний підхід є перспективним способом лікування ішемії кінцівок. Цей шлях потребує подальшого впровадження на практиці.

Новинка, додана рукописом до вже опублікованої наукової літератури: сама гібридна реваскуляризація є відносно новим видом лікування пацієнтів з багаторівневими атеросклеротичними ураженнями. Аналіз тривалості перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, яким проводили гібридну реваскуляризацію, порівняно з класичною хірургічною реваскуляризацією, доповнює сучасні літературні дані.

Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії пацієнтів із хронічною загрозливою ішемією кінцівки та багаторівневим атеросклерозом, а також загальний час штучної вентиляції легень є статистично значимо коротшими у випадках застосування гібридної реваскуляризації порівняно з класичним судинним хірургічним шляхом.

Ключові слова: багаторівневі атеросклеротичні ураження; хронічна ішемія, що загрожує кінцівкам; гібридна реваскуляризація; тривалість перебування; відділення інтенсивної терапії.

Contact information:

Sorin Barat – Republican Clinical Hospital «Timofei Moşneaga», Endovascular surgery cathlab, within Vascular Surgery division (Chisinau, Republic of Moldova).

e-mail: cardiosurg2021@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-822X>

Aurel Turcan – Republican Clinical Hospital «Timofei Moşneaga», Vascular surgery division (Chisinau, Republic of Moldova).

e-mail: aurellturcan@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8527-6554>

Stefan Manica – Republican Clinical Hospital «Timofei Moşneaga», Endovascular surgery cathlab, within Vascular Surgery division (Chisinau, Republic of Moldova).

e-mail: estefano89@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4236-5556>

Vitalii Maksimiuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of Department of Surgery № 1, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: maxsurg@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-9285>

Dmytro Dombrovskii – Doctor of Medical Science, Full Professor, General Director of Chernivtsi Regional Clinical Hospital (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: dombrovsky@hotmail.com

Fedir Grynychuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of Department of Surgery № 1, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: fedir.grynychuk@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7482-442X>

Roman Marchuk – Regional Clinical Hospital (Chernivtsi, Ukraine), Vascular surgery division (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: r.y.marchyk@ukr.net

Tetiana Marchuk – Centre Angelholm, Diagnostic division (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: marchuk.tetiana.okl@med.cv.ua

Контактна інформація:

Сорін Барат – Клінічна республіканська лікарня імені «Т. Мошняга», кабінет ендоваскулярної хірургії при відділенні судинної хірургії (м. Кишинів, Молдова).

e-mail: cardiosurg2021@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-822X>

Аурел Цуркан – Клінічна республіканська лікарня імені «Т. Мошняга», відділення судинної хірургії (м. Кишинів, Молдова).

e-mail: aurellturcan@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8527-6554>

Стефан Маніка – Клінічна республіканська лікарня імені «Т. Мошняга», кабінет ендоваскулярної хірургії при відділенні судинної хірургії (м. Кишинів, Молдова).

e-mail: estefano89@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4236-5556>

Віталій Максим'юк – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1, Буковинський медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: maxsurg@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-9285>

Дмитро Домбровський – доктор медичних наук, професор, генеральний директор Чернівецької обласної клінічної лікарні (м. Чернівці, Україна).

e-mail: dombrovsky@hotmail.com

Федір Гринчук – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1, Буковинський медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: fedir.grynychuk@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7482-442X>

Роман Марчук – Чернівецька обласна клінічна лікарня, відділення судинної хірургії (м. Чернівці, Україна).

e-mail: r.y.marchyk@ukr.net

Тетяна Марчук – Клініка Ангельхольм, діагностичне відділення (м. Чернівці, Україна).

e-mail: marchuk.tetiana.okl@med.cv.ua



Received for editorial office on 23/12/2023
Signed for printing on 10/02/2024

УДК 616.71-001.5:629.113

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.16

S. O. Guryev¹, V. A. Kushnir^{1,2}, V. I. Grebeniuk³

State Institution «Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine»¹, Institute of Public Administration and Research on Civil Protection² (Kyiv, Ukraine), Bukovinian State Medical University³ (Chernivtsi, Ukraine)

ASSESSMENT OF THE CLINICAL AND NOSOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TRAFFIC INJURIES IN CHILDREN AS A MEDICAL AND SANITARY CONSEQUENCE OF A MAN MADE EMERGENCY SITUATION

Summary

All over the world, children's injuries receive considerable attention. Road traffic injury is the main cause of child death.

The aim of the research. To study and evaluate the clinical and nosological characteristics of traffic injuries in children as a medical and sanitary consequence of an emergency situation.

Research materials and methods. This work is a continuation of the previous research [2], and is based on the study and retrospective analysis of 259 cases of children injured as a result of a traffic accident in the Kyiv and Chernivtsi regions in 2018-2019. The array of this study was formed by the method of irreversible randomization from the total array of 1,671 cases of traffic injuries that occurred in urban and rural areas of these regions. This work was carried out within the framework of the Doctoral Thesis «Traffic accidents (clinical-epidemiological, clinical-nosological characteristics, clinical features of the course of the traumatic process, principles of medical care)», approved by the Academic Council of the «Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Aid and Disaster Medicine» of the Ministry of Health of Ukraine (Minutes of the meeting of the Scientific Council No. 6, December 15, 2020), in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Commission of the «Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Aid and Disaster Medicine» of the Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 10, December 8, 2020).

Research results. As a result of the research it was established that in the total number of children with road traffic injuries, the largest specific weight have children with the extent of damage to two anatomical and functional areas (AFA) – 47.67 %, and the smallest specific weight – four AFA (13.95 %). In 84.88 % of traffic injuries in children, they are polysystemic, i.e. two or more AFA are damaged, in the mass of the dead, the specific weight of such an injury is 90.91 %. The highest mortality rate was observed in children with damage to three AFAs (15.00 %), with damage to one AFA the mortality rate was 7.69 %, with damage to two AFAs – 14.63 %, with damage to four AFAs – 8.33 %. In the total number of injured children, the most frequent injury is to the head (82.56 %), and the least frequent is damage to the abdomen and pelvis with a specific gravity of 13.95 %. Limb injuries (56.98 %), chest injuries (41.86 %) and spine injuries (16.28 %) are also quite common in children. The combination factor in the general field is 2.26, in the field of the dead – 2.46 and in the field of the survivors – 2.23. The highest mortality is observed in victims with abdominal and pelvic trauma (25.0 % each), which is almost twice as high as the mortality in the general population (12.79 %). In second place is the mortality rate of children with chest trauma – 19.44 %, with head trauma – 16.90 %, with spinal trauma – 7.14 %. The lowest mortality rate was recorded for children with limb injuries – 4.08 %.

Conclusions. 1. Traffic injuries in children in 84.88 % of cases are multicomponent, the combination ratio in the total mass is 2.26. 2. Head (82.56 %), limbs (56.98 %) and chest (41.86 %) are most often injured in traffic accidents. 3. The highest mortality rate is observed in children with pelvic and abdominal trauma (25.0 % each).

Key words: Traffic Injury; Children; Clinical and Epidemiological Characteristics; Emergency Situation.

Introduction

Injuries to children receive considerable attention worldwide [1, 3-5]. Road traffic injuries are the leading cause of death and disability not only among adults, but also among children [1, 3, 4, 6-10]. Taking into account the current Ukrainian legislation, road traffic accidents are considered an emergency situation in Ukraine (clause 1.6 of article 2 of the Code of Civil Protection of Ukraine [11]).

In different countries of the world, the infant mortality rate ranges from 3.5 % (Sweden) to 19.1 % (Romania) [6, 12-18], in Ukraine, according to our data, the mortality rate is 12.79 % [2].

Recently, all over the world and especially in Ukraine, road traffic injuries have received a lot of attention [2-4, 9, 16-20], but the available sources of scientific information, especially in Ukraine, do not sufficiently reflect their clinical and nosological characteristics in children.

Since clinical and nosological characteristics (extent of damage, damaged anatomical-functional area and combination factor of damage) are risk factors and can influence the outcome of the traumatic process in road

accident victims, they should be taken into account when developing clinical routes and clinical protocols for the provision of medical care [21-22]. That is, the clinical and nosologic signs of road traffic injury are the fundamental basis for the above-mentioned protocols and routes.

The aim of the research. To study and evaluate the clinical and nosological characteristics of traffic injuries in children as a medical and sanitary consequence of an emergency situation.

Research materials and methods

This work is a continuation of the previous research [2], and is based on the study and retrospective analysis of 259 cases of children injured as a result of a traffic accident in Kyiv and Chernivtsi regions in 2018-2019. The array of this study was formed by the method of irreversible randomization from the total array of 1,671 cases of traffic injuries that occurred in urban and rural areas of these regions. Randomization of the sample was carried out

according to the age of children 0-18 years. Road traffic injuries in children represent 15.50 % of the total mass of injured people. According to the law of large numbers, the volume of the research array is higher than necessary and sufficient. As in the previous study, we used the age gradation: nursery period (0-3 years), preschool period (3-6 years) and school period (6-18 years). This gradation of age periods corresponds to the social function of children's life activities and, as noted in the previous article, is optimal.

We analyzed the main clinical and nosologic characteristics: the volume of the lesion, the damaged anatomical and functional area (AFA). For the purpose of the clinical focus of the study, the influence of the size of the lesion and the damaged AFA on the outcome of the course of the traumatic disease was studied, i.e. a distribution according to these characteristics was made in the mass of the dead and in the mass of the children who survived. The mortality rate among children was 12.79 %. To determine the probability of the data, we used non-parametric and parametric methods of statistical analysis, as well as the law of formal logic and fractal analysis with the calculation of the distribution dissipation index. Calculations were performed in the Statistica system.

This work was carried out within the framework of the Doctoral Thesis «Traffic accidents (clinical-epidemiological, clinical-nosological characteristics, clinical features of the course of the traumatic process, principles of medical care)», approved by the Academic Council of the «Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Aid and Disaster Medicine» of the Ministry of Health of Ukraine (Minutes of the meeting of the Scientific Council No. 6, December 15, 2020), in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Commission of the «Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Aid and Disaster Medicine» of the Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 10, December 8, 2020).

Research results and their discussion

One of the important clinical and nosologic characteristics of a road traffic injury is the extent of damage.

In accordance with the purpose of our study, we divided the study field according to the extent of damage (the number of damaged anatomical and functional areas) in the entire field. The results of this analysis are shown in Fig. 1.

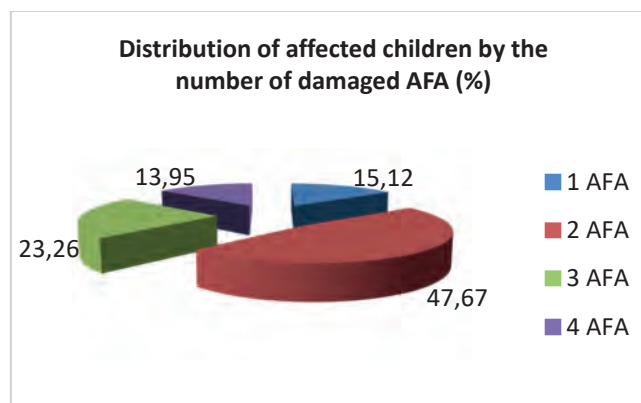


Fig. 1. Distribution of the array by the volume of the lesion

As can be seen from the data in the diagram (Fig. 1), in the entire array, the largest specific weight of affected children is given by the volume of damage to two AFAs – 47.67 %, and the smallest specific weight of children is given by the volume of damage to four AFAs – 13.95 %. Victims with damage to one AFA make up 15.12 %, with damage to three AFA – 23.26 %. The coefficient of the ratio of the maximum indicator of specific gravity to the minimum indicator of lesion

volume is 3.42, which indicates a high dispersion of the distribution.

Thus, in 84.88 % of traffic accidents in children they are polysystemic, i.e. two or more AFAs are damaged.

To verify the influence of the size of the lesion on the occurrence of a negative outcome of the course of the traumatic process in children and the distribution of victims in the resulting groups by the size of the lesion, a corresponding analysis was conducted, the data of which are shown in Table 1.

Table 1

Analysis of the distribution of the study array by the size of the lesion in the resulting groups

Extent of damage (number of AFA)	The survived			Those who died			General array	
	% *	%**	rank	% *	%**	rank	%	rank
1	92,31	16,00	3	7,69	9,09	3	15,12	3
2	85,37	46,67	1	14,63	54,55	1	47,67	1
3	85,00	22,67	2	15,00	27,27	2	23,26	2
4	91,67	14,67	4	8,33	9,09	3	13,95	4
5	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	-	100,0	-	-	100,0	-	100,0	-

Notes: * distribution of the array of victims according to the outcome of the traumatic process in groups according to the volume of damage;

** distribution of the array of victims in the effective group.

As a result of the analysis of the data in Table 1, the regularity of the coincidence of the ranking places in the result groups and in the general array of the study was determined, but the specific weight indicators differ. In the array of survivors in all groups, according to the number of damaged AFA, the specific gravity indicators are close in value and within the limits of statistical error. In the array of victims, such indicators are somewhat different. Damage to five AFA was not observed to a statistically significant extent.

In the array of injured children who survived, the largest specific weight is given by victims with damage to two AFA (46.67 %), and this indicator is close to the indicator of specific weight in the general array, the difference is 1 %, which is within the limits of statistical error. Victims with damage to two AFA (22.67 %) are in second place, with damage to one AFA (16.00 %) in third place, and four AFA (14.67 %) in the last place. The maximum-to-minimum ratio of the survivor array is 3.18, indicating a high dispersion of the distribution.

In the array of injured children with a negative course of the traumatic process, in the first place with a specific weight of 54.55 % there are also victims with damage to two AFA, which is by 6.88 % in the absolute value of the intensive indicator, or by 14.43 % from the indicator of the basic level more than the index of the total array. In the second place are the victims with the volume of damage to three AFA (27.27 %), which is 4.01 % in the absolute value of the intensive indicator, or 17.24 % more than the indicator of the basic level. The third place is occupied by victims with damage to one and four AFAs with a specific

weight of 9.09 %. The coefficient of the ratio of the maximum to the minimum in the mass of the dead is 6.0, which indicates a very high dispersion of the distribution.

In victims with damage to one AFA, the mortality is 7.69 % and is the lowest, that is, by 5.10 % in the absolute value of the intensive indicator, or by 39.87 % of the base level less than the mortality in the general array of the study. In the group of victims with two damaged AFAs, the mortality rate is 14.63 %, which is 1.84 % in the absolute value of the intensive indicator, or 14.39 % more than the base level indicator. Mortality is highest in victims with damage to three AFAs (15.00 %), which is 2.21 % in absolute value of the intensive indicator, or 17.28 % more than the indicator of the basic level. In victims with damage to four AFA, the mortality is 8.33 %, which is 4.46 % in the absolute value of the intensive indicator, or 34.87 % of the base level more than the indicator of the general array.

The performed polychoric analysis of the data in Table 1 made it possible to establish that there is a positive ($\varphi = 0.0085$), weak ($C=0.070$), but unlikely ($\chi^2 = 2.20$) relationship, occurring with a degree of freedom greater than 1, which indicates the influence of many other risk factors. Such risk factors include the severity of damage and the specific damaged AFA.

Also, an important clinical and nosological sign that characterizes a road traffic injury and has an impact on the outcome of the traumatic process is a proven damaged AFA. The results of the distribution of the array of affected children according to the sign of damaged AFA in the general array of the study are shown in Figure 2.

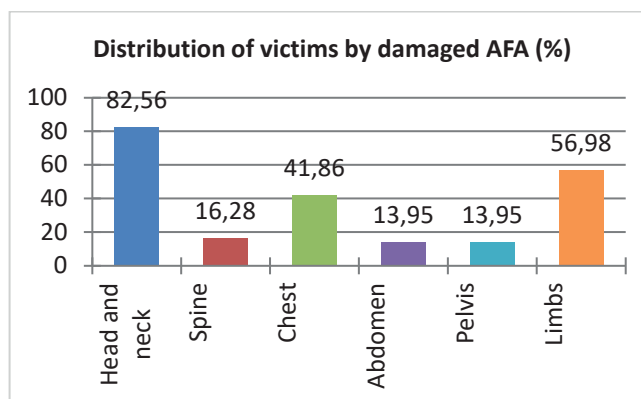


Fig. 2. Distribution of victims by damaged AFA (%)

As can be seen from the diagram (Fig. 2), in the total number of injured children, the most common injury is the head (82.56 %), and the least common is the injury to the abdomen and pelvis with a specific gravity of 13.95 %. Limb damage (56.98 %) and chest damage (41.86 %) are also quite common in children. The coefficient of the ratio of the maximum to the minimum indicators is 5.92, which indicates a very high dissipation of the distribution.

In order to verify the influence of the damaged AFA on the outcome of the traumatic process in children injured as a result of a road accident, the array was divided into effective groups. The data of the analysis are given in Table 2.

When analyzing the data in Table 2, the coincidence of the ranks in the survivors' array with the general array can be traced, but the indicators of specific weight are slightly different. Head and neck injuries are most often observed in

children who survived traffic accidents (80.00 %), the least often observed injuries are abdomen and pelvis – 12.00 % each. Spine injuries as a component of polysystemic trauma in children occur in 17.33 %, chest injuries in 38.67 %, limb injuries in 62.67 %. The combination ratio for child survivors is 2.23, which means that, on average, each affected child suffers damage to at least two AFAs.

In the array of victims with a negative result of the course of the traumatic process, 100.0 % of the victims have head and neck injuries. There is no coincidence of ranks in the array of the dead. Damage to the chest is in the second place by specific gravity – 63.64 %. Damage to the spine in victims of this result group is the least common (9.09 %). Abdominal and pelvic injuries occur in 27.27 %, which is 2.3 times more than in survivors. Limb injuries occur only in 18.18 %, which is 3.5 times less frequent than in survivors. The combination factor in deceased children is 2.46.

Table 2

Analysis of the distribution of the array of affected children according to the damaged AFA in the resulting groups

Damaged AFA	The survived			Those, who died			General array	
	% *	%**	rank	% *	%**	rank	%	rank
Head and neck	83,10	80,00	1	16,90	100,0	1	82,56	1
Spine	92,86	17,33	4	7,14	9,09	5	16,28	4
Chest	80,56	38,67	3	19,44	63,64	2	41,86	3
Abdomen	75,00	12,00	5	25,00	27,27	3	13,95	5
Pelvis	75,00	12,00	5	25,00	27,27	3	13,95	5
Limbs	95,92	62,67	2	4,08	18,18	4	56,98	2
The combination factor	-	2,23	-	-	2,46	-	2,,26	-

Notes: *distribution of the array of victims according to the outcome of the traumatic process in groups of damaged AFA; ** distribution of the array of victims in the effective group.

On the other hand, the highest mortality rate in victims of specifically damaged AFA is in victims with abdominal and pelvic trauma (25.0 % each), which is almost twice as high as the mortality rate in the general population. In second place is the mortality rate of injured children with a chest injury – 19.44 %. The mortality rate for victims with a head injury was 16.90 %, which is also higher than the mortality rate in the general population. The lowest mortality rate was recorded for children with limb injuries (4.08 %), which is three times lower than the mortality rate in the general population. The mortality rate is also lower than the general rate for victims with a spinal cord injury – 7.14 %.

Polychoric analysis of the data in Table 2 allowed us to establish that there is a positive ($\varphi^2 = 0.0413$), moderate ($C = 0.0200$) and probable ($\chi^2 = 10$) relationship between the damaged AFA and the outcome of the traumatic process in children with DTT .69), and the above provisions are within the limits of the probability field.

In the analysis of clinical cases it was found that the very high mortality rate in children with abdominal and pelvic injuries is due to untimely compensated and uncontrolled bleeding.

References:

1. UNISF. Child and adolescent injuries. Road traffic injuries and drowning are leading causes of death worldwide [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 21]. Available from: <https://www.unicef.org/health/injuries>
2. Guryev S, Kushnir V, Grebeniuk V, Volianskyi P. Evaluation of the clinical and epidemiological characteristics of road traffic injuries in children as a medical and sanitary consequence of a man-made emergency. Neonatol. hir. perinat. med. [Internet]. 2023Dec.28 [cited 2024 jan.6];13(4(50)):78-83. Available from: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/293444>
3. Sloomans F, Bijleveld F. European Commission. Facts and Figures Children. European Road Safety Observatory. Brussels, European Commission, Directorate General for Transport [Internet]. 2022 Jun [cited 2023 Nov 21]. Available from: https://road-safety.transport.ec.europa.eu/system/files/2022-08/ff_children_20220706.pdf
4. Cloutier MS, Beaulieu E, Fridman L, et al. State-of-the-art review: preventing child and youth pedestrian motor vehicle collisions: critical issues and future directions. Ing Prev. 2021;27(1):77-84. doi: 10.1136/injuryprev-2020-043829
5. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Діти: дорожно-транспортний травматизм [Інтернет]. 2018 Чер 16 [цитовано 2023 Лис 10]. Доступно: <https://phc.org.ua/news/diti-dorozhno-transportniy-travmatizm>
6. Popa Ş, Ciongradi CI, Sârbu I, Bică O, Popa IP, Bulgaru-Iliescu D. Traffic Accidents in Children and Adolescents: A Complex Orthopedic and Medico-Legal Approach. Children (Basel) [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 11];10(9):1446. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/10/9/1446>. doi: 10.3390/children10091446
7. Ozturk EA. Burden of deaths from road traffic injuries in children aged 0-14 years in Turkey. East Mediterr Health J. 2022;28(4):272-80. doi: 10.26719/emhj.22.013
8. Naqvi G, Johansson G, Yip G, Rehm A, Carrothers A, Stöhr K. Mechanisms, patterns and outcomes of paediatric polytrauma in a UK major trauma centre. Ann R Coll Surg Engl. 2017;99(1):39-45. doi: 10.1308/rcsann.2016.0222
9. Núñez-Samudio V, Mayorga-Marín F, López Castillo H, Landires I. Epidemiological Characteristics of Road Traffic Injuries Involving Children in Three Central American Countries, 2012-2015. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020[cited 2023 Nov 11];18(1):37. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/1/37> doi: 10.3390/ijerph18010037

Conclusions

1. Road traffic injuries in children are severe and multicomponent in 84.88 % of cases. The combination factor in the whole array is 2.26, which determines the volume and severity of damage.

2. There are clinical and anatomical forms of damage that are most characteristic of traffic injuries. For example, children's head (82.56 %), limbs (56.98 %) and chest (41.86 %) are most often injured as a result of traffic accidents.

3. Mortality as a result of road traffic injury in children remains significant and probable and depends on the clinical and anatomical form of damage. The highest mortality is observed in pelvic and abdominal injuries (25.0 % each), the lowest – in limb injuries (4.08 %).

Perspective of further research

In the near future, it is planned to study the severity of road traffic injuries in children on a life-like model, which will allow further development of clinical routes for the injured child and substantiate clinical protocols for the provision of medical care at various stages of care.

Conflict of interest: none.

Sources of funding: self-financing.

10. Padonou C, Bognon G, Alihonou F, Zohoun L, Bavi S, Sagbo G. Factors Associated with Home Accidents in Childhood at Regional Teaching Hospital of Ouémé Plateau. *Open Journal of Pediatrics*. 2022;12:358-63. doi: 10.4236/ojped.2022.122040
11. Верховна Рада України. Кодекс цивільного захисту України. Кодекс України № 5403-VI [Інтернет]. 2013 Тра 14 [редаковано 2023 Жов 5; цитовано 2023 Лис 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5403-17#Text>
12. Mirahmadizadeh A, Hemmati A, Zahmatkesh S, Saffari M, Bagheri P. Incidence of accidents and injuries in children under 6 years old in southern Iran: a population-based study. *J Inj Violence Res* [Internet]. 2020[cited 2023 Nov 11];12(2). Available from: <https://jivresearch.org/jivr/index.php/jivr/article/view/1280/860> doi: 10.5249/jivr.v12i2.1280
13. Mitchell RJ, Cameron CM, McMaugh A, Lystad RP, Badgery-Parker T, Ryder T. The impact of childhood injury and injury severity on school performance and high school completion in Australia: a matched population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 11];21(1):426. Available from <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-021-02891-x.pdf> doi: 10.1186/s12887-021-02891-x
14. Çetintaş İ, Akgün Kostak M, Cumur E. The safety measures against home accidents of mothers of 0-6 age group children and related factors. *J Educ Res Nurs*. 2022;19(4): 429-36. doi: 10.5152/jern.2022.33339
15. Theofilatos A, Antoniou C, Yannis G. Exploring injury severity of children and adolescents involved in traffic crashes in Greece. *J. Traffic Transp. Eng. (Engl. Ed.)*. 2021;8(4):596-604. doi: 10.1016/j.jtte.2020.07.005
16. Lee YY, Fang E, Weng Y, Ganapathy S. Road traffic accidents in children: the 'what', 'how' and 'why'. *Singapore Med J*. 2018;59(4):210-6. doi: 10.11622/smedj.2017114
17. Tetali S, Edwards P, Murthy GV, Roberts I. Road traffic injuries to children during the school commute in Hyderabad, India: cross-sectional survey. *Inj Prev*. 2016;22(3):171-5. doi: 10.1136/injuryprev-2015-041854
18. Al-Balbissi AH. Role of gender in road accidents. *Traffic Inj Prev*. 2003;4(1):64-73. doi: 10.1080/15389580309857
19. Dai W, Liu A, Kamanga AC, Deng J, Lai Z, Wen SW. Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder among Children and Adolescents following Road Traffic Accidents: A Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*. 2018;63(12):798-808. doi: 10.1177/0706743718792194
20. Ghiasvand H, Roshanfekar P, Ali D, Ardakani HM, Stephens AN, Armoon B. Determinants of road traffic injuries in Iranian children; results from a National Representative Demographic- Health Survey 2010. *BMC Pediatr* [Internet]. 2020[cited 2023 Nov 11];20(1):231. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-020-02127-4.pdf> doi: 10.1186/s12887-020-02127-4
21. Guryev SO, Kushnir VA, Grebeniuk VI, Biltsan OV. Clinical and epidemiological characteristics of road traffic injuries in the conditions of regional city. *Clinical and experimental pathology*. 2023;22(1):9-14. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.02. (in Ukrainian)
22. Guryev SO, Kushnir VA. Clinic-anatomical characteristic of the traffic-transport trauma in the megapolis environment. First communication: the damage volume. *Klinichna Khirurgiia*. 2022;89(9-10):29-33. doi: 10.26779/2522-1396.2022.9-10.29. (in Ukrainian)

ОЦІНКА КЛІНІКО-НОЗОЛОГІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНОЇ ТРАВМИ У ДІТЕЙ ЯК МЕДИКО-САНІТАРНИЙ НАСЛІДОК НАДЗВИЧАЙНОЇ СИТУАЦІЇ ТЕХНОГЕННОГО ХАРАКТЕРУ

С. О. Гур'єв¹, В. А. Кушнір^{1,2}, В. І. Гребенюк³

Державний заклад «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України»¹, Інститут державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту² (м. Київ, Україна),

Буковинський державний медичний університет³ (м. Чернівці, Україна)

Резюме

У всьому світі травматизму дітей приділяється значна увага. Дорожньо-транспортна травма посідає основне місце серед причин, які призводять до загибелі дитини [1].

Мета дослідження. Вивчити й оцінити клініко-нозологічну характеристику дорожньо-транспортної травми у дітей як медико-санітарного наслідку надзвичайної ситуації.

Матеріали і методи дослідження. Дана робота є продовженням попереднього дослідження [2] і ґрунтується на вивченні та ретроспективному аналізі 259 випадків постраждалих дітей унаслідок дорожньо-транспортної пригоди (ДТП) в Київській та Чернівецькій областях за 2018-2019 роки. Масив даного дослідження формувався методом беззворотної рандомізації із загального масиву 1671 випадку дорожньо-транспортної травми (ДТТ), які сталися у міській та сільській місцевості зазначених областей. Дана робота виконана в рамках дисертаційної роботи за темою «Дорожньо-транспортна травма (клініко-епідеміологічна, клініко-нозологічна характеристика, клінічні особливості перебігу травматичного процесу, принципи надання медичної допомоги)», затвердженою на Вченій раді ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України (протокол засідання Вченої ради № 6 від 15 грудня 2020 року), з дотриманням умов Гельсінської декларації та схвалено комісією з біоетики ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України (протокол № 10 від 08 грудня 2020 року).

Результати дослідження. У результаті виконаного дослідження встановлено, що в загальному масиві дітей з дорожньо-транспортною травмою найбільшу питому вагу мають діти з обсягом ураження дві анатомо-функціональні ділянки (АФД) – 47,67 %, а найменшу питому вагу – чотири АФД (13,95 %). У 84,88 % дорожньо-транспортна травма у дітей є полісистемною, тобто пошкоджуються дві і більше АФД, у масиві померлих питома вага такої травми становить 90,91 %. Найвища летальність спостерігалася у постраждалих дітей з пошкодженням трьох АФД (15,00 %), при пошкодженні однієї АФД летальність була 7,69 %, при пошкодженні двох АФД – 14,63 %, а при пошкодженні чотирьох АФД – 8,33 %. У загальному масиві постраждалих дітей найчастіше зустрічається пошкодження голови (82,56 %), а найрідше – пошкодження живота й таза із показником питої ваги по 13,95 %. Також досить часто у дітей зустрічаються пошкодження кінцівок (56,98 %) і пошкодження грудної клітки (41,86 %) та хребта – 16,28 %. Коефіцієнт поєднання в загальному масиві становить 2,26, у масиві загиблих – 2,46, а у масиві тих, що вижили, – 2,23. Найвища летальність спостерігається у постраждалих з абдомінальною травмою і травмою таза (по 25,0 %), що майже вдвічі перевищує летальність у загальному масиві (12,79 %). На другому місці перебуває летальність у постраждалих дітей, у яких була наявна торакальна травма – 19,44 %, при травмі голови летальність становила 16,90 %, при травмі хребта – 7,14 %. Найменша летальність зафіксована у постраждалих дітей з пошкодженням кінцівок – 4,08 %.

Висновки. 1. Дорожньо-транспортна травма у дітей у 84,88 % випадків є багатокомпонентною, коефіцієнт поєднання в загальному масиві становить 2,26. 2. Найчастіше у дітей внаслідок дорожньо-транспортної пригоди пошкоджуються голова (82,56 %), кінцівки – (56,98 %) та грудна клітка (41,86 %). 3. Найвища летальність спостерігається у дітей з травмою тазу та абдомінальною травмою (по 25,0 %).

Ключові слова: дорожньо-транспортна травма; клініко-нозологічна характеристика; діти; постраждалі; надзвичайна ситуація.

Contact Information:

Sergiy Guryev – Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Director for Research of the State Institution «Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine).

e-mail: gurevsergej1959@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-945X>

Vitalii Kushnir – Candidate of Medical Science, Docent, Head of the Pre-medical Training Department, Institute of Public Administration and Research on Civil Protection (Kyiv, Ukraine).

E-mail: kv78@i.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4569-7246>

Volodymir Grebeniuk – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Surgery No 2, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: wlad.grebeniuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3243-8299>

Контактна інформація:

Гур'єв Сергій Омелянович – доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукової роботи Державного закладу «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (м. Київ, Україна).

e-mail: gurevsergej1959@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-945X>

Кушнір Віталій Андрійович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, Інститут державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту (м. Київ, Україна).

e-mail: kv78@i.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4569-7246>

Гребенюк Володимир Іванович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 2, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: wlad.grebeniuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3243-8299>

Received for editorial office on 23/12/2023

Signed for printing on 10/02/2024



УДК: 612.398+615.211+613.95

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.17

МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ЗМІН РІВНЯ СИСТЕМИ ТРАНСМЕМБРАННИХ БІЛКІВ CD40-CD40L ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЗНЕБОЛЕННЯ У ДІТЕЙ

Я. В. Семкович¹, Д. В. Дмитрієв²

КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (м Івано-Франківськ, Україна)¹,
Вінницький національний медичний університет імені В. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)²

Резюме

Роль сигнальної системи CD40-CD40L у розвитку неврологічних захворювань неінфекційної етіології визначається аномальною експресією CD40 і може бути шкідливою для функціонування нервової тканини. Біль є однією з найбільш рано сформованих психофізичних функцій. Проблеми, які пов'язані з хірургічними втручаннями та викликають больові відчуття, повинні усуватись якнайшвидше. Застосування методів регіонарної аналгезії сприяє більш швидкому одужанню дітей, зменшує частоту використання опіоїдів, післяопераційної нудоти та блювоти, знижують інтенсивність післяопераційного болю, частоту респіраторних ускладнень.

Мета дослідження – представити математичну модель динаміки рівня CD40-CD40L у дітей, яким було застосовано різні методи аналгезії, впродовж перших 5 діб та прогнозування поведінки функції експериментальних даних впродовж 29 днів після оперативного втручання методом авторегресійної моделі ймовірності.

Матеріал та методи дослідження. Усі пацієнти були розподілені на 3 групи: I групу склали 33 дітей, оперованих на передній черевній стінці під загальним знеболенням із використанням морфіну. II групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB). III групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB), в поєднанні з блокадою квадратного м'яза попереку (QLB-4) із одного уколу. Вміст CD40L в сироватці крові визначали імуноферментним методом.

Для прогнозування поведінки функції експериментальних даних використано метод авторегресійної моделі – метод Берга. Автоматизації обчислень прогнозування за методом Берга проведена за допомогою функції «predict» програми PTC MathCad Prime 7.0. Усі клінічні та лабораторні дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкт дослідження».

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету на тему: «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика» (номер державної реєстрації 0121U111129, терміни виконання 2021-2026 рр.).

Результати дослідження. Результати дослідження показали, що на 5 добу після оперативного втручання рівень показника CD40-CD40L є найвищим у дітей, яким використовувалось традиційне знеболення опіоїдами, при відсутності різниці рівня даного показника між групами дітей з TFPB та TFPB+QLB. Прогнозований рівень показника CD40-CD40L на 29 добу після оперативного втручання є найнижчим у дітей, яким проводили традиційне опіоїдне знеболення у комплексі з TFPB+QLB.

Висновки. Отримані результати підтверджують позитивний вплив комбінованої аналгезії із застосуванням опіоїдного знеболення та регіонарного блоку TFPB+QLB у дітей, яким проведено оперативне втручання на передній черевній стінці, щодо пригнічення імунних механізмів больового синдрому за участю сигнальної системи CD40-CD40L.

Ключові слова: післяопераційний біль; діти; регіонарна аналгезія; CD40-CD40L; математичне прогнозування.

Вступ

Роль ко-стимулюючої системи, що складається з кластера диференціювання 40 білків (CD40) і його ліганду (CD40L) у відповіді імунної системи на патогени, зараз широко визнана. Кілька досліджень показали, що взаємодія CD40/CD40L регулюють окислювальний стрес і це може впливати на різні сигнальні шляхи [1-3]. Нейрозапальні реакції опосередковуються нейронами, астроцитами, мікроглією та ендотеліальними клітинами через складну сигнальну мережу цитокінів, хемокінів та вторинних месенджерів, які змінюють хімічний склад нейронного мікрооточення [4]. Дуже часто неліковане нейрозапалення може сприяти розвитку хронічного захворювання [5]. Рецептор CD40 і ліганд CD40L є трансмембранними білками, які належать до надродини рецепторів фактора некрозу пухлини (TNF) і мають вирішальне значення для ініціації та підтримки запальної відповіді [6]. При моделюванні травми хребта на тваринах спостерігалось збільшення CD40+ мікрог-

лії в спинному розі, що сприяло інфільтрації CD40L+ T-клітин і продовженні цитокін-опосередкованого пошкодження [7-9]. CD40-опосередковане посилення експресії пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) у периферичних гангліях, та продукції хемокінового ліганду 2 (CCL2) у спинному мозку сприяє формуванню нейропатичного болю [10]. Роль сигнальної системи CD40-CD40L у розвитку неврологічних захворювань неінфекційної етіології визначається аномальною експресією CD40 і може бути шкідливою для функціонування нервової тканини [11-13].

Біль є однією з найбільш рано сформованих психофізичних функцій. До тридцятого тижня гестації у плода всі шляхи проведення і сприйняття болю вже сформовані, тому як плід, так і дитина вже здатні сприймати біль, а інтенсивність часто виявляється навіть більшою, ніж у дорослих. Багато хто вважає, що діти раннього віку не відчують біль через незрілість центральної нервової системи; діти пам'ятають себе

з 4-5-річного віку, тому вони не пам'ятають перенесений біль. Враховуючи це, потрібно всі проблеми, які пов'язані з хірургічними втручаннями та викликають больові відчуття, вирішувати якомога швидше [14-17]. Тенденція до прогресивного розвитку нових (передньо-бічні та задньо-бічні блоки тулуба) або удосконалених блоків при регіональній анестезії (РА) є на сьогоднішній день досить перспективною. До переваг регіонарної анестезії відносять: прискорене одужання дітей, зменшення споживання опіоїдів, зменшення частоти післяопераційної нудоти та блювоти, зниження інтенсивності післяопераційного болю, зменшення частоти респіраторних ускладнень, зниження витрат системи охорони здоров'я [18-25].

Мета дослідження – представити математичну модель динаміки рівня CD40-CD40L у дітей, яким було застосовано різні методи аналгезії, впродовж перших 5 діб та прогнозування поведінки функції експериментальних даних впродовж 29 днів після оперативного втручання методом ауторегресійної моделі ймовірності.

Матеріал та методи дослідження. Усі пацієнти були розподілені на 3 групи: I групу склали 33 дітей, оперованих на передній черевній стінці під загальним знеболенням із використанням морфіну. II групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB). III групу склали 27 дітей, оперованих на передній черевній стінці, під загальним знеболенням із застосуванням регіонарного блоку поперечної фасції живота (TFPB), в поєднанні з блокадою квадратного м'яза попереку (QLB-4) із одного уколу.

Вміст CD40L в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human CD40L (Cluster of Differentiation 40 Ligand) ELISA Kit» (Fine Biotech, Wuhan, China) Cat. № EH0086 у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Для прогнозування поведінки функції експериментальних даних використовувався метод ауторегресійної моделі – метод Берга. Автоматизації обчислень прогнозування за методом Берга проведена за допомогою функції «predict» програми PTC MathCad Prime 7.0. Для апроксимації експериментальних даних використовувалась лінійна, нелінійна та поліноміальна регресійні моделі. Вірогідність побудованої математичної моделі окремого показника оцінювалась за допомогою коефіцієнта детермінації R^2 , що показує, яка частка загальної варіації залежної змінної описується обраним набором незалежних змінних. Величина R^2 змінюється від 0 до 1. Чим більше значення коефіцієнта, тим більш точно є побудована математична регресійна модель.

Усі клінічні та лабораторні дослідження проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкт дослідження». Відповідно до чинного законодавства перед початком дослідження кожен його суб'єкт (батьки або повнолітні опікуни пацієнта) підписав детальну форму інформова-

ної згоди на проведення дослідження. Стаття пройшла комісію з питань етики на базі КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», що підтверджується витягом з протоколу комісії №2 від 22.02.2022 року.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету на тему: «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика» (номер державної реєстрації 0121U111129, терміни виконання 2021-2026 рр.).

Результати дослідження. Математична модель динаміки показника CD40-CD40L у дітей, яким використовувалось загально прийняте знеболення опіоїдами під час оперативного втручання на передній черевній стінці має вигляд: $y = a \cdot \sin(x + b) + c$, де $a = 52,149$, $b = 28,29$, $c = 3962$ (величина вірогідності апроксимації $R^2 = 0,62$). На рисунку 1 продемонстровано динаміку показника CD40-CD40L у досліджуваній групі протягом 5 днів спостереження та 29 днів прогнозу.

Так, досліджуваний нами маркер сигнальної системи мав тенденцію до значного зростання в перші п'ять діб після оперативного втручання (з $3,77 \cdot 10^3$ pg/ml до $4,12 \cdot 10^3$ pg/ml). В подальшому, до 10 доби після оперативного втручання, відмічається зниження показника CD40-CD40L до $3,9 \cdot 10^3$ pg/ml з наступною тенденцією до повторного зростання на 13 добу після операції. Математичне прогнозування до 29 доби після операції підтверджує високі показники CD40-CD40L на рівні $3,9 \cdot 10^3$ pg/ml – $4,0 \cdot 10^3$ pg/ml при нормальних значеннях $0,1 \cdot 10^3$ pg/ml.

Для групи дітей, яким використовувалося опіоїдне знеболення у комплексі з регіонарною аналгезією із застосуванням TFPB під час оперативного втручання на передній черевній стінці, математична модель представлена поліномом 5-го степеня: $y = a \cdot x^5 + b \cdot x + c \cdot x^3 + d \cdot x^2 + m \cdot x + n$, де $a = 2,3428$; $b = -78,296$; $c = 940,56$; $d = -4740,9$; $m = 8570,6$; $n = -2349$ (величина вірогідності апроксимації $R^2 = 1,0$). На рисунку 2 представлено динаміку показника CD40-CD40L у досліджуваній групі протягом 5 днів спостереження та 29 днів прогнозу.

У II групі дослідження відмічається зовсім інша динаміка показника CD40-CD40L, порівняно з пацієнтами групи опіоїдного знеболення. Встановлено, що рівень CD40-CD40L прогресивно знижується до рівня нормальних цифр на 5 добу перебування в стаціонарі. Однак, з 13 доби при математичному прогнозуванні відмічається зростання показника із від'ємних цифр ($-1,9 \cdot 10^3$ pg/ml) набуваючи позитивного значення на 29 добу та значно перевищуючи показники нормальних значень ($1,0 \cdot 10^3$ pg/ml).

Динаміка показника CD40-CD40L у дітей, яким використовувалось традиційне знеболення опіоїдами у комплексі з регіонарною анальгезією із використанням TFPB та QLB з одного уколу під час оперативного втручання на передній черевній стінці (рис.3), представлена математичною моделлю: $y = a \cdot \ln x + b$, де $a = -71,038$; $b = 283,413$, де ($R^2 = 0,96$).

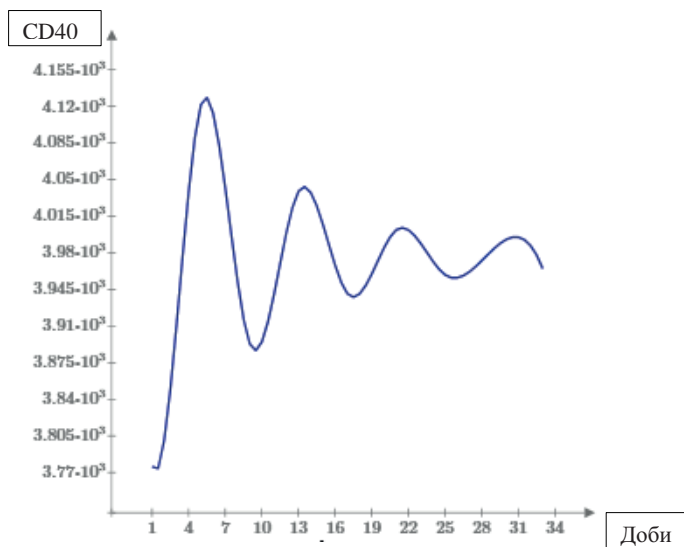


Рис. 1. Результат 5 днів дослідження та 29 днів прогнозу показника CD40L (pg/ml) у I дослідження згідно з математичною моделлю, побудованою в Mathcad Prime 7.0.0.0 у I групі дослідження

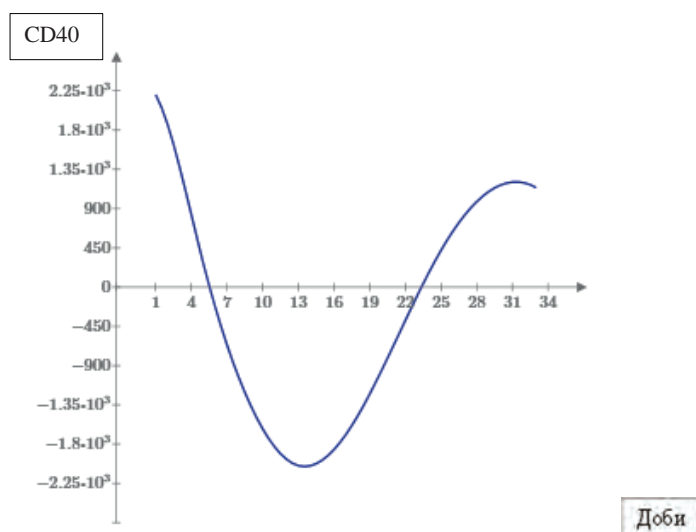


Рис. 2. Результат 5 днів дослідження та 29 днів прогнозу показника CD40L (pg/ml) у II групі дослідження згідно з математичною моделлю, побудованою в Mathcad Prime 7.0.0.0

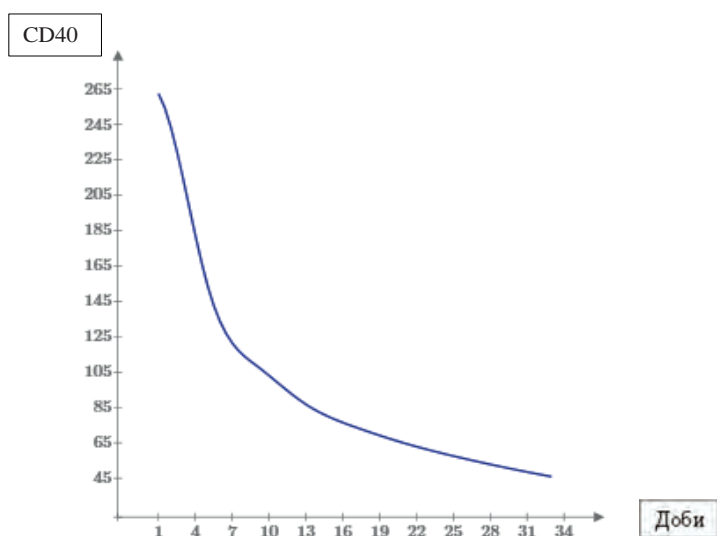


Рис. 3. Результат 5 днів дослідження та 29 днів прогнозу показника CD40L (pg/ml) у III групі дослідження згідно з математичною моделлю, побудованою в Mathcad Prime 7.0.0.0

Аналіз кривої, зображеної на рисунку 3, вказує на те, що рівень показника сигнальної системи CD40-CD40L у дітей, яким використовувалось знеболення опіоїдами в комплексі з регіонарною аналгезією із використанням TFPB+QLB? є найнижчим, порівняно з іншими групами дослідження. До порівняння, рівень CD40-CD40L у дітей III групи у 8,5 та 14,2 рази нижчий порівняно з дітьми II та I груп відповідно. Оцінка показників на 5 добу перебування в стаціонарі вказує на те, що діти, яким використовувалась регіонарна аналгезія комбінованим блоком із одного уколу, мають в 33 рази нижчі значення ніж у дітей I групи. Математичне моделювання зміни показника CD40-CD40L

у досліджуваній групі підтверджує те, що його рівень набуває нормальних значень до 10 доби, залишаючись у цьому діапазоні до 29 доби прогнозування.

Результати останніх досліджень підтверджують зв'язок між сироватковим вмістом CD40L та рівнем болю після операції у дітей із загально прийнятим опіоїдним знеболенням [26]. Проведені кореляційний та персентильний аналізи встановили причетність сигнальної системи до розвитку післяопераційного больового синдрому у дітей. Виявилось, що між рівнем CD40L в сироватці крові та середнім балом інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) виявляються статистично достовірні прямі середньої сили кореляції (табл. 1).

Таблиця 1

Зв'язок вмісту CD40L в сироватці крові та рівнем болю за ВАШ у дітей після операцій на тлі загального опіоїдного знеболення

Показник	CD40L, пг/мл		Коефіцієнт кореляції
	1	2	
	25-75 персентиль 671-3971 пг/мл n=17	75-100 персентиль >3971 пг/мл n=16	
Середній бал за ВАШ	5,19±0,18	7,27±0,12	$r_s = 0,62$
p		$P < 0,01$	$p < 0,001$

Результати персентильного аналізу показали, що при середній сироватковій концентрації CD40L (відповідає персентильному інтервалу $P_{25}-P_{75}$) інтенсивність болю є вірогідно вищою. Високий рівень CD40L в сироватці крові, який відповідає персентильному інтервалу $P_{75}-P_{100}$, супроводжується максимальною інтенсивністю болю – середній бал за ВАШ перевищує на 40 % такий за середнього рівня CD40L.

Отже, щодо вивчення ефективності запропонованого лікування з використанням регіонарних методів знеболення – спрогнозовано подальше середнє значення показника CD40L у дітей груп дослідження згідно з їх математичними моделями відповідно з до-

стовірністю апроксимації $R^2 = 0,62$, $R^2 = 1,0$, $R^2 = 0,96$ (рис. 4).

Використання методів регіонарної анальгезії на пряму залежить від рівня показників CD40L, тоді як за даними літератури, опіоїдний вплив традиційного знеболення провокує гіперпродукцію трансмембранного білку надродини рецепторів фактору некрозу пухлини (TNF). Активний рецептор CD40 через різноманітні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи стимулює продукцію факторів росту, хемокинів та прозапальних цитокінів, які в подальшому можуть провокувати розвиток ноцицептивної активності з формуванням різних варіантів больового синдрому [6, 7, 22].

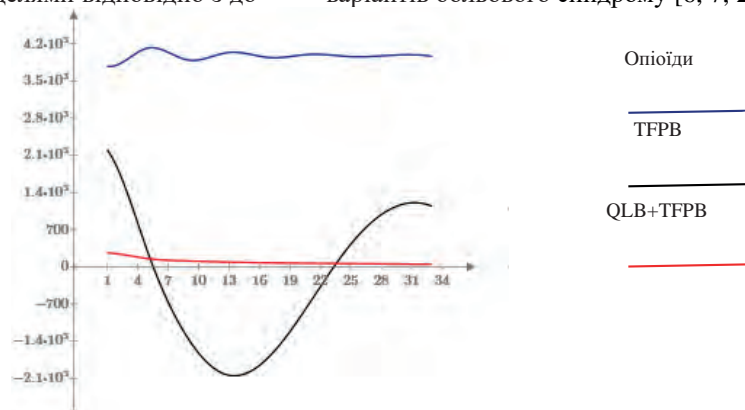


Рис. 4. Результат 5 днів дослідження та 29 днів прогнозу показника CD40L (pg/ml) у групах дослідження згідно з математичними моделями, побудованими в Mathcad Prime 7.0.0.0

Висновки

Сигнальна система, асоційована з CD40L, приймає участь у механізмах формування післяопераційного болю у дітей. Встановлено, що показники сигнальної системи CD40L мають тенденцію до зростання при оперативних втручаннях на передній черевній стінці у дітей.

Математична модель динаміки показника CD40-CD40L у дітей, яким використовувалось загально прийняте знеболення опіоїдами, має вигляд: $y = a \cdot \sin(x + b) + c$, де $a = 52,149$, $b = 28,29$, $c = 3962$ (величина вірогідності апроксимації $R^2 = 0,62$).

Для групи дітей, яким застосовували опіоїдне знеболення та регіонарну аналгезію за методом TFPB,

дана математична модель представлена поліномом 5-го степеня: $y = a \cdot x^5 + b \cdot x^4 + c \cdot x^3 + d \cdot x^2 + m \cdot x + n$, де $a = 2,3428$; $b = -78,296$; $c = 940,56$; $d = -4740,9$; $m = 8570,6$; $n = -2349$ (величина вірогідності апроксимації $R^2 = 1,0$).

Динаміка показника CD40-CD40L у дітей, яким використовували знеболення опіоїдами та комплексну регіонарну анестезію TFPB+QLB, представлена математична модель: $y = a \cdot \ln x + b$, де $a = -71,038$; $b = 283,413$ (величина вірогідності апроксимації $R^2 = 0,96$).

На 5 добу після оперативного втручання рівень показника CD40-CD40L є найвищим у дітей, яким використовувалось традиційне знеболення опіоїдами, при відсутності різниці рівня даного показника між групами дітей з TFPB та TFPB+QLB.

Прогнозований рівень показника CD40-CD40L на 29 добу після оперативного втручання є найнижчим у дітей, яким проводили традиційне опіоїдне знеболення у комплексі з TFPB+QLB.

Отримані результати підтверджують позитивний вплив комбінованої аналгезії із застосуванням опіоїдного знеболення та регіонарного блоку TFPB+QLB у дітей, яким проведено оперативне втручання на передній черевній стінці, щодо пригнічення імунних механізмів больового синдрому за участю сигнальної системи CD40-CD40L.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література:

1. Urbich C, Dernbach E, Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation*. 2002;106(8):981-6. doi: 10.1161/01.cir.0000027107.54614.1a
2. Stokes KY, Calahan L, Hamric CM, Russell JM, Granger DN. CD40/CD40L contributes to hypercholesterolemia-induced microvascular inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(3): H689-97. doi: 10.1152/ajpheart.00962.2008
3. Bishop GA, Moore CR, Xie P, Stunz LL, Kraus ZJ. TRAF proteins in CD40 signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2007;597:131-51. doi: 10.1007/978-0-387-70630-6_11
4. Gilhus NE, Deuschl G. Neuroinflammation- a common thread in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:429-30. doi: 10.1038/s41582-019-0227-8
5. Serhan CN, Gupta SK, Perretti M, Godson C, Brennan E, et al. The Atlas of Inflammation Resolution (AIR). *Mol Aspects Med*. 2020;74:100894. doi: 10.1016/j.mam.2020.100894
6. Elgueta R, Benson MJ, De Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev*. 2009;229:152-72. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x
7. Cao L, Palmer CD, Malon JT, De Leo JA. Critical role of microglial CD40 in the maintenance of mechanical hypersensitivity in a murine model of neuropathic pain. *Eur J Immunol*. 2009;39:3562-9. doi: 10.1002/eji.200939657
8. Malon JT, Maddula S, Bell H, Cao L. Involvement of calcitonin gene-related peptide and CCL2 production in CD40-mediated behavioral hypersensitivity in a model of neuropathic pain. *Neuron Glia Biol*. 2011;7:117-28. doi: 10.1017/S1740925X12000026
9. Brown DL, Bishop DK, Wood SY, Cederna PS. Short-term anti-CD40 ligand costimulatory blockade induces tolerance to peripheral nerve allografts, resulting in improved skeletal muscle function. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:2250-8 doi: 10.1097/01.prs.0000219341.73134.82
10. Malon JT, Cao L. Calcitonin gene-related peptide contributes to peripheral nerve injury-induced mechanical hypersensitivity through CCL5 and p38 pathways. *J Neuroimmunol*. 2016;297:68-75. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.003
11. Ots HD, Tracz JA, Vinokuroff KE, Musto AE. CD40-CD40L in neurological disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4115. doi: 10.3390/ijms23084115
12. Tang T, Cheng X, Truong B, Sun L, Yang X, Wang H. Molecular basis and therapeutic implications of CD40/CD40L immune checkpoint. *Pharmacol. Ther*. 2021;219:107709. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107709
13. Bosmans LA, Bosch L, Kusters PJH, Lutgens E, Seijkens TTP. The CD40-CD40L dyad as immunotherapeutic target in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021;14(1):13-22. doi: 10.1007/s12265-020-09994-3
14. Semkovych Y, Dmytriiev D, Dobrovanov O, Vidiscak M, Supinova M. Acute and chronic pain in children. A modern view of the issue. *Lec Obz*. 2022;9:338-42. Available from: https://www.researchgate.net/publication/363616017_Acute_and_chronic_pain_in_children_A_modern_view_of_the_issue
15. Borsook D, Youssef AM, Simons L, Elman I, Eccleston C. When pain gets stuck: the evolution of pain chronification and treatment resistance. *Pain*. 2018;159(12):2421-36. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001401
16. Reust C, Williams A. Acute abdominal pain in children. *Am Fam Physician*. 2016;93(10):830-6. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0515/p830.html>
17. Dmytriiev D. Assessment and treatment of postoperative pain in children. *Anaesthesia, pain & intensive care*. 2018;22(3):392-400. Available from: <https://www.apicareonline.com/index.php/APIIC/article/view/63/769>
18. Marella F. General principles of regional anesthesia in children. *BJA*. 2019;9:342-348. doi: 10.1016/j.bjae.2019.06.003
19. Blanco R, Ansari T, Riad W, Shetty N. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41:757-62. doi: 10.1097/AAP.0000000000000495
20. Ishio J, Komasa N, Kido H, Minami T. Evaluation of ultrasound-guided posterior quadratus lumborum block for postoperative analgesia after laparoscopic gynecologic surgery. *J Clin Anesth*. 2017;41:1-4. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.05.015
21. Kadam VR. Ultrasound-guided quadratus lumborum block as a postoperative analgesic technique for laparotomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29:550-52. doi: 10.4103/0970-9185.119148
22. Semkovych Y. Impact of the CD40-CD40L system on pain intensity in children after anterior abdominal wall surgery using various anesthesia techniques. *Emergency Medicine*. 2023;19(6):414-18. doi: 10.22141/2224-0586.19.6.2023.1621
23. Ahiskalioglu A, Aydina ME, Doymusa O, Yayikb AM, Celikb EC. Ultrasound guided transversalis fascia plane block for lower abdominal surgery: First pediatric report. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2019;55:130-31. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.12.046
24. El-Boghdady K, Elsharkawy H, Short A, Chin K. Quadratus lumborum block nomenclature and anatomical considerations. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41:548-9. doi: 10.1097/AAP.0000000000000411

25. Martin J. Regional anaesthesia in neonates, infants and children: An educational review. *Eur J Anaesth.* 2015;32:289-97. doi: 10.1097/EJA.000000000000239
26. Semkovich Y. Clinical and laboratory changes in postoperative pain markers in children. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2023;4(50):92-8. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.13

MATHEMATICAL PREDICTION OF CHANGES IN THE LEVELS OF CD40-CD40L TRANSMEMBRANE PROTEIN SYSTEM ACROSS DIFFERENT ANALGESIA TECHNIQUES IN CHILDREN

Y. Semkovich, D. Dmytriiev

Communal Non-Profit Enterprise «Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council»¹
(Ivano-Frankivsk, Ukraine),
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University²
(Vinnytsia, Ukraine)

Summary.

The impact of the CD40-CD40L on the development of non-communicable neurological conditions is determined by abnormal CD40 expression and may be detrimental to nervous tissue function. Pain is one of the earliest psychophysical functions to develop. Postoperative complications causing pain should be addressed immediately. Regional analgesia techniques can speed up children's recovery and reduce the need for opioids. They can also lower the incidence of postoperative nausea and vomiting, respiratory complications, and postsurgical pain intensity.

The aim of this study was to present a mathematical model that predicts changes in CD40-CD40L levels in children who underwent surgery under various analgesic modalities within the first five days postoperatively. The autoregressive probability model was used to predict the behavior of the experimental data function within 29 days after surgery.

Material and Methods. The children were divided into three groups. Group I consisted of 33 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia with morphine. Group II comprised 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia with the transversalis fascia plane block (TFPB). Group III included 27 children who underwent anterior abdominal wall surgery under general anesthesia with the TFPB, combined with the quadratus lumborum block 4 (QLB-4) via a single injection. The serum CD40L levels were evaluated using the immunoenzymatic assay method.

The autoregressive model method based on the Burg algorithm was used to predict the behavior of the experimental data function. To automate the calculation of predictions based on the Burg method, the 'predict' function in PTC MathCad Prime 7.0 software was used. 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'.

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.

Results. On the fifth day after surgery, the serum CD40-CD40L levels were highest in children who received conventional opioid analgesia. There was no significant difference observed between children in the TFPB and TFPB+QLB groups. On the 29th day after surgery, the predicted CD40-CD40L levels were lowest in children who received conventional opioid analgesia combined with the TFPB+QLB.

Conclusions. The findings obtained confirmed the positive effect of combined analgesia using opioids and regional nerve block TFPB+QLB in children who received anterior abdominal surgery on suppressing immune mechanisms of pain syndrome involving the CD40-CD40L signaling system.

Key words: Postsurgical Pain; Children; Regional Analgesia; CD40-CD40L; Mathematical Prediction.

Контактна інформація:

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

e-mail: semkovich.doc@gmail.com

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

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/AAY-7049-2020>

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

Дмитрієв Дмитро – доктор медичних наук, професор, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Вінницького національного медичного університету (м. Вінниця, Україна).

e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/M-6885-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201489025>

Contact Information:

Yaroslav Semkovich – Medical Director of Communal Non-Profit Enterprise «Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council», Candidate of Medical Science, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

e-mail: semkovich.doc@gmail.com

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

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/AAY-7049-2020>

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

Dmytro Dmytriiev – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine).

e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/M-6885-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201489025>



Надійшло до редакції 20.12.2023 р.
Підписано до друку 12.02.2024 р.

УДК: 340.66:616.831-001.31-005.1/4-005.8
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.18

COMPARATIVE ANALYSIS
OF THE EFFECTIVENESS OF USING
HISTOLOGICAL AND PHYSICAL-OPTICAL
METHODS OF INVESTIGATING OF THE TIME
OF HEMORRHAGE FORMATION
IN THE SUBSTANCE OF THE HUMAN BRAIN

M. S. Garazdiuk

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Important attention in forensic medical practice is given to the solution of issues that arise during the examination in the case of traumatic brain injury (TBI), as this type of injury leads to high mortality and disability. Conducting an autopsy of the body of the deceased, whose death occurred from a TBI, there are cases when the injury occurs as a result of a fall of a person who previously developed a cerebral infarction, and sometimes vice versa. In this case, it is important to accurately verify the primary cause of death, therefore, timely and objective determination of the time of formation of a hemorrhage in the human brain is necessary.

The purpose and tasks of the research. *To evaluate the possibility of detecting time of formation of a hemorrhage of traumatic and non-traumatic genesis by the generally accepted histological method and polarization phase microscopy, and to compare their effectiveness.*

Research materials and methods. *For the study, human brain samples were selected from 140 deceased individuals whose deaths occurred between 1 and 3 days after the onset of bleeding, according to medical records. As a control group, human brain samples were selected from 40 individuals who died of coronary heart disease. Light microscopy was performed by preliminary staining of histologic specimens according to the Perls method. Phase polarization tomography of the samples was performed using a Stokes polarimeter.*

Research results. *Stained human brain preparations of the experimental and control groups were examined and analyzed and it was found that hemosiderin was not present in all experimental samples (only in 31 out of 40 samples were present). It was not possible to establish the corresponding time dependences of the age of the formation of hemorrhages, regardless of the genesis, since the random appearance of the pigment in the experimental samples is noted at different time intervals. Analytical processing of the results of the statistical processing of the topographic structure of tomograms of the anisotropy of linear dichroism of the fibrillar networks of samples of the deceased from the experimental and control groups revealed a wider time range of sensitivity of this method to destructive changes in nervous tissue, in comparison with the polarimetric methods used in previous studies. As a result, there is an accelerated temporal decrease in the absolute values and the range of dispersion of the anisotropy of linear dichroism value with increasing time since the formation of hemorrhage.*

Conclusions. *Polarization-phase microscopy has shown a significant advantage in its use in comparison with the gold standard – the Perls' staining method for determining the time of hemorrhage formation in the human brain.*

Key words: *Craniocerebral Injury; Forensic Medicine; Polarization-Phase Microscopy; Time of Formation of Hemorrhage.*

Introduction

In forensic medical practice, great importance is attached to the solution of issues arising during the examination in the case of traumatic brain injury (TBI), as this type of injury leads to high mortality and disability [1]. According to scientists, the number of TBI in the world is approximately sixty-nine million annually [2]. Since investigators ask forensic experts about the age of the injury and the cause of death, it is necessary to answer these questions as accurately as possible, since the definition of the circle of suspects in the commission of the crime, if such a crime occurred, depends on this. When conducting an autopsy of the body of the deceased, whose death occurred as a result of TBI, there are cases when the injury occurs as a result of a fall of a person who previously developed a cerebral infarction, and sometimes vice versa [3]. In such a case, it is important to accurately verify the primary cause of death, therefore, timely and objective determination of the age of formation of a hemorrhage in the human brain substance is necessary.

For a long time, forensic histological examination remained the gold standard of forensic medical studies of the time of hemorrhage formation [4]. It was taken into account that in the case of primary damage, cell

death occurs by necrosis/apoptosis, and later, with the development of secondary damage, the main mechanisms are inflammation and ischemia. In head injury, the blood-brain barrier undergoes both functional damage and more subtle structural changes. Scientific data have shown changes in the endothelial system that promote the extravasation of immunocompetent cells [5]. Some authors have analyzed the benefits of using markers of secondary damage in human brain substance [6-8]. Forkhead Box class O (FOXO) 3a is a transcription factor involved in various molecular processes such as regulation of cell apoptosis, neuroinflammation, and oxidative stress response. This is the first study to evaluate the postmortem immunohistochemical positive dynamics of FOXO3a expression in human TBI deaths. In addition, it was found that the longer the survival time of an individual after TBI, the more pronounced the positive reaction with FOXO3a. However, these methods do not provide an accurate hourly estimate of time of formation of a hemorrhage.

Computed tomography is successfully used for the diagnosis of TBI, but practically does not provide data on establishing the time of formation of hemorrhages [9-10]. Good temporal dynamics of degenerative changes in nerve tissue after the onset of death are demonstrated by physico-

optical research methods, which indicates the possibility of their use for the diagnosis of time of formation of a hemorrhage in human brain substance [11].

The purpose and tasks of the research. To assess the possibility of establishing of the time of formation of a hemorrhage of traumatic and non-traumatic genesis by the generally accepted histological method and polarization-phase microscopy, as well as to compare their effectiveness.

Research materials and methods

For the study, histological preparations stained by the Perls method and native sections of human brain substance on glass from 140 deceased persons with a known time of hemorrhage formation from 1 to 3 days, according to the medical documents, were used in the case of death from: hemorrhages of non-traumatic origin – 50 histological samples each (group 2), from cerebral infarction of ischemic origin – 40 histological samples each (group 3), death from hemorrhages of traumatic genesis – 50 histological samples each (group 4). For control, human brain substance samples were taken from 40 deceased in case of death from coronary heart disease – 40 samples each (group 1). As a research method, light microscopy of histological preparations of human brain substance at a magnification of 400 times, stained according to the Perls method (reaction to Berlin azure) was used. For a detailed description of the method, see source [12]. Statistical

evaluation of the obtained data was carried out by using the non-parametric Kruskal-Wallis test.

Polarization-phase tomography of the studied samples was studied as follows [13-15]:

1) Mueller-matrix mapping of test samples and obtaining a series of Mueller-matrix images of their polycrystalline structure;

2) calculation of coordinate distributions of the elements of the differential matrix of the 1st order;

3) algorithmic reconstruction of distributions of linear birefringence of the polycrystalline structure of histological brain sections;

4) within the map of each parameter of optical anisotropy, criteria for objective differentiation of human brain substance samples of the deceased from all groups were identified;

5) Statistical evaluation was carried out by calculating statistical moments of the 1st-4th orders, namely: SM1 – average; SM2 – dispersion; SM3 – asymmetry; SM4 – kurtosis.

Research results

After the formation of a hemorrhage in human brain substance, a massive decay of red blood cells occurs in it, which leads to the accumulation of iron-containing decay products [16]. As a result of such processes, iron in the form of a blue hemosiderin pigment appears in areas where it should not normally be.

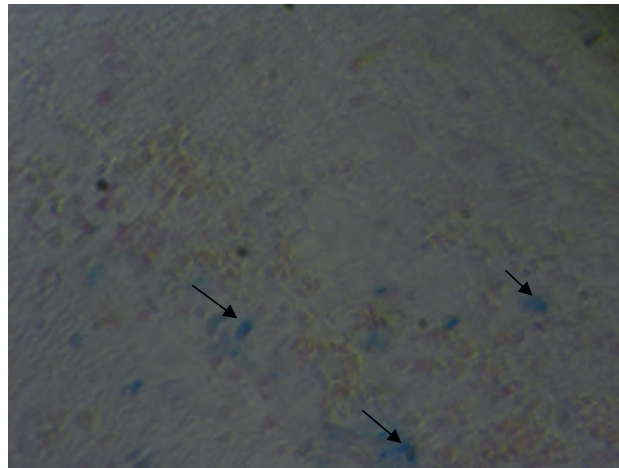


Fig. 1. Hemorrhages of traumatic genesis (10 days), microscope magnification 400x, Perls staining; arrows indicate accumulations of hemosiderin in the foci of hemorrhages.

Human brain substance stained preparations of experimental and control groups were examined and analyzed and we found that hemosiderin was not present in all experimental samples (only 31 out of 40 samples were present). It was not possible to establish the corresponding time dependences of the age of the formation of hemorrhages, regardless of the genesis, since the random appearance of the pigment in the experimental samples is noted at different time intervals. For example, in the case of death due to hemorrhages of traumatic genesis after 5 and 14 hours, the appearance of hemosiderin is noted, but in similar samples with time of formation of a hemorrhage 8 and 16 hours, it is not present at all.

Differential diagnosis of the time of formation of a hemorrhage of traumatic genesis, cerebral infarction

of ischemic and hemorrhagic genesis by the method of reproduction of distributions of anisotropy of linear dichroism (ALD)[17].

In fig. 2,3 show maps (fragments (1, 3) and distribution histograms (fragments (2, 4) of linear dichroism values of samples of histological sections of human brain substance of deceased 2nd and 4th groups with different time of formation of a hemorrhage (6 hours and 24 hours).

Tables 1 and 2 show the results of a statistical analysis of the temporal change of necrotic changes in the structure of the ALD human brain substance maps of the deceased within representative samples of the studied sections of group 2 (table 1) and group 4 (table 2) with different time of formation of a hemorrhage.

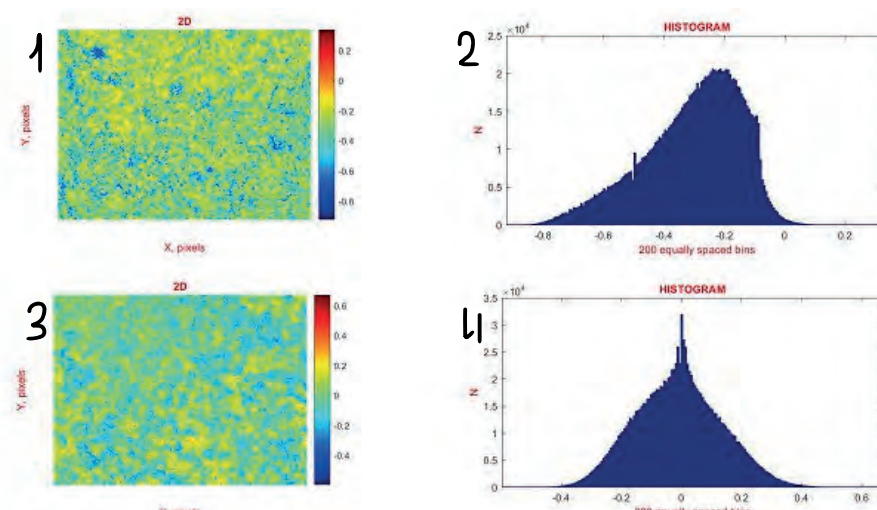


Fig. 2. Maps ((1),(3)) and histograms ((2),(4)) of the distribution of ALD value of histological brain sections of the deceased from group 2 for time of formation of a hemorrhage 6 h (1,2) and 24 h (3,4)

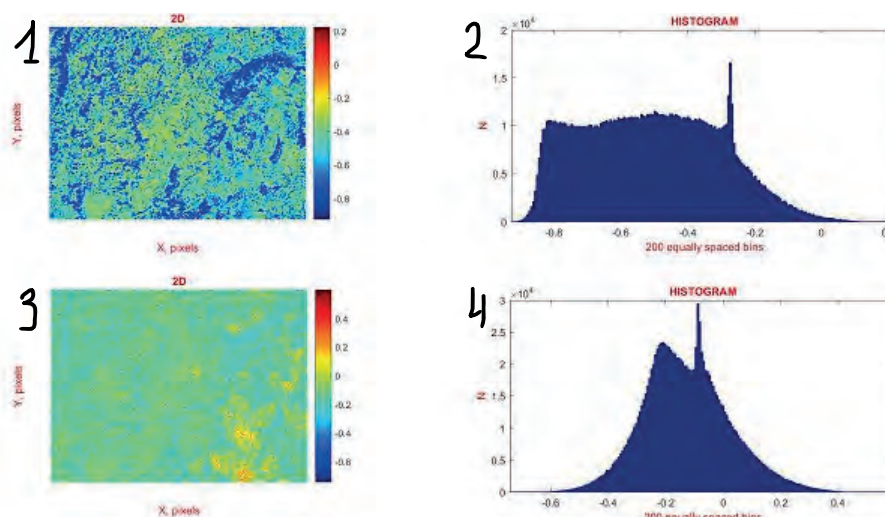


Fig. 3. Maps ((1),(3)) and histograms ((2),(4)) of the distribution of ALD value of histological brain sections of the deceased from group 4 for time of formation of a hemorrhage 6 h (1,2) and 24 h (3,4)

Table 1

Temporal dynamics of changes in statistical moments of the 1st – 4th orders, which characterize the distributions of the ALD value of histological sections of the brain of the deceased from group 2

T , год	6	12	18	24	44
SM_1	$0,24 \pm 0,008$	$0,22 \pm 0,007$	$0,205 \pm 0,006$	$0,19 \pm 0,005$	$0,15 \pm 0,005$
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
SM_2	$0,41 \pm 0,014$	$0,37 \pm 0,013$	$0,35 \pm 0,013$	$0,33 \pm 0,012$	$0,30 \pm 0,011$
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
SM_3	$0,91 \pm 0,034$	$1,39 \pm 0,054$	$1,63 \pm 0,072$	$1,87 \pm 0,088$	$2,48 \pm 0,101$
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
SM_4	$0,78 \pm 0,031$	$1,33 \pm 0,059$	$1,58 \pm 0,065$	$2,79 \pm 0,11$	$2,86 \pm 0,11$
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Table 2

Temporal dynamics of changes in statistical moments of the 1st – 4th orders, which characterize the distributions of the ALD value of histological sections of the brain of the deceased from group 4

T, год	6	12	18	24	44
SM_1	0,21±0,006	0,192±0,005	0,18±0,005	0,17±0,004	0,15±0,004
p		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
SM_2	0,36±0,009	0,33±0,008	0,31±0,007	0,285±0,006	0,253±0,006
p		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
SM_3	0,69±0,021	1,09±0,029	1,31±0,033	1,52±0,055	2,12±0,097
p		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
SM_4	0,83±0,026	1,36±0,034	1,63±0,043	1,89±0,049	2,68±0,099
p		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$

When carried out analytical processing of the results of statistical processing of the topographic structure of the tomograms of ALD fibrillar networks of human brain substance samples (Figs. 2, 3) from the deceased from the experimental and control groups, a greater time range of sensitivity of this method to destructive changes in nervous tissue was revealed in comparison with polarimetric methods which were used in previous studies [18]. As a result, there is an accelerated temporal decrease in the absolute values and the range of dispersion of the ALD value with increasing time since the formation of hemorrhage, according to $SM_{1,2}$.

The following regularities of the scenario of temporal changes in the topographic structure of ALD maps have been established:

- 1) an increase in the value of the range of temporal linear change of SM_{1-4} values, which describe the distributions of the value of linear dichroism of fibrillar networks of human brain substance samples from all groups up to 24 hours, with a subsequent slowdown with an increase in time of formation of a hemorrhage up to 2 days;
- 2) the accuracy of determination of time of formation of a hemorrhage is $30 \text{ h} \pm 5 \text{ min}$ for hemorrhages of traumatic genesis and hemorrhages of non traumatic genesis.

Conclusions

1. Taking into account the fact that it is not always possible to detect pigment in the sample, and the absence of a direct dependence of the appearance of hemosiderin on the age of the hemorrhage, it can be concluded that the histological method of examining human brain samples according to Perls does not provide accurate and objective information about the age formation of hemorrhages.

References:

1. Maas, AIR, Menon, DK, Adelson, PD et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. In: LancetNeurol, 2017; 16(12):987-1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
2. Dewan, M.C., Rattani, A., Gupta, S. et.al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. In: J Neurosurg. 2018;130(4):1080-1097. doi: 10.3171/2017.10.JNS17352.
3. Madaan P, Swamy D, Saini L. Stroke following trivial trauma. Pediatr Neurol. 2019 Jul;96:83. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.013.
4. Dettmeyer RB. The role of histopathology in forensic practice: an overview. Forensic Sci Med Pathol. 2014;10(3):401-12. doi: 10.1007/s12024-014-9536-9.

2. By temporal monitoring of changes in the magnitude of statistical moments of the 1st to 4th orders, which characterize the polarization-reproduced maps of the set of mechanisms of optical anisotropy of the polycrystalline structure of nervous tissue, the age of the formation of hemorrhages of traumatic and non-traumatic genesis was established over a time interval of up to 30 hours with an accuracy of $\pm 5 \text{ min}$.

3. The physico-optical method demonstrated a significant advantage over the classical histological method of Perls' in use in forensic medical practice to establish the age of formation of hemorrhages in the substance of the human brain.

Prospects for further research

The conducted cycle of research on the efficiency of the method of differential Müller-matrix mapping of partially depolarizing histological sections of the brain and tomographic reproduction of the parameters of optical anisotropy of their polycrystalline structure, new in forensic medical practice, revealed a high level of accuracy in differentiating the formation and determining the age of hemorrhages of traumatic origin, ischemic and hemorrhagic brain infarction.

At the same time, the impact of depolarization of laser radiation on the informativeness of this tomographic technique has been little studied. Therefore, the further development and approval of a new method of diffuse tomography for the forensic practice of studying depolarizing laser radiation of brain samples of the dead is urgently needed.

Conflict of interest: none.

Source of funding: self-financing

5. Asken BM, Rabinovici GD. Identifying degenerative effects of repetitive head trauma with neuroimaging: a clinically-oriented review. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 22];9(1):96. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8141132/pdf/40478_2021_Article_1197.pdf doi: 10.1186/s40478-021-01197-4
6. M. dell'Aquila, Maiese A., De Matteis A., Viola RV., Arcangeli M, La Russa R., Fineschi V. Traumatic brain injury: Estimate of the age of the injury based on neuroinflammation, endothelial activation markers and adhesion molecules. *Histol Histopathol*. 2021;36(8):795-806. doi: 10.14670/HH-18-319.
7. Bertozzi G, Maglietta F, Sessa F, Scoto E, Cipolloni L, Di Mizio G, et al. Traumatic Brain Injury: A Forensic Approach: A Literature Review. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(6):538-50. doi: 10.2174/1570159x17666191101123145
8. Maiese A., Spina F., Visi G., Del Duca F., De Matteis A., La Russa R., Di Paolo M., Frati P., Fineschi V. The Expression of FOXO3a as a Forensic Diagnostic Tool in Cases of Traumatic Brain Injury: An Immunohistochemical Study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2584. doi: 10.3390/ijms24032584.
9. Morotti A, Boulouis G, Dowlatshahi D, Li Q, Barras CD, Delcourt C, et al. Standards for Detecting, Interpreting, and Reporting Noncontrast Computed Tomographic Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Ann Neurol*. 2019;86(4):480-92. doi: 10.1002/ana.25563
10. Peng Q, Chen X, Zhang C, Li W, Liu J, Shi T, et al. Deep learning-based computed tomography image segmentation and volume measurement of intracerebral hemorrhage. *Front Neurosci* [Internet]. 2022 cited 2023 Aug 29];16:965680. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9575984/pdf/fnins-16-965680.pdf> doi: 10.3389/fnins.2022.965680
11. Pavliukovych O, Pavliukovych N. Doslidzhennia chasovoi dynamiky zminy stupenia depolaryzatsii lazernoho vyprominiuvannia tkanynoiu holovnoho mozku [Study of the temporal dynamics of changes in the degree of depolarization of laser radiation by brain tissue. Forensic medical examination]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2022;1:87-93. doi: 10.24061/2707-8728.1.2022.13 (in Ukrainian)
12. Harazdiuk M. Dyferentsiini mozhlyvosti metodu farbuвання histolohichnykh preparativ za perlsom dlia vstanovlennia davnosti utvorennia krovovylyvu travmatychnoho ta netravyatychnoho genezu v rechovynu holovnoho mozku [Differential possibilities of the method of staining histological preparations according to Perls to establish the age of formation of a hemorrhage of traumatic and non-traumatic genesis in the substance of the brain.]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2022;1:40-44. doi.org:10.24061/2707-8728.1.2022.6 (in Ukrainian)
13. Peyvasteh M, Dubolazov A, Popov A, Ushenko A, Ushenko Y, Meglinski I. Two-point Stokes vector diagnostic approach for characterization of optically anisotropic biological tissues. *J Phys D: Appl Phys* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 22];53(39):395401. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6463/ab9571/pdf> doi: 10.1088/1361-6463/ab9571
14. Ushenko O, Zhytaryuk V, Dvorjak V, Martsenyak IV, Dubolazov O, Bodnar BG, et al. Multifunctional polarization mapping system of networks of biological crystals in the diagnostics of pathological and necrotic changes of human organs. In: *Proc. of SPIE 11087, Biosensing and Nanomedicine XII, 110870S* [Internet]. 2019 Sep 9. [cited 2022 Jan 22]. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11087/110870S/Multifunctional-polarization-mapping-system-of-networks-of-biological-crystals-in/10.1117/12.2529362.full> doi: 10.1117/12.2529362.
15. Olar OV, Ushenko VO, Sakhnov's'kyi YuO, Ushenko OV, Dubolazov OV, Ushenko OH, et al. Metody i zasoby azymutal'no-invariantnoi miuller-matrychnoi poliaryometrii optychno-anizotropnykh biolohichnykh shariv [Methods and means of asymutal-invariant muller matrix polyarimetry of optical and anisotropic biological layers]. *Biofizychnyi visnyk*. 2019;41:52-62 doi: 10.26565/2075-3810-2019-41-04 (in Ukrainian)
16. Radakovich L B, Olver Ch S. Pigments: Iron and Friends. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2017;47(1):17-29. doi:10.1016/j.cvsm.2016.07.002
17. Harazdiuk MS. Vyznachennia davnosti utvorennia krovovylyviv travmatychnoho ta netravyatychnoho heneziv u rechovynu holovnoho mozku liudyny metodom rekonstruktsii rozpodiliv velychyny fluktuatsii liniinoho dykhroizmu. *Sudovo-medychna ekspertyza* [Determining the age of the formation of traumatic and non-traumatic hemorrhages in the substance of the human brain by the method of reconstruction of distributions of the magnitude of linear dichroism fluctuations]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2021;1:25-35. doi: <https://doi.org/10.24061/2707-8728.1.2021.4> (in Ukrainian)
18. Harazdiuk MS, Bachynskyi VT. Dyferentsiina diahnostyka davnosti utvorennia krovovylyviv travmatychnoho henezu, infarktu mozku ishemicnoho i hemorahichnoho henezu metodom kartohrafuvannia rozpodiliv velychyny kompleksnoho stupenia vzaiemnoi poliaryzatsii. [Differential diagnosis of the age of formation of hemorrhages of traumatic genesis, cerebral infarction of ischemic and hemorrhagic genesis by the method of mapping distributions of the magnitude of the complex degree of mutual polarization.] 2020; T. 24, № 3 (95): 9-15 doi: 10.24061/2413-0737. XXIV.3.95.2020.65 (in Ukrainian)

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ГІСТОЛОГІЧНОГО ТА ФІЗИКО-ОПТИЧНОГО МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДАВНОСТІ УТВОРЕННЯ КРОВОВИЛИВІВ У РЕЧОВИНУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ

М. С. Гараздюк

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Важливе значення у судово-медичній практиці приділяють вирішенню питань, що виникають при проведенні експертизи у випадку черепно мозкової травми (ЧМТ), так як цей вид ушкоджень призводить до високої летальності та інвалідизації. При проведенні розтину тіла померлих, смерть яких настала від ЧМТ, трапляються випадки, коли травма виникає внаслідок падіння особи, у якій попередньо розвинувся інфаркт головного мозку, а іноді навпаки. У такому разі важливо точно верифікувати первинну причину смерті, тому вчасне і об'єктивне встановлення часу утворення крововиливу (ЧУК) у головний мозок людини (ГМЛ) є необхідним.

Мета і завдання дослідження. Оцінити можливість встановлення ЧУК травматичного та не травматичного генезу у ГМЛ загальноприйнятим гістологічним методом та поляризаційно-фазовою мікроскопією, а також порівняти їх ефективність.

Матеріали та методи дослідження. Для дослідження було відібрано зразки ГМЛ від 140 померлих осіб, смерть яких наступила від 1 до 3-х діб з моменту утворення крововиливу, відповідно до даних, узятих із медичних документів. У якості контрольної групи було відібрано зразки ГМЛ від 40 померлих у випадку смерті від ішемічної хвороби серця. Світлова мікроскопія проводилася шляхом попереднього фарбування гістологічних препаратів за методом Перлса. Фазово-поляризаційну томографію зразків проводили за допомогою поляриметра Стокса.

Результати дослідження. Було досліджено та проаналізовано пофарбовані препарати ГМЛ експериментальної та контрольної груп і виявлено, що гемосидерин був присутній не у всіх експериментальних зразках (присутній лишень у 31 зразку із 40). Не вдалося установити відповідні часові залежності давності утворення крововиливів, не залежно від генезу, так як на різних часових проміжках відзначається рандомна поява пігменту у дослідних зразках. Провівши аналітичне опрацювання отриманих результатів статистичної обробки топографічної структури томограм анізотропії лінійного дихроїзму (АЛД) фібрилярних мереж зразків ГМЛ від померлих з експериментальних та контрольної груп, було виявлено більший часовий діапазон чутливості даного методу щодо деструктивних змін у нервовій тканині, у порівнянні із методами, які застосовувалися у попередніх дослідженнях. Як наслідок, відзначається пришвидшене часове зменшення абсолютних значень і діапазону розкиду величини АЛД із зростанням часу з моменту утворення крововиливу.

Висновки. Поляризаційно-фазова мікроскопія продемонструвала значну перевагу у використанні, порівняно із золотим стандартом – методом фарбування за Перлсом, для ідентифікації часу утворення геморагій у головний мозок людини.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; судова медицина; поляризаційно-фазова мікроскопія; давність утворення крововиливу

Contact information:

Martha Garazdiuk – PhD, Associate Professor of Department of Forensic Medicine and Medical Law of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: m.garazdiuk@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7811-3211>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8134-2017>

Контактна інформація:

Гараздюк М. С. – к.мед.н., доцент кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

e-mail: m.garazdiuk@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7811-3211>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8134-2017>



Received for editorial office on 22/12/2023

Signed for printing on 10/02/2024

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

UDC: 615.216.2:575

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.19

PHARMACOGENETICS
OF ANESTHESIOLOGICAL SUPPORT

*O. O. Skavinska*¹, *L. E. Fishchuk*¹,
*Yu. I. Cherniavska*², *V. I. Pokhylko*²,
*O. H. Yevseienkova*³, *Z. I. Rossokha*¹

SI «Reference Center for Molecular Diagnostics of the
Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)¹
Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)²
Shupyk National Healthcare University of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)³

Summary.

Pharmacogenetics studies the relationship between a person's individual genetic characteristics and the human body's response to the action of various drugs, particularly the occurrence of undesirable side effects. Thanks to the development of the latest technologies and methods, this branch of medical genetics and clinical pharmacology is developing very actively. Data are being accumulated, special databases are being created with the aim of creating individual genetic passports in the future, which will allow the selection of personalized treatment schemes.

Anesthesiology is a special area of pharmacogenetic research because, more than any other medical specialty, it is characterized by polypharmacy—the simultaneous or sequential administration of many drugs. The same dose of a drug may be inadequate for some patients and may be life-threatening or cause unwanted side effects for others. Today, information about genetic factors is being used by clinicians to prescribe drugs to tailor drug therapy to a patient's genome. In anesthesiology, the principles of pharmacogenetics have been explained for neuromuscular blocking agents, opioid metabolism, different types of anesthetics, and postoperative nausea and vomiting. On the other hand, a large number of anesthetics have a narrow therapeutic index.

This review summarizes the most recent data from the scientific literature on the pharmacogenetics of different types of anesthetics.

Inhalational anesthetics are halogenated derivatives of methyl ethyl ether, the exact mechanism of action of which is not yet fully understood. One of the rare but very serious side effects of all halogenated anesthetics is malignant hyperthermia, a genetically determined autosomal dominant disorder that manifests as a hypermetabolic response to drug administration. The dosage of intravenous anesthetics should also be carefully determined, taking into account the patient's age, cardiovascular, hepatic, and renal status, concomitant drug therapy, and genetic factors. Ontogeny and genetic variability of drug-metabolizing enzymes are interrelated because genetic variability in drug-metabolizing enzyme expression cannot be assessed until the required protein is sufficiently expressed. Pharmacogenetic variants may contribute to unpredictable drug exposure at the same weight-based drug dose.

There are a number of potentially clinically applicable pharmacogenetic data in newborns, but more research is needed to confirm these findings and understand how to incorporate them into clinical care.

The selection of drugs and dosing regimens based on a patient's pharmacogenomic profile may be an important part of the future of medicine. Personalized treatment based on the specific variants in the genome will ultimately reduce the incidence of side effects and length of hospital stay for patients and save healthcare costs. Although pharmacogenomics and its application in clinical practice are still in their infancy, different variants and their implications for many clinical areas, including anesthesiology, are emerging every day.

Key words: *Pharmacogenetics; Anesthetic Support; Inhalation Anesthetics; Propofol; Opiates; Neuromuscular Blockers; General Anesthesia in Children.*

Introduction

Genes are known to influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug administered. The same dose of a drug may not be sufficient for some patients and may be life-threatening or cause adverse side effects for others. Today, information about genetic factors is used by clinicians to prescribe drugs in order to tailor drug therapy to the patient's genome. In anesthesiology, the principles of pharmacogenetics have been explained for neuromuscular blockers, opioid metabolism, different types of anesthetics, and postoperative nausea and vomiting. This review discusses the pharmacogenomics of inhaled and topical

anesthetics, opioids, and neuromuscular blocking agents currently used worldwide with a focus on the pediatric population.

Inhalation anesthetics

Inhalational anesthetics (IA) are halogenated derivatives of methyl ethyl ether and are classified according to their physicochemical properties (flammability, odor, volatility), minimum alveolar concentration, and solubility. The exact mechanism of their action is still not fully understood and has historically been explained by two main theories. The first theory, now largely abandoned, proposed a non-

specific interaction of the anesthetic with hydrophobic lipid components of the cell, while another theory proposed specific membrane proteins as sites for anesthetic binding [1]. Among these membrane proteins, neuronal ion channels are the most likely molecular targets. They are part of the complex of receptors for neurotransmitters such as nicotinic acetylcholine, GABA, and glutamate N-methyl-D-aspartate [2, 3]. The most commonly used inhalational anesthetics are isoflurane, desflurane, and sevoflurane.

Isoflurane causes concentration-dependent profound respiratory depression and hypotension due to a decrease in systemic vascular resistance. With rapid changes in concentration, it may cause transient tachycardia and hypertension as a result of sympathetic nervous system stimulation [4]. Nearly 99 % of the drug is eliminated unchanged through the lungs [1].

Desflurane has the lowest potency and solubility in blood and other tissues compared to other inhalational anesthetics. As a result, it provides rapid induction and recovery of the patient from anesthesia. In addition, it has the lowest blood solubility among inhaled anesthetics and is recommended for bariatric patients undergoing long-term surgery. It is almost completely metabolized unchanged in the lungs and carries no risk of hepatotoxicity or nephrotoxicity.

Nitrous oxide (N₂O) is the only gas with specific properties among the IAs. Although it does not provide the depth of anesthesia required, it is commonly used in combination with halogenated anesthetics. Nitrous oxide is the least soluble of all general anesthetics and therefore causes rapid onset and rapid recovery from anesthesia. It also has a significant analgesic effect by stimulating the central opioid and adrenergic systems [1]. N₂O stimulates the sympathetic nervous system and, when administered in combination with halogenated drugs, increases blood pressure, heart rate and cardiac output, while the opposite response is observed when administered concurrently with opioids. This can lead to certain risks such as pneumothorax, air embolism, middle ear obstruction [5].

N₂O oxidizes the cobalt in vitamin B₁₂, a cofactor for the enzyme methionine synthase, thereby reducing the remethylation of homocysteine for the synthesis of methionine and folic acid. This can lead to DNA hypomethylation, defective DNA synthesis, cell apoptosis, and signs of megaloblastic anemia and peripheral neuropathy [6]. The importance of MTHFR gene variants for these adverse effects of N₂O seems relevant, but further research is needed.

In general, the choice of medication depends on the duration and type of surgery, the clinical parameters of the patient, the personal preferences of the anesthesiologist, and sometimes the protocols of the health care institution. Removal of any anesthetic from the body occurs through metabolism and excretion. Metabolism includes Phase I catabolic reactions, i. e., hydrolysis, oxidation, and Phase II anabolic reactions, which involve the addition of a glucuronyl or methyl group to the metabolite. Excretion of the end product occurs through the kidneys, hepatobiliary system, or lungs. Excretion of IA occurs primarily through the alveoli [7]. Methoxyflurane is an exception as it is

also metabolized by enzymatic conversion followed by renal excretion. However, the use of this drug is currently minimized.

As mentioned above, the alveoli are the major route of elimination for inhalational anesthetics. Partial elimination by biotransformation (via CYP2E1) also occurs, but plays a minimal role in the elimination of the anesthetic. AIs that are metabolized more intensively (e. g., methoxyflurane) are more susceptible to enzymatic biotransformation [8]. Between 20 % and 50 % of halothane, 2 % of sevoflurane, less than 1 % of isoflurane, and 0.1 % of desflurane are metabolized by enzymes. Halothane is more soluble than sevoflurane, but is eliminated more rapidly due to more intense biotransformation [9].

Sevoflurane is known to affect GABAergic transmission [10]. In a recent experimental study by Mapelli J et al, sevoflurane altered neurotransmission by enhancing GABAergic inhibition while simultaneously inhibiting NMDA receptor activity [11].

Variants of the melanocortin-1 receptor (MC1R) gene have long been associated with an increased need for desflurane anesthesia [10]. Interestingly, the phenotype of all redheads can be traced back to different variants of the MC1R gene. It has been shown that women with red hair require almost 20 % more desflurane than women with dark hair and are also significantly more resistant to the effects of subcutaneously injected lidocaine [7].

One of the rare but very serious side effects of all potent halogenated anesthetics is malignant hyperthermia (MH) [12]. MH is a genetically determined autosomal dominant disorder that manifests as a hypermetabolic response to IA and is also observed with the use of the depolarizing muscle relaxant succinylcholine [6]. This disorder is characterized by hypermetabolism, hypoxia, hypercapnia, and hyperthermia due to impaired calcium homeostasis. Soon after exposure to the triggering drug, there is a rapid release of calcium ions from the sarcoplasmic reticulum, leading to an uncontrolled hypermetabolic state that can eventually cause cardiovascular collapse and even death if timely first aid measures are not taken [13]. For this reason, dantrolene, a skeletal muscle relaxant that inhibits the release of calcium from the sarcoplasmic reticulum, should now be stocked in operating and resuscitation rooms [13]. The frequency of malignant hyperthermia ranges from 1:10,000 to 1:250,000. Two genes whose variants are associated with the risk of MH are the RYR1 gene, which encodes the ryanodine receptor 1, and the CACNA1S gene, which encodes the α -1S subunit of the L-type calcium channel [14]. A thorough systematic review of the literature was conducted on the association between 48 pathogenic variants of the RYR1 gene, two variants of the CACNA1S gene, and MH. Therefore, based on a high level of evidence, the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) issued therapeutic guidelines advising against the use of halogenated anesthetics in patients with an established genetic risk for MH based on RYR1 and CACNA1S gene variants [15]. Although the exact mechanism is unknown, these mutations may make the channels more sensitive to activation by depolarization or IA action [13].

Intravenous anesthetics

If necessary, taking into account the duration and type of surgery, as well as in patients with absolute or relative contraindications to IA, intravenous anesthetics may be used not only for induction but also for maintenance of general anesthesia. The dosage of intravenous anesthetics should be carefully determined, taking into account the patient's age, cardiovascular, hepatic and renal status, concomitant drug therapy, and genetic factors [1].

Propofol is the most commonly used parenteral anesthetic for induction and maintenance of anesthesia. Fospropofol is administered as an aqueous solution, unlike propofol, which is manufactured as a lipid emulsion, and is better tolerated. Propofol has sedative-hypnotic, anticonvulsant, anti-inflammatory, antiemetic, antioxidant, and possibly neuroprotective effects [16]. Adverse effects of propofol are well documented and the most common is post-injection pain, while others include bradycardia, hypotension, loss of airway reflexes, apnea, and hyperlipidemia [16, 17]. It has been repeatedly demonstrated that individual susceptibility to propofol and the risk of adverse effects vary widely and often cannot be estimated from the clinical characteristics and health status of the patient. It is possible that polymorphisms of genes encoding molecular targets or enzymes involved in drug clearance may influence the individual variability of propofol side effects, although clear evidence for the role of genes is still lacking.

Propofol activates GABA receptors, blocks NMDA glutamate receptors and prevents calcium from entering the cell [18]. One recent study analyzed genes possibly related to the pharmacological profile of propofol. It was established that carriers of the minor G allele of the *rs6313* variant of the *5HT2A* gene encoding the serotonin receptor required a lower dose of propofol and a shorter time for induction of anesthesia [19]. Associations between the *GABRA1* and *GABRB2* genes and sensitivity to propofol were also determined. It has been shown that variants of *GABRB2* rs3816596 and *GABRA1* rs4263535 are associated with sensitivity to the sedative effect of propofol, and variants of *GABRA1* rs1157122 and *GABRB2* rs76774144 are associated with a lower degree of decrease in blood pressure after administration of propofol [20]. In addition, the *CT/CC* genotypes of *GABRB1* rs4694846 were associated with heart rate instability, and the *GG* *GABRB2* rs1167768 genotype was associated with greater instability of mean blood pressure values [21].

The contribution of variants in the genes encoding the metabolic enzymes CYP2B6 and uridine-50-diphosphate (UDP) glucuronosyltransferase may also influence variability in response to propofol.

Propofol is mostly conjugated to the glucuronide (70 %), while 30 % of the drug is first hydroxylated by CYP2B6. As the *CYP2B6* gene is one of the most polymorphic *CYP* gene families, several recent clinical studies have investigated its importance for propofol dosing [22, 23]. Dosage modeling based on the *rs2279343* variant of the *CYP2B6* gene suggests a 50 % reduction in the infusion dose of propofol in patients with *AA* and *AG* genotypes during maintenance of general anesthesia.

Without dose adjustment, propofol exposure will increase by 250 % within 1 hour of the start of infusion, indicating the importance of this particular option for dose adjustment to ensure optimal anesthesia and avoid side effects [21].

Despite some positive correlation between specific genotypes and characteristics of propofol-induced anesthesia, the lack of reproducibility of the data limits the implementation of preoperative genetic screening to identify individuals requiring dose adjustment [20].

Etomidate is primarily used to induce anesthesia in patients at risk for arterial hypotension because of its minimal effects on the cardiovascular system [1]. This drug significantly suppresses the enzyme 11- β -hydroxylase and the synthesis of cortisol and aldosterone in the adrenal glands. Because this effect lasts for 6 to 8 hours after a bolus injection, etomidate may be harmful in critically ill patients. As a hydrophobic derivative of imidazole, etomidate is composed of propylene glycol, and injection of this solution causes severe irritation and is accompanied by severe pain. Unlike propofol, etomidate has simpler pharmacological properties: it mainly activates GABA receptors, and biotransformation involves hydrolysis by hepatic esterases to inactive metabolites that are excreted in the urine. The genetic contribution to the efficacy and safety profile of etomidate is still poorly understood. One study showed that *GABRA2* rs279858, *GABRB2* rs2561, *CYP2C9* rs1559 and *UGT1A9* rs11692021 variants were associated with individual differences during etomidate anesthesia, but this needs further study [18].

Another commonly used drug is ketamine. Due to its water solubility and extensive absorption, it can be administered by various routes: intramuscular, oral, rectal, and intranasal, which can be useful in patients with limited intravenous access [1]. It has a potent analgesic effect, inducing hypnosis and amnesia while allowing patients to breathe spontaneously. Ketamine is a non-competitive antagonist of glutamate NMDA receptors, thus preventing the influx of calcium ions into the cell, although it has other pharmacological targets with lower affinity [14]. In addition, ketamine reduces the need for opioid analgesics [15].

Unlike other anesthetics, ketamine increases heart rate, blood pressure, and cardiac output, has a broncholytic effect, and is therefore suitable for patients with hemodynamic instability such as hypovolemia, cardiogenic shock, constrictive heart disease, and severe asthma [1]. However, the use of ketamine can also lead to a unique set of side effects (e.g., behavioral changes, lacrimation, salivation, increased general muscle tone, spontaneous limb movements, as well as hallucinations, delusions, vivid dreams) that limit the use of this anesthetic [22].

Ketamine is actively metabolized in the liver. It is oxidized mainly by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP2B6 to active norketamine, which is excreted by the kidneys in the form of glucuronide [23].

The relevance of different genotypes to the efficacy of ketamine has been investigated in several in vitro and clinical studies [20, 21, 23]. According to one of the clinical studies, the *CYP2B6**6 allele is associated with reduced clearance and, as a result, an increase in the concentration

of ketamine in the blood plasma, which leads to a higher frequency of side effects [24]. However, additional data on the potential clinical significance of *CYP2B6* gene genotypes are needed.

Thiopental is the only thiobarbiturate that is still used, albeit rarely, for anesthesia because of its potent sedative and hypnotic effects, rapid onset, and ultra-short duration of action due to its very high solubility in lipids [24]. Although the anesthetic effect lasts less than 10 minutes after a single bolus injection, the patient requires more than 24 hours to fully recover from anesthesia after a prolonged infusion. This is due to rapid redistribution of thiopental from the central nervous system and slow clearance from peripheral adipose tissue, where it accumulates. It is metabolized in the liver in several steps, including desulfurization and N-dealkylation to active pentobarbital, and is excreted in the urine.

As a positive allosteric modulator of GABA receptors, thiopental increases the time that GABA-associated chloride channels are open, while higher doses may directly activate channel opening. In addition, thiopental modulates the nACh receptor and the Ca²⁺-ATPase involved in calcium ion homeostasis [7]. Despite its long history of use, the potential influence of pharmacogenomics on its pharmacological properties, efficacy and safety is currently unknown.

Opioids

Opioids are the most widely used class of analgesics in anesthesia. They interact to varying degrees with mu, delta, and/or kappa receptors and produce a variety of effects, both desirable and undesirable [25].

Fentanyl and its parenteral analogs, sufentanil, remifentanil, and alfentanil, are synthetic opioids commonly used in anesthesia because of their rapid and potent analgesic effects. These anesthetics vary in potency, with alfentanil having approximately 1/4 to 1/10 the potency of fentanyl, while sufentanil is five to ten times more potent and is the most potent opioid analgesic. The choice of drug depends primarily on the duration of action. Fentanyl and sufentanil have a short time to achieve maximum analgesia, with rapid offset after small bolus doses – 30 and 20 minutes, respectively. Because remifentanil has a duration of action of <10 min and a low accumulation potential, it is suitable for short-term procedures [2]. In addition to the common side effects of opioids, remifentanil slows heart rate, lowers blood pressure, and increases the need for postoperative analgesia.

Fentanyl is metabolized by CYP3A4 and CYP3A5 enzymes. The presence of CYP3A5 (*CYP3A5*3*) and ABCB1 gene variants (1236C>T, 2677G>A/T and 3435C>T) leads to significant changes in plasma fentanyl concentration. Fentanyl levels were shown to be approximately twice as high in *CYP3A5*3* homozygotes compared to *CYP3A5*1* carriers. Response to fentanyl can be modified by opioid receptors and COMT gene variants [26]. Thus, OPRM1 (118A>G) and COMT (Val158Met, G>A) gene variants can lead to increased or decreased response to fentanyl depending on the genetic profile [1]. Despite the availability of data on these variants in

the literature, to date, no statistically significant results have been registered regarding the influence of a genetic determinant on the development of side effects associated with the use of fentanyl [27].

Remifentanil, like morphine and fentanyl, binds to the μ-opioid receptor, showing an analgesic effect. Moderate-quality evidence showed that variability in analgesic effect is influenced by genetic variants in the genes encoding OPRM1, P-glycoprotein (P-gp) and catechol-O-methyltransferase. One of the most studied genetic variants associated with OPRM1 and opioid analgesic action is the rs1799971 (118 A>G) variant of the OPRM1 gene of the same name. Convincing evidence in favor of this functional variant is given in a meta-analysis, where it was determined that the presence of the GG genotype is associated with a reduced analgesic effect and the need for higher doses of opioids. Further studies confirmed that this finding is also relevant for fentanyl, alfentanil and sufentanil [28]. Also, in Chinese women carriers of the OPRM1 rs9397685 variant with the AA genotype, a higher sensitivity to the analgesic effect of remifentanil was recorded [29].

It was shown that the rs5030977 variant of the CACNA2D2 gene was correlated with increased sensitivity to remifentanil, and the rs1045642 variant of the ABCB1 gene was associated with a higher risk of side effects when using this anesthetic [27]. In the literature, one can find conflicting results regarding the influence of variants of the ABCB1 gene, which encodes P-glycoprotein, on the dosage of anesthetics. Thus, the AA genotype with the rs1045642 variant seems to be associated with the efficacy of a lower dose of fentanyl [28]. However, further studies are needed to establish the clinical significance of this polymorphism.

Codeine is metabolized by CYP2D6 to morphine. Therefore, the response to codeine may vary depending on variants of the CYP2D6 gene [30]. It has been shown that there are both slow metabolizers (SM) and ultrametabolizers (UM) of codeine, which leads to an increase or decrease in the amount of its breakdown product in the blood [31]. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines strongly recommend that UM and SM of CYP2D6 avoid codeine due to increased risk of toxicity and lack of analgesic effect, respectively [32]. In addition, the FDA cautions against using codeine in adolescents who are obese or in those with obstructive sleep apnea or severe lung disease due to problems with respiratory depression [1].

Morphine itself is a well-known, potent opioid that binds to the mu receptor OPRM1 and is metabolized by glucuronidation, specifically by the liver isoenzyme UGT2B7 [33]. Several genetic variants have been identified that may affect the ability of morphine to adequately treat pain and may be responsible for adverse effects such as respiratory depression. The P-glycoprotein transporter encoded by the ABCB1 gene transports morphine across the blood-brain barrier, and variants identified for this gene may be associated with the risk of respiratory depression with morphine [34].

Hydrocodone, like codeine, is extensively metabolized by CYP2D6. It is also metabolized by CYP3A4 to

norhydrocodone, which is further conjugated by UGT to water-soluble metabolites that are primarily excreted by the kidneys. CYP2D6 metabolizes hydrocodone to hydromorphone [35]. In one study, UM demonstrated an approximately 10-fold increase in hydromorphone plasma concentrations compared to SM [1].

Another genetic component that can significantly alter a patient's response to pain and the analgesic effect of hydrocodone are variants of the OPRM1 gene [36]. Hydromorphone has been shown to bind strongly to the mu receptor (encoded by the OPRM1 gene) and to exhibit variability in serum concentrations that correlates with OPRM1 gene variants [37]. Thus, a prospective study demonstrated that tapentadol and methadone may be more suitable than hydromorphone for G-allele carriers due to their dual mechanism of action and low sensitivity to the OPRM1 A118G polymorphism [38].

Methadone is commonly used to treat patients addicted to opioids. As with other opioids, studies have generally examined the relationship between variants in widely studied genes and methadone dose. CYP2D6, OPRM1, and ABCB1 gene variants have been associated with plasma methadone concentration or required dose [7].

According to the results of a genome-wide pharmacogenomic study, the therapeutic dose of methadone was significantly associated with the rs73568641 variant in African Americans, and patients with the C-allele of the rs73568641 variant required higher doses of opioid analgesics [39].

CYP2B6 alleles with impaired enzyme function, such as *4 (increased enzyme activity) and *6 (decreased enzyme activity), have a high prevalence [39]. CYP2B6*6 is the most studied variant and is a significant genetic determinant of methadone elimination variability, which has been repeatedly reported in various publications [39, 40]. Patients with CYP2B6*1/*6 and CYP2B6*6/*6 have been reported to have lower oral methadone clearance compared to CYP2B6*1/*1 carriers [39,41]. This is also confirmed by the results of the study by Packiasabapathy S. et al. [41], in which children – carriers of the variant CYP2B6*6/*6 with slow metabolism had half of the methadone clearance compared to normal/rapid metabolizers.

Tramadol is metabolized by CYP2D6 to its major active metabolite O-desmethyltramadol, which has a higher affinity for opioid receptors than tramadol [42]. O-desmethyltramadol binds the mu-opioid receptor, while (+) and (-) tramadol inhibit the reuptake of serotonin and norepinephrine, resulting in a wide range of clinical effects [43]. CYP2D6 SM has been shown to protect against adverse side effects such as seizures and serotonin syndrome. UM, on the other hand, can have life-threatening adverse reactions and higher peak concentrations of O-desmethyltramadol in the blood plasma and show stronger analgesia and a higher frequency of nausea [43, 44].

CYP2D6 polymorphism is a key factor affecting tramadol metabolism in vivo [22]. The recommendations of the US FDA and the Working Group on Pharmacogenetics of the Royal Netherlands Association of Pharmacists (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering

der Pharmacie, KNMP) focus on diverse effects in different CYP2D6 metabolizers [5, 43]. In general, UM should either reduce the dose of tramadol by 30 % or choose an alternative drug, SM should be warned about the reduced efficacy of tramadol and should choose an alternative drug or watch for symptoms of insufficient analgesia [5].

In addition to CYP2D6, other genes may also affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics of tramadol. For example, the TT CYP2B6 G516T genotype has been reported to correlate with higher tramadol plasma levels [42]. However, these results require further confirmation and should be interpreted with caution given the small sample size.

Oxycodone is often substituted for other opioids when they are ineffective [16], so pharmacogenetic testing allows for optimization of therapy [17].

Most oxycodone is metabolized by CYP3A4 to its inactive metabolite, noroxycodone, and a smaller proportion of oxycodone is metabolized by CYP2D6 to its active metabolite, oxymorphone [5]. Evidence for the effect of genetic variants on oxycodone is mixed. There is convincing evidence for the correlation of CYP2D6 and CYP3A variants on its pharmacogenomics and pharmacokinetics [45]. The CPIC recommendations are based on conflicting data and are similar to the recommendations for tramadol and codeine, so an alternative drug should not contain tramadol or codein, which are metabolized by CYP2D6 [32].

Other genes and their variants, including OPRM1 (rs1799971), OPRK1 (rs7016778), ABCB1 (rs1045642), and COMT (rs4680) were also studied for effects on oxycodone dosing/side effects, but ABCB1 and COMT did not show a significant difference in dose requirements for all options [3, 4].

Neuromuscular blockers

Neuromuscular blocking agents are an integral part of general anesthesia. Although there are two types of neuromuscular blocking agents (depolarizing neuromuscular blocking agents and nondepolarizing neuromuscular blocking agents), most muscle relaxants used in anesthesia are nondepolarizing [5].

Succinylcholine is a widely used depolarizing neuromuscular blocking agent. As a substrate of butyrylcholinesterase (BChE), succinylcholine is hydrolyzed by BChE in plasma [5]. Studies have shown, that variants of the *BCHE* gene play a critical role in succinylcholine-induced long-term neuromuscular blockade [7]. In the European population, the most common are the A-variant (atypical, *Asp70Gly*) and the K-variant (*Kalow, Ala539Thr*) of the *BCHE* gene. Patients with heterozygous genotypes for A- and K-variants are more sensitive to the action of succinylcholine (ie, have longer muscle relaxation) than phenotypically normal patients. One of the most serious and rare variants is the S-variant (*Leu335Pro*) of the *BCHE* gene – patients homozygous for the substitution may experience paralysis for up to 8 hours with a single induction dose of succinylcholine [46]. Other significant variants *BCHE*FS126*, *BCHE*I3E4-14C* and *BCHE*328D* were identified in patients with prolonged duration of action

of succinylcholine [7]. The *BCHE*FS126* and *BCHE*328D* variants were associated with reduced enzyme function and prolonged duration of neuromuscular blockade. Recently discovered seven new variants in the *BCHE* gene – *I373T*, *G467S*, *W518R*, *L184S*, *V421A*, *M462I* and *R577H* – were associated with a prolonged effect of succinylcholine or mivacurium [5]. In addition, 4 new variants were associated with prolonged apnea: *p.Trp205Cys*, *p.Leu22His*, *p.Glu469Gln* and *p.Lys276Ter*[47], but only 58 patients were included in this study.

Rocuronium is a non-depolarizing neuromuscular blocking agent and is commonly used in anesthesia for endotracheal intubation. The main metabolic pathway of rocuronium is biliary excretion, which depends on hepatocellular uptake via OATP1A2 [5]. Pharmacogenetic studies of rocuronium have mainly focused on transporters in the liver. A recent study showed that the *-189_-188InsA* variant of the *SLCO1A2* gene is associated with rocuronium clearance [48]. More precisely, patients with the *A* allele (in the hetero- or homozygous state) had a lower overall clearance of rocuronium.

A recent GWAS study of 918 individuals identified one genome-wide significant locus on chromosome 12. Single nucleotide variants with the most significant associations were located in or near the *SLCO1A2* gene. In particular, it was shown that two intronic variants *rs7967354* and *rs11045995* of the *SLCO1A2* gene, as well as clinical characteristics accounted for 41 % of the variability of the rocuronium dose [4]. In general, genetic variants of the *SLCO1A2* gene encoding the OATP1A2 transporter account for 4 % of the variability in rocuronium intake [4].

In addition to rocuronium, atracurium and vecuronium are also widely used as muscle relaxants. Theoretically, the effects of both drugs may be influenced by nicotinic acetylcholine receptors and, accordingly, variants of the genes encoding them [5].

Data on the pediatric population

Attention to CYP2D6 phenotypes has increased after the reported cases of death with the use of usual doses of codeine in carriers of the UM genotype of the *CYP2D6* gene [49]. In the carrier of the UM phenotype, codeine is converted to morphine in a dangerously high concentration. Fatalities have been reported in infants breastfed by mothers taking codeine, in children following adenotonsillectomy and other surgeries, particularly in the presence of apnea and obesity [49]. A review of adverse effects in children taking codeine-containing products found cases of severe respiratory depression and death [50]. This has led to the development of guidelines and clinical practice guidelines for the use of codeine by the World Health Organization, the FDA, the European Medicines Agency (EMA), and Health Canada, as well as the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Great Britain [50]. Restrictions have been established for the use of codeine in children under 12 years of age after adenotonsillectomy procedures [51].

The CPIC guidelines suggest the use of alternative analgesics for patients with SM and UM phenotypes based on the *CYP2D6* gene for safety reasons [49].

Similar cautions have also been expressed about tramadol after a report of tramadol-induced respiratory

depression in a child who was UM. In addition, oxycodone is also O-demethylated by CYP2D6 to oxymorphone and noroxymorphone, which are 14- and 10-fold more potent than the parent compound [52]. However, data on the effect of *CYP2D6* on oxycodone are currently not sufficient. Hydrocodone is 12 times more potent at opioid receptors than codeine and is metabolized by CYP2D6 and CYP3A4 to hydromorphone and norhydrocodone, respectively [53]. Thus, UM by *CYP2D6* can have up to eightfold higher hydromorphone plasma concentrations, while SM receives minimal analgesia [52-53]. In response to more than 400 cases of side effects linked to the use of hydrocodone, the FDA has banned the sale of more than 200 drugs because hydrocodone is a common ingredient in cough suppressants. .

As already noted, pharmacokinetic variations in response to opioids can be caused by changes in transport proteins such as P-glycoproteins. These include members of the ATP-binding cassette family ABCB1 and ABCC3 and organic cation transporter protein 1 (OCT1). The *ABCB1* gene is located on chromosome 7. A number of SNPs with low mean allelic frequencies have been reported, the most frequent variants were *3435C>T*, *1236C>T*, and *2677G>T/A* [49]. They are often inherited together, and the response, mediated by one variant, is often influenced by others [47]. The ABCC3 protein in hepatocytes serves as an efflux transporter for morphine metabolites into the bloodstream. The *rs4793665 (211C>T)* variant of the *ABCC3* gene leads to a decrease in protein expression, in particular, the *211CT* and *211TT* genotypes are associated with lower levels of morphine metabolites in plasma [47]. The *A*-allele of *ABCC3 rs4148412* and the *G*-allele of *ABCC3 rs729923* were reported to increase the odds of respiratory depression in children [54].

Ontogeny and genetic variability of drug-metabolizing enzymes are interrelated because genetic variability in drug-metabolizing enzyme expression cannot be assessed until the required protein is sufficiently expressed. Pharmacogenetic variants may contribute to unpredictable drug exposure at the same weight-based drug dose [45].

There are a number of potentially clinically applicable pharmacogenetic data in neonates, but more research is needed to confirm these findings and understand how to incorporate them into clinical care. Thus, in newborns, the effect of genetic variability of *CYP2D6* is evident even for premature babies. In critically ill newborns, genetic variation of the liver organic cation transporter (OCT1) is associated with morphine metabolism [55-57]. There have already been successful attempts to create a physiologically based model that takes into account the ontogenesis of OCT1 and the effect of morphine pharmacogenetics in newborns [58].

In neonates, the combined carrier of genetic risk alleles of the *OPRM1* and *COMT* genes was associated with a higher need for emergency morphine during mechanical ventilation [54, 57]. It may be possible to predict, based on genotype, which infants are most likely to require opiates for pain relief during intubation [55].

Further studies should also take into account recent data suggesting that individual drug-metabolizing isoenzymes belong to three classes [56]. The first group of enzymes

(e.g., CYP3A7, SULT1A3/1A4) is expressed at the highest level during fetal development, and their activity decreases and gradually disappears during the first 2 years of life. The second group consists of enzymes (e.g., CYP3A5, CYP2C19, SULT1A1) that show only modest increases after birth and become more active during adulthood. Levels of the third group of enzymes (e.g., CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2) increase slightly during the second and third trimesters of pregnancy and continue to increase during childhood.

Conclusions

Although pharmacogenomics is a relatively young field, it has already been shown that a better understanding

of an individual's genome can improve drug therapy outcomes.

The selection of drugs and dosing regimens based on a patient's pharmacogenomic profile may be an important part of the future of medicine. Personalized treatment based on the specific variant(s) in the genome will ultimately reduce the incidence of side effects and length of hospital stay for patients and save healthcare costs [60, 61]. Although pharmacogenomics and its application in clinical practice are still in their infancy, different variants and their implications for many clinical areas, including anesthesiology, are emerging daily. However, the evidence in most pharmacogenetic studies is still inconclusive, and more large-scale prospective studies are needed.

References:

1. Kaye AD, Koress CM, Novitch MB, Jung JW, Urits I, Viswanath O, Renschler JS, Alpaugh ES, Cornett EM. Pharmacogenomics, concepts for the future of perioperative medicine and pain management: A review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(3):651-662. doi: 10.1016/j.bpa.2020.07.004.
2. Bach-Rojecky L, Vadunec D, Lozić M, Žunić K, Špoljar GG, Čutura T, Erceg D, Primorac D. Challenges in anesthesia personalization: resolving the pharmacogenomic puzzle. *Per Med.* 2019;16(6):511-525. doi: 10.2217/pme-2019-0056.
3. Nair AS. Pharmacogenomics of inhalational anesthetic agents. *Med Gas Res.* 2019;9(1):52-53. doi: 10.4103/2045-9912.254641.
4. Ahlström S, Bergman P, Jokela R, Ottensmann L, Ahola-Olli A, Pirinen M, Olkkola KT, Kaunisto MA, Kalso E. First genome-wide association study on rocuronium dose requirements shows association with SLC1A2. *Br J Anaesth.* 2021;126(5):949-957. doi: 10.1016/j.bja.2021.01.029.
5. Xie S, Ma W, Guo Q, Liu J, Li W, McLeod HL, He Y. The pharmacogenetics of medications used in general anesthesia. *Pharmacogenomics.* 2018;19(3):285-298. doi: 10.2217/pgs-2017-0168.
6. Kaye AD, Mahakian T, Kaye AJ, Pham AA, Hart BM, Gennuso S, Cornett EM, Gabriel RA, Urman RD. Pharmacogenomics, precision medicine, and implications for anesthesia care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018;32(2):61-81. doi: 10.1016/j.bpa.2018.07.001.
7. Saba R, Kaye AD, Urman RD. Pharmacogenomics in Anesthesia. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(2):285-294. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.014.
8. Miller AL, Theodore D, Widrich J. *Inhalational Anesthetic.* StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 May 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554540/>.
9. Wang Y, Ming XX, Zhang CP. Fluorine-Containing Inhalation Anesthetics: Chemistry, Properties and Pharmacology. *Curr Med Chem.* 2020;27(33):5599-5652. doi: 10.2174/0929867326666191003155703.
10. Jedlicka J, Groene P, Linhart J, Raith E, Mu Stapha DV, Conzen P. *Inhalationsanästhetika [Inhalational anesthetics].* *Anaesthesist.* 2021;70(4):343-355. doi: 10.1007/s00101-020-00908-1.
11. Mapelli J, Gandolfi D, Giuliani E. et al. The effects of the general anesthetic sevoflurane on neurotransmission: an experimental and computational study. *Sci Rep.* 2021. 11, 4335. doi: 10.1038/s41598-021-83714-y.
12. García-Muro C, Sáenz-Moreno I, Riaño-Méndez B, Gutiérrez-Delgado JM, Valencia-Ramos J, Esteban-Zubero E. Malignant hyperthermia syndrome: A rare entity. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(6):337-340. doi: 10.24875/BMHIM.20000047.
13. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res.* 2019;34(2):75-85. doi: 10.7555/JBR.33.20180089.
14. Beebe D, Puram VV, Gajic S, Thyagarajan B, Belani KG. Genetics of Malignant Hyperthermia: A Brief Update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020;36(4):552-555. doi: 10.4103/joacp.JOACP_360_19.
15. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T, Hikino K, Roden D, Klein TE, Poler SM, Patel S, Caudle KE, Gordon R, Brandom B, Biesecker LG. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for the Use of Potent Volatile Anesthetic Agents and Succinylcholine in the Context of RYR1 or CACNA1S Genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1338-1344. doi: 10.1002/cpt.1319.
16. Deodhar M, Turgeon J, Michaud V. Contribution of CYP2D6 Functional Activity to Oxycodone Efficacy in Pain Management: Genetic Polymorphisms, Phenoconversion, and Tissue-Selective Metabolism. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1466. doi: 10.3390/pharmaceutics13091466.
17. Wiss FM, Stäubli CK, Meyer Zu Schwabedissen HE, Allemann SS, Lampert ML. Pharmacogenetic Analysis Enables Optimization of Pain Therapy: A Case Report of Ineffective Oxycodone Therapy. *J Pers Med.* 2023;13(5):829. doi: 10.3390/jpm13050829.
18. Ma L, Huang Y, Huang S, Xu F, Wang Y, Zhao S, Deng D, Ding Y, Zhang T, Zhao W, Chen X. Polymorphisms of pharmacogenetic candidate genes affect etomidate anesthesia susceptibility. *Front Genet.* 2022;13:999132. doi: 10.3389/fgene.2022.999132.
19. Zhong Q, Chen X, Zhao Y, Liu R, Yao S. Association of polymorphisms in pharmacogenetic candidate genes with propofol susceptibility. *Scientific reports.* 2017; 7(1):3343. doi: 10.1038/s41598-017-03229-3.
20. Zeng Y, Cao S, Chen M, Fang C, Ouyang W. GABRA1 and GABRB2 Polymorphisms are Associated with Propofol Susceptibility. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2022 Feb;15:105-117. doi: 10.2147/PGPM.S348170.
21. Gu QL, Xue FL, Zheng ZL, Wang HN, Guan YP, Wen YZ, Ye F, Huang M, Huang WQ, Wang ZX, Li JL. Nongenetic and genetic predictors of haemodynamic instability induced by propofol and opioids: A retrospective clinical study. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(1):209-221. doi: 10.1111/bcp.15480.
22. Budic I, Jevtovic Stojimenov T, Pavlovic D, Marjanovic V, Djordjevic I, Stevic M, Simic D. Clinical Importance of Potential Genetic Determinants Affecting Propofol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:809393. doi: 10.3389/fmed.2022.809393.

23. Meshkat S, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaber S, McIntyre RS, Lui LMW, Rosenblat JD. Pharmacogenomics of ketamine: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2021 Nov 23;145:27-34. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.11.036.
24. Borsato GS, Siegel JL, Rose MQ, Ojard M, Feyissa AM, Quinones-Hinojosa A, Jackson DA, Rogers ER, Freeman WD. Ketamine in seizure management and future pharmacogenomic considerations. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(3):351-354. doi: 10.1038/s41397-019-0120-2.
25. Bates J, Fudin J, Patel JN. Integrating pharmacogenomics into precision pain management. *Support Care Cancer.* 2022;30(12):10453-10459. doi: 10.1007/s00520-022-07404-9.
26. Smith DM, Figg WD. Evidence Regarding Pharmacogenetics in Pain Management and Cancer. *Oncologist.* 2023;28(3):189-192. doi: 10.1093/oncolo/oyac277.
27. Gerhard GS, Kaniper S, Paynton B. Fentanyl overdoses and pharmacogenetics. *Pharmacogenet Genomics.* 2020;30(1):5-8. doi: 10.1097/FPC.0000000000000389.
28. Howes S, Cloutet AR, Kweon J, Powell TL, Raza D, Cornett EM, Kaye AD. Pharmacogenomics of Opioid Treatment for Pain Management. *Methods Mol Biol.* 2022;2547:491-504. doi: 10.1007/978-1-0716-2573-6_17.
29. Niu H, Zhao S, Wang Y, Huang S, Zhou R, Wu Z, Chen X. Influence of genetic variants on remifentanyl sensitivity in Chinese women. *J Clin Pharm Ther.* 47(11):1858-1866. doi: 10.1111/jcpt.13780.
30. Wong AK, Somogyi AA, Rubio J, Philip J. The Role of Pharmacogenomics in Opioid Prescribing. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(10):1353-1369. doi: 10.1007/s11864-022-01010-x.
31. Chaturvedi R, Alexander B, A'Court AM, Waterman RS, Burton BN, Urman RD, Gabriel RA. Genomics testing and personalized medicine in the preoperative setting: Can it change outcomes in postoperative pain management? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(2):283-295. doi: 10.1016/j.bpa.2020.05.008.
32. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Callaghan JT, Samer CF, Klein TE, Haidar CE, Van Driest SL, Ruano G, Sangkuhl K, Cavallari LH, Müller DJ, Prows CA, Nagy M, Somogyi AA, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):888-896. doi: 10.1002/cpt.2149.
33. Magarbeh L, Gorbovskaia I, Le Foll B, Jhirad R, Müller DJ. Reviewing pharmacogenetics to advance precision medicine for opioids. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112060. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112060.
34. Ofoegbu A, B Etienne E. Pharmacogenomics and Morphine. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(9):1149-1155. doi: 10.1002/jcph.1873.
35. Ballester P, Muriel J, Peiró AM. CYP2D6 phenotypes and opioid metabolism: the path to personalized analgesia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(4):261-275. doi: 10.1080/17425255.2022.2085552.
36. Dean L, Kane M. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2012 Sep 20 [updated 2021 Mar 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100662/>.
37. Dzierba AL, Stollings JL, Devlin JW. A pharmacogenetic precision medicine approach to analgesia and sedation optimization in critically ill adults. *Pharmacotherapy.* 2023. doi: 10.1002/phar.2768.
38. Takemura M, Niki K, Okamoto Y, Kawamura T, Kohno M, Matsuda Y, Ikeda K. Comparison of the effects of OPRM1 A118G polymorphism using different opioids: A prospective study. *J Pain Symptom Manage.* 2023; 26: S0885-3924(23)00687-5. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2023.09.017.
39. Packiasabapathy S, Aruldas BW, Horn N, Overholser BR, Quinney SK, Renschler JS, Sadhasivam S. Pharmacogenomics of methadone: a narrative review of the literature. *Pharmacogenomics.* 2020;21(12):871-887. doi: 10.2217/pgs-2020-0040.
40. Thorn CF, Lamba JK, Lamba V, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP2B6. *Pharmacogenet Genomics.* 2010; 20(8):520-3. doi: 10.1097/fpc.0b013e32833947c2.
41. Packiasabapathy S, Aruldas BW, Zhang P, Overholser BR, Quinney SK, Sadhasivam S. Novel associations between CYP2B6 polymorphisms, perioperative methadone metabolism and clinical outcomes in children. *Pharmacogenomics.* 2021; 22(10), 591-602. doi: 10.2217/pgs-2021-0039
42. Wang P-F, Sharma A, Montana M, et al. Methadone pharmacogenetics in vitro and in vivo: Metabolism by CYP2B6 polymorphic variants and genetic variability in paediatric disposition. *Br J Clin Pharmacol.* 2022. 88.11:4881-4893. doi: 10.1111/bcp.15393.
43. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Román M, Zubiaur P, Koller D, Mejía G, Abad-Santos F. Involvement of CYP2D6 and CYP2B6 on tramadol pharmacokinetics. *Pharmacogenomics.* 2020;21(10):663-675. doi: 10.2217/pgs-2020-0026.
44. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg.* 2017;124(1):44-51. doi: 10.1213/ANE.0000000000001683.
45. Matic M, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, Mulder H, Rongen GAPJM, Weide JV, Wilffert B, Swen JJ, Guchelaar HJ, Deneer VHM, van Schaik RHN. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone). *Eur J Hum Genet.* 2022;30(10):1105-1113. doi: 10.1038/s41431-021-00920-y
46. Zhu G-D, Dawson E, Huskey A, Gordon RJ, Del Tredici AL. Genetic Testing for BCHE Variants Identifies Patients at Risk of Prolonged Neuromuscular Blockade in Response to Succinylcholine. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2020;405-14. doi: 10.2147/PGPM.S263741.
47. Umukoro NN, Aruldas BW, Rossos R, Pawale D, Renschler JS, Sadhasivam S. Pharmacogenomics of oxycodone: a narrative literature review. *Pharmacogenomics.* 2021;22(5):275-290. doi: 10.2217/pgs-2020-0143.
48. Millet C, Plaud B, Delacour H. Phenotype and genotype characteristics of 58 patients showing a prolonged effect of succinylcholine: A four-year experience. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021;40(2):100847. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100847.
49. Costa ACC, Coelho EB, Lanchote VL, Correia BV, Abumansur JT, Lauretti GR, de Moraes NV. The SLCO1A2-189_-188InsA polymorphism reduces clearance of rocuronium in patients submitted to elective surgeries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(8):957-963. doi: 10.1007/s00228-017-2243-1.
50. Packiasabapathy S, Rangasamy V, Horn N, Hendrickson M, Renschler J, Sadhasivam S. Personalized pediatric anesthesia and pain management: problem-based review. *Pharmacogenomics.* 2020;21(1):55-73. doi: 10.2217/pgs-2019-0108.

51. Parikh JM, Amolenda P, Rutledge J, Szabova A, Chidambaran V. An update on the safety of prescribing opioids in pediatrics. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(2):127-143. doi: 10.1080/14740338.2019.1571037.
52. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):376-82. doi: 10.1038/clpt.2013.254.
53. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* 2004;351:2827-31. doi: 10.1056/NEJMoa041888
54. Donato J, Rao K, Lewis T. Pharmacology of Common Analgesic and Sedative Drugs Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol.* 2019;46(4):673-692. doi: 10.1016/j.clp.2019.08.004.
55. Neyro V, Jacqz-Aigrain E, de Beaumais TA. Pharmacogenetics and application in pediatrics. *Therapie.* 2018;73(2):157-163. doi: 10.1016/j.therap.2017.11.010.
56. Shah RD, Suresh S. Opioid Therapy in Infants, Children, and Adolescents. 2020. doi: 10.1007/978-3-030-36287-4.
57. Thigpen JC, Odle BL, Harirforoosh S. Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019 Oct;44(5):591-609. doi: 10.1007/s13318-019-00552-0.
58. Hahn D, Emoto C, Euteneuer JC, Mizuno T, Vinks AA, Fukuda T. Influence of OCT 1 ontogeny and genetic variation on morphine disposition in critically ill neonates: lessons from PBPK modeling and clinical study. *Clin Pharmacol Ther.* 2019. 105.3: 761-768. doi: 10.1002/cpt.1249.
59. Chidambaran V, Venkatasubramanian R, Zhang X, Martin LJ, Niu J, Mizuno T, Sadhasivam S, et. al. ABCC3 genetic variants are associated with postoperative morphine-induced respiratory depression and morphine pharmacokinetics in children. *Pharmacogenomics J.* 2017; 17(2):162-9. doi: 10.1038/tpj.2015.98.
60. Aborode AT, Pustake M, Awuah WA, Alwerdani M, Shah P, Yarlagadda R, Ahmad S, Silva Correia IF, Chandra A, Nansubuga EP, Abdul-Rahman T, Mehta A, Ali O, Amaka SO, Zuñiga YMH, Shkodina AD, Inya OC, Shen B, Alexiou A. Targeting Oxidative Stress Mechanisms to Treat Alzheimer's and Parkinson's Disease: A Critical Review. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Jul 31;2022:7934442. doi: 10.1155/2022/7934442.
61. Bousquet J, Pfaar O, Agache I et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy.* 2021 Jun 9; 11(4): e12014. doi: 10.1002/ctt2.12014

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОЇ ПІДТРИМКИ

О. О. Скавінська¹, Л. Є. Фіщук¹, Ю. І. Чернявська², В. І. Похилько², О. Г. Євсєєнкова³, З. І. Россоха¹

ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»¹

(м. Київ, Україна)

Полтавський державний медичний університет²

(м. Полтава, Україна)

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика³

(м. Київ, Україна)

Резюме.

Фармакогенетика вивчає взаємозв'язок між індивідуальною генетичною характеристикою людини та реакцією організму людини на дію різних лікарських засобів, зокрема, виникнення небажаних побічних ефектів. Завдяки розвитку новітніх технологій та методик цей розділ медичної генетики та клінічної фармакології дуже активно розвивається. Накопичуються дані, створюються спеціальні бази з метою створення в майбутньому індивідуальних генетичних паспортів з можливістю підбору персоналізованих схем лікування.

Анестезіологія є особливою областю вивчення фармакогенетики, адже вона більше ніж будь-яка інша медична спеціальність характеризується поліфармацевтикою – одночасним або послідовним введенням багатьох лікарських засобів. Однакова доза препарату може бути недостатньою для деяких пацієнтів, і становити загрозу для життя або призводити до небажаних побічних ефектів для інших. Сьогодні інформація про генетичні фактори використовуються клініцистами для призначення ліків, щоб належним чином адаптувати медикаментозну терапію до геному пацієнта. В анестезіології були пояснені принципи фармакогенетики нервово-м'язових блокаторів, метаболізму опіоїдів, різних видів анестетиків, післяопераційної нудоти та блювання. З іншої сторони, велика кількість анестезіологічних препаратів мають вузький терапевтичний індекс.

В цьому огляді ми узагальнюємо останні дані наукової літератури щодо фармакогенетики анестезіологічних препаратів різних видів.

Інгаляційні анестетики є галогенпохідними метилетилового ефіру, точний механізм їх дії на даний момент повністю не з'ясований. Одним із рідкісних, але дуже серйозних побічних ефектів усіх галогеновмісних анестетиків є злоякісна гіпертермія – генетично обумовлений аутосомно-домінантний розлад, що проявляється як гіперметаболічна відповідь на введення препарату.

Дозування внутрішньовених анестетиків теж слід ретельно визначати з урахуванням віку пацієнта, стану серцево-судинної системи, печінки та нирок, супутньої медикаментозної терапії, а також генетичних факторів. Онтогенез і генетична мінливість ферментів, що метаболізують ліки, взаємопов'язані, оскільки неможливо оцінити генетичну мінливість у експресії ферменту, що метаболізує ліки, доки необхідний білок не буде достатньо експресований. Фармакогенетичні варіанти можуть сприяти непередбачуваним експозиції препарату при однаковій дозі препарату, розрахованій на вагу.

Існує ряд потенційно придатних для клінічного застосування фармакогенетичних даних у новонароджених, але необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити ці висновки та зрозуміти, як включити їх у клінічну допомогу.

Вибір ліків і схем дозування виходячи з фармакогеномного профілю пацієнта може бути значною частиною майбутнього медицини. Індивідуалізоване лікування, засноване на певному варіанті(ах) в геномі, зрештою зменшить частоту побічних ефектів і тривалість перебування пацієнтів в лікарні і заощадить витрати на охорону здоров'я. Хоча фармакогеноміка та її застосування в клінічній практиці все ще знаходяться в зародковому стані, різні варіанти та їх значення для багатьох клінічних галузей виявляються щодня, в тому числі для анестезіології.

Ключові слова: фармакогенетика; анестезіологічна підтримка; інгаляційні анестетики; пропофол; опіати; міорелаксанти; загальна анестезія у дітей.

Contact Information:

Skavinska Oleksandra – biologist in a State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: skavinskaa1234@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7506-8384>

Liliia Fishchuk – PhD, biologist in a State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: medgen@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-7389>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-5082-2022>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56049055200>

Yuliia Cherniavska – PhD, associate professor, associate professor of Pediatrics Department № 1 with Propaedeutics and Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).
e-mail: yu.cherniavska@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-4522-7538>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAP-0661-2023>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700>

Valeriy Pokhylko – Doctor of Medical Science, PhD, MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department № 1 with Propaedeutics and 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: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/H-6284-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

Olena Yevseienkova – PhD, associate professor of the Department of Medical and Laboratory Genetics of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9315-6108>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/471809>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504040771>

Zoia Rossokha – PhD, director of State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
email: zoiroh071@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/792854>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621241300>

Контактна інформація:

Скавінська Олександра Олександрівна – біолог державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м.Київ, Україна)
e-mail: skavinskaa1234@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7506-8384>

Фіщук Лілія Євгенівна – кандидат біологічних наук, біолог державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м.Київ, Україна)
e-mail: medgen@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-7389>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-5082-2022>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56049055200>

Чернявська Юлія Ігорівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: yu.cherniavska@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-4522-7538>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAP-0661-2023>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700>

Похилько Валерій Іванович – доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/H-6284-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

Євсеєнкова Олена Геннадіївна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м.Київ, Україна)
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9315-6108>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/471809>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504040771>

Россоха Зоя Іванівна – кандидат медичних наук, директор державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м.Київ, Україна)
e-mail: zoiroh071@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/792854>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621241300>



Received for editorial office on 12/12/2023
Signed for printing on 15/02/2024

**Н. І. Токарчук¹, Т. В. Чекоун¹,
Л. С. Старинець², В. А. Антонець¹,
Л. П. Станіславчук¹**

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова¹
КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР»²
(м. Вінниця, Україна)

Резюме

Хвороба кучерявого волосся Менкеса (Menkes Kinky Hair Disease МКНД) (MD; OMIM: 309400) характеризується аномалією метаболізму міді, яка обумовлена мутацією в гені АТР7А, розташованому на Хq13.3, який має 23 екзони. Цей ген відповідає за кодування 1500 амінокислот і у великій кількості експресується у різних органах. Описано 357 різних мутацій у гені АТР7А. Хвороба Менкеса є відносно рідкісним захворюванням із частотою 1 випадок на 100 000-250 000 живонароджених дітей. Хвороба кучерявого волосся Менкеса – Х-зчеплена рецесивна патологія, яка вражає майже виключно хлопчиків.

Діагноз хвороби Менкеса встановлюється на основі молекулярно-генетичного дослідження гену АТР7А або мультигенних панелей, які містять ген АТР7А та біохімічного фенотипу (зниження рівня міді та церулоплазміну у сироватці крові).

При розробці терапевтичних стратегій для осіб із хворобою Менкеса розглядають три фундаментальні проблеми: 1) розблокування всмоктування міді в кишечнику; 2) мідь має бути доступною для ферментів усередині клітин, які потребують її як кофактор і 3) немовлят із хворобою кучерявого волосся Менкеса необхідно ідентифікувати та розпочати лікування на дуже ранньому етапі життя до того, як відбудеться незворотня нейродегенерація.

У статті представлено клінічний випадок хвороби Менкеса у хлопчика віком 7 місяців. Діагноз підтверджено молекулярно-генетичним методом дослідження панелі «Спадкових епілепсій», яка включала ген АТР7А та біохімічного фенотипу.

Описаний випадок демонструє складність діагностики хвороби Менкеса у періоді новонародженості через неспецифічність ознак захворювання (млявість, кволе смоктяння, втрата ваги тощо) та важливість біохімічного та молекулярно-генетичного методів дослідження плоду при наступній вагітності або у новонародженого сибса з метою ранньої діагностики та його лікування.

Даний випадок опубліковано за згодою матері з дотриманням принципів біоетики.

Ключові слова: хвороба Менкеса; дитина малюкового віку; діагностика.

Вступ

За понад 60 років, що минули з моменту первинного опису хвороби кучерявого волосся Менкеса (Menkes Kinky Hair Disease МКНД), прогрес у розумінні клінічних, біохімічних і молекулярних аспектів даного рідкісного порушення метаболізму міді випередив прогрес у розробці ефективних методів лікування [1]. Найбільш багатообіцяюча терапія на сьогоднішній день (ранні підшкірні ін'єкції міді), нормалізувала нервово-психічний розвиток у 30 % дітей із хворобою Менкеса та пом'якшила неврологічні ефекти в інших хворих. Однак у 50 % пацієнтів із хворобою Менкеса не виявлено ефекту від проведеного лікування, незважаючи на раннє встановлення діагнозу [2, 3].

Історія захворювання. Історія даного захворювання простежується ще із 1937 року, коли австралійські вчені-ветеринари визнали вирішальну роль дефіциту міді з демієлінізуючою хворобою у ягнят із атаксією [4]. Професор Девід Данкс у 1972 році визначив хворобу кучерявого волосся Менкеса як приклад аномальної мієлінізації людини через дефіцит міді та низький рівень церулоплазміну, який важливий для мідного ферменту. Відкриття Д. Данкса ґрунтувалося на його визнанні того, що незвичайне волосся у немовлят із хворобою Менкеса за текстурою схоже на ламку вовну ягнят, вирощених на ґрунті з дефіцитом міді в Австралії. Таким чином, спостереження, проведені з інтервалом у 35 ро-

ків щодо наслідків дефіциту міді в австралійських ягнят, стали надзвичайно актуальними для вивчення вродженої помилки метаболізму людини [5]. Вище наведене біохімічне відкриття викликало зацікавленість до фенотипу, який був ретельно описаний у 1962 році доктором Джоном Менкесом та його колегами з Колумбійського університету в Нью-Йорку. Дж. Менкес повідомив про 5 немовлят чоловічої статі в родині англо-ірландського походження, які страждали на характерний синдром неврологічної дегенерації з незвичайним волоссям і затримкою розвитку. Хлопчики здавалися здоровими при народженні та протягом перших кількох місяців життя, але згодом у них почалися судоми та регрес розвитку, і зрештою, вони померли у віці від 7 місяців до 3,5 років. Родовід сім'ї переконливо свідчив про те, що хвороба була Х-зчепленою генетичною патологією. Подальші звіти про клінічні випадки підтвердили, що хвороба Менкеса «кучерявого волосся» була визнаним синдромом із унікальними клініко-патологічними ознаками. Клінічна діагностика хвороби Менкеса «кучерявого волосся» була полегшена наявністю надійного біохімічного маркера (низький вміст міді та церулоплазміну в сироватці крові) [6].

Протягом наступних років додаткові описи клінічних, біохімічних і патологічних особливостей пацієнтів із хворобою Менкеса привернули увагу до фенотипового спектру розладу. Повідомлення про лікування

препаратом міді при класичному важкому типі захворювання вказували на незначний його вплив на перебіг хвороби Менкеса. Клінічні спостереження також виділили легку форму захворювання, при якій неврологічні порушення були значно менш вираженими.

Генетичний аналіз виявив локалізацію гену хвороби Менкеса на довгому плечі X-хромосоми поблизу централери. Збільшився досвід пренатального виявлення хвороби Менкеса і були розроблені біохімічні тести із використанням зразків ворсин хоріону з метою ранньої діагностики у вагітних із групи ризику. У США була створена Міжнародна асоціація батьків і професіоналів (Menkes International Association).

Про ідентифікацію гену Менкеса за допомогою позиційного клонування було повідомлено в 1993 році [7]. Це знакове відкриття виявило, що ген Менкеса є членом сімейства АТФаз, що транспортують катіони та є молекулами, які сприяють транспорту іонів через клітинні та внутрішньоклітинні мембрани [8]. Таким чином, дане відкриття свідчить, що основним дефектом хвороби кучерявого волосся Менкеса є порушення транспорту міді через плазматичну мембрану із клітин або у внутрішньоклітинну органелу, а саме ендоплазматичний ретикулум [9]. Таким чином, з моменту першого опису хвороба Менкеса була предметом широкого клінічного, наукового вивчення та обговорення. Кульмінацією уваги стало виявлення дефектного гену, відкриття, яке дало основне розуміння метаболізму міді у ссавців і передбачало нову еру в дослідженні та історії даного захворювання.

Патофізіологія. При хворобі Менкеса основна аномалія метаболізму міді є вторинною по відношенню до мутації в гені *ATP7A*, розташованому на Xq13.3, який має 23 екзони. Цей ген відповідає за кодування 1500 амінокислот і у великій кількості експресується у різних органах, таких як мозок, легені, нирки та м'язи. На сьогодні в гені *ATP7A* виявлено близько 357 різних мутацій, включаючи вставки, делеції, часткові делеції, міссенс-мутації та мутації сплайсингу [10]. Генетичні дослідження свідчать, що у 75 % хворих носіями є матері. Однак, не простежується кореляція між мутаціями та клінічним перебігом захворювання [11].

Ген Менкеса експресується в усіх досліджуваних тканинах людини, за винятком печінки. Транскрипт інформативної РНК (мРНК) має розмір приблизно 8,5 кб, з довгою 3' некодуною частиною та кодуною послідовністю 4,5 кб. З відкриттям гену Менкеса стало можливим більш глибоке дослідження основного біологічного дефекту клітини. Неможливість екстрезії міді з клітин слизової оболонки кишечника в кров пояснює накопичення міді в цих клітинах і, як наслідок, зниження надходження міді в печінку в осіб із хворобою Менкеса. Подібним чином порушений експорт міді клітинами плаценти пояснює її накопичення, що спостерігається під час вагітності жінки із хворобою Менкеса, а також низький рівень міді в печінці у плодів із хворобою Менкеса. Порушення експорту міді ендотеліальними та гліальними клітинами судин, що утворюють гемато-енцефалічний бар'єр, пояснює низький рівень міді та знижену активність її ферментів у мозку. Оскільки ген Менкеса слабо експресується в печінці, цей орган володіє альтернативними механізмами для виведення міді

і, таким чином, не характеризується як її накопиченням, так і дефіцитом її ферменту [12, 13].

Симптоми хвороби Менкеса. Волосся на шкірі голови немовлят із класичною хворобою Менкеса коротке, рідке, грубе та скручене. З боків голови і потилиці волосся часто менш рясне і навіть коротше, ніж на маківці. Брови зазвичай також мають незвичайний вигляд. Світлова мікроскопія волосся пацієнта ілюструє патогномонічний **pili torti** (закручування стрижня волосся на 180°) і часто інші аномалії, включаючи трихоклазію (поперечний перелом стрижня волосся) і трихоптілез (поздовжнє розщеплення стрижня). Волосся має тенденцію до незначної пігментації і може демонструвати незвичайні кольори, такі як біле, сріблясте або сиве; однак у деяких дітей із хворобою Менкеса волосся може мати нормальну пігментацію.

У новонароджених дітей незвичайна пігментація волосся може свідчити про діагноз, однак його зовнішній вигляд часто нічим не примітний. Як і у здорових немовлят, новонароджені з хворобою Менкеса можуть не мати волосся або мати його нормальну пігментацію. Характерне жорстке волокнисте волосся розвивається до 4-5 місяців життя дитини [14].

Обличчя дитини з хворобою Менкеса має чітко виражені щелепи з обвислими щоками та вухами, які часто здаються великими. Піднебіння, як правило, готичне, а прорізування зубів затримується. Часто виявляється шумне звучне дихання, хоча дані при аускультатії серця і легень зазвичай без патологічних відхилень. Торакальною знахідкою може бути *pectus excavatum* (лійкоподібна деформація грудної клітки). Шкіра часто здається пухкою та надлишковою, особливо на потилиці та на тулубі [15].

Необхідно зазначити, що для дітей із хворобою Менкеса характерними є також пахова або пупкова кила, *pectus excavatum* [16].

Неврологічно новонароджені з хворобою Менкеса, як правило, виглядають здоровими. Однак, із віком у таких дітей незмінно присутня гіпотонія. Глибокі сухожилльні рефлексії часто гіперактивні; смокання і плач зазвичай збережені; візуальна фіксація та відстеження порушені, тоді як слух збережений. Розвиток навичок обмежується періодичною посмішкою та лепетом у більшості немовлят із хворобою кучерявого волосся Менкеса. Затримка росту починається незабаром після початку нейродегенерації та є асиметричною, з відносно збереженим лінійним ростом порівняно з вагою [17].

Біохімічний фенотип при хворобі кучерявого волосся Менкеса включає низькі рівні міді в плазмі, печінці та мозку; знижену активність численних залежних від міді ферментів і парадоксальне накопичення міді в певних тканинах (наприклад, дванадцятипала кишка, нирки, селезінка, підшлункова залоза, скелетні м'язи). Ця сукупність біохімічних даних вказує на первинний дефект, що впливає на транспорт міді, який починається із порушення всмоктування на рівні травного тракту [18].

Певні клінічні ознаки хвороби Менкеса також чітко пов'язані із недостатньою активністю специфічних ферментів, які потребують міді. Частковий дефіцит *dopamine beta-hydroxylase (DBH)*, критичного ферменту на шляху біосинтезу катехоламінів, відповідає за ано-

мальний нейрохімічний склад плазми та спинномозкової рідини у пацієнтів із хворобою кучерявого волосся Менкеса [19]. Клінічні ознаки пацієнтів із хворобою Менкеса, які потенційно пов'язані із дефіцитом DBH, включають нестабільність температури, гіпоглікемію, птоз повік, які є вегетативними аномаліями та можуть бути результатом селективної втрати симпатичної адренергічної функції [20].

Зниження активності cytochrome C oxidase (CCO) сприяє гіпотонії та м'язовій слабкості у дітей із хворобою Менкеса [21].

За даними літератури, є повідомлення щодо патології органу зору у дітей при хворобі Менкеса, а саме про гіпопігментацію сітківки та звивистість судин, макулярну дистрофію, вроджену катаракту, часткову атрофію зорового нерва та зменшення гангліозних клітин сітківки, а також мікрокісти в пігментному епітелії райдужної оболонки. Крім того, у дітей із хворобою Менкеса зустрічається атрофія тимуса та порушення функції Т-клітин, що й пояснює їх схильність до інфекційних захворювань [22].

Будучи Х-зчепленим захворюванням, хвороба кучерявого волосся Менкеса зазвичай виникає у хлопчиків, у яких у віці 2-3 місяців спостерігається втрата раніше досягнутих етапів розвитку та поява гіпотонії, судом і затримки розвитку [23].

Характерні зміни волосся та обличчя у поєднанні з типовими неврологічними ознаками часто дозволяють припустити діагноз. У 1988 році К. Берлохер і Д. Надал зібрали ознаки та симптоми 127 пацієнтів із хворобою Менкеса, випадки яких були описані в медичній літературі до 1985 року. Разом із тим, у немовлят із хворобою Менкеса до початку нейродегенеративних змін клінічні ознаки менш виразні. Неможливо достовірно передбачити тривалість життя дітей із хворобою Менкеса, хоча при природному перебігу класичної хвороби Менкеса смерть зазвичай настає до 3 річного віку дитини. Поширеною причиною смерті у дітей із хворобою Менкеса є пневмонія, що призводить до дихальної недостатності. Хоча деякі пацієнти помирають раптово при відсутності будь-якого очевидного гострого медичного процесу [24].

Типовий анамнез дитини із хворобою Менкеса характеризується фізіологічною, здоровою вагітністю, однак передчасними пологами. Класична хвороба Менкеса часто залишається поза увагою у період новонародженості через її дуже непомітні клінічні прояви у новонароджених. Однак, при перегляді історії пологів цих немовлят зазвичай виявляються неспецифічні знахідки: передчасні пологи, великі кефалогематоми у дітей, народжених шляхом Кесарів розтину, гіпотермія, яка потребує теплого світла; гіпоглікемія, для якої введено підтримку за допомогою доведеного введення глюкози і жовтяниця, яка потребує кількох днів фототерапії [25].

За даними літератури, перші клінічні ознаки хвороби Менкеса зазвичай з'являються у віці 6-8 тиж. Батьки починають помічати затримку прогресу розвитку або появу незвичних рухів очей або кінцівок, що вказують на судинну активність; розвивається прогресуюча гіпотонія [26].

Епідеміологія. Хвороба кучерявого волосся Менкеса є відносно рідкісним захворюванням із частотою 1 випадок на 100 000-250 000 живонароджених дітей. Мутації у гені Менкеса трапляються у всіх расових і етнічних

групах. Очікується, що щороку у всьому світі народжуватиметься 540-1350 немовлят із хворобою Менкеса [27].

Для Х-зчеплених рецесивних летальних ознак, як у осіб із хворобою Менкеса, генетична теорія припускає, що одна третина немовлят є результатом нових мутацій. Очікується, що такі мутації (*de novo*) траплятимуться з однаковою частотою серед усіх расових і етнічних груп [28].

Хвороба кучерявого волосся Менкеса вражає майже виключно чоловіків, оскільки це Х-зчеплена рецесивна ознака. У жінок-носіїв, як правило, симптоми не виявляються, якщо відсутні генетичні особливості, а саме збалансовані хромосомні транслокації з точками розриву в межах гена Менкеса, анеуплоїдія статевих хромосом (синдром Тернера (каріотип [45, X]) з мутацією гена Менкеса в єдиній Х-хромосомі) або спотворена інактивація Х-хромосоми. Пацієнти з класичним фенотипом можуть відрізнятися за певними ознаками (наприклад, наявність функціонального зору, рівень особистісно-соціального розвитку, тяжкість судом), але вони незмінно демонструють глибоку гіпотонію та рухові порушення [29].

Лабораторні дослідження. Рання діагностика хвороби Менкеса ускладнюється ненадійністю біохімічних діагностичних маркерів протягом перших 6 тижнів життя дитини. Оскільки, у здорових немовлят протягом перших 6 тижнів життя вміст міді та церулоплазміну в сироватці крові знижений [30].

Разом із тим, рівні катехолу в плазмі та цереброспінальній рідині є підвищеними у пацієнтів із хворобою Менкеса в будь-якому віці, включаючи період новонародженості та навіть пренатальний період. Високі рівні катехолів дигідроксифенілаланіну (DOPA), дигідроксифенілцуклової кислоти, дофаміну та низький рівень дигідроксифенілгліколю (DHPG), дезамінованого метаболіту норадреналіну (NE), дефіцит дофамін-бета-гідроксилази (DBH) незмінно пов'язані із хворобою Менкеса [31, 32, 33].

Оскільки оптимальний успіх будь-якої терапевтичної стратегії для цього захворювання вимагає розпізнавання пацієнтів із хворобою Менкеса до появи неврологічних симптомів, доцільним є використання швидких тестів, які можуть надійно діагностувати або виключити хворобу кучерявого волосся у періоді новонародженості [34]. Одним із таких нещодавно визнаних тестів є визначення рівнів катехоламінів у плазмі. Рівні катехолу в плазмі виходять за референтний діапазон, що вказує на дефіцит DBH, та вважається цінним критерієм для швидкої точної діагностики хвороби Менкеса в ранньому неонатальному періоді, коли інтерпретація інших біохімічних тестів є недостовірною. Рівень плацентарної міді, який підвищується при хворобі Менкеса, є ще одним надійним біохімічним маркером для неонатальної діагностики.

Pili torti у волоссі матері пацієнта з хворобою Менкеса вважається остаточним доказом її статусу як носія гена. Однак ця аномалія волосся виявляється лише приблизно у половини облігатних гетерозигот Менкеса. Таким чином, не можна виключати носійство навіть, якщо мікроскопічне дослідження волосся потенційної жіночої гетерозиготи є негативним для *pili torti* [35].

У діагностиці та лікуванні пацієнтів із хворобою Менкеса також допомагають візуалізаційні дослідження.

Зокрема, МРТ головного мозку для оцінки грубих структурних ушкоджень; аномалії білої речовини, що відображають порушення мієлінізації, дифузну атрофію, вентрикуломегалію та звивистість церебральних кровоносних судин, які є типовими знахідками при хворобі кучерявого волосся.

У немовлят із хворобою Менкеса також часто зустрічаються субдуральні гематоми, а у пацієнтів із цим станом, які живуть триваліше існує загроза розвитку інсульту.

Магнітно-резонансна ангіографія (МРА) головного мозку для визначення васкулопатії: візуалізує вигляд «штопора» церебральних судин при хворобі Менкеса [36].

Гістологічні дослідження. Патологія головного мозку при хворобі Менкеса включає виражену втрату нейрональних клітин у корі головного мозку та мозочку, демієлінізацію, дистрофічні клітини Пуркінє, проліферацію мітохондрій і розширення судин головного та спинного мозку. Було задокументовано аномальний ліпідний склад головного мозку, що, імовірно, відображає порушення мієлінізації. Патологічні зміни судинної системи (звивистість і ектазія) також характерні для хвороби Менкеса.

Електроенцефалограма: ЕЕГ зазвичай використовується для дослідження можливої судомної активності. Результати ЕЕГ мають від помірних до серйозних відхилень від норми, хоча в деяких осіб із класичною хворобою Менкеса були зареєстровані нормальні показники [37].

Ехокардіографія дозволяє виявити диспластичні коронарні судини при хворобі Менкеса.

Цистографія або УЗД органів малого таза: дослідження виявляють дивертикули сечового міхура майже у кожного пацієнта із хворобою Менкеса [38, 39].

Ультразвукове дослідження черевної порожнини: дослідження використовується для визначення поліпів антрального відділу (рідкісна клінічна проблема при хворобі Менкеса).

Рентгенографія: часто виявляються аномалії формування кісткової тканини черепа (черв'якові кістки), довгих кісток (метафізарне відростання) і ребер (передне розширення, численні переломи).

Рілі torti при дослідженні волосся під світловим мікроскопом є надійним діагностичним тестом. Однак, як і у випадку з вмістом міді та церулоплазміну в плазмі, ця ознака не є достовірною для дуже ранньої діагностики (тобто до появи неврологічних симптомів), оскільки волосся в осіб із хворобою Менкеса часто є нормальним від народження до кількох місяців.

Молекулярно-генетичний аналіз: аналіз мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для скринінгу делецій із секвенуванням екзону 12 [40].

Медична допомога. При розробці терапевтичних стратегій для осіб із хворобою кучерявого волосся Менкеса (МКНД) розглядають три фундаментальні проблеми: 1) розблокування всмокування міді в кишечнику; 2) мідь має бути доступною для ферментів усередині клітин, які потребують її як кофактор і 3) немовлят із хворобою кучерявого волосся Менкеса необхідно ідентифікувати та розпочати лікування на дуже ранньому етапі життя до того, як відбудеться незворотня нейродегенерація. Опублікований досвід на цю тему показує,

що парентеральне введення міді в будь-якій формі відновлює циркулюючу мідь і церулоплазмін до референтних рівнів, на відміну від перорального прийому міді. Разом із тим, хоча низькі запаси міді в печінці швидко поповнюються за допомогою парентеральної терапії, вміст міді в мозку під час лікування збільшується лише поступово, якщо взагалі зростає [41].

Церулоплазмін – єдиний мідний фермент, активність якого завжди нормалізується у відповідь на терапію міддю, оскільки цей фермент синтезується в печінці, де ген Менкеса не експресується.

Наразі замісна терапія препаратом міді не забезпечує суттєвого неврологічного покращення у пацієнтів із хворобою Менкеса, навіть при ранньому початку лікування. Відсутні також докази того, що постійне лікування препаратом міді впливає на тривалість життя пацієнтів із хворобою Менкеса. Зважаючи на можливість незначного клінічного ефекту або покращення якості життя пацієнта при безнадійній хворобі, рішення щодо замісного лікування препаратом міді у симптоматичних пацієнтів, можливо, найкраще приймати батькам після відвертого обговорення дуже обмежених переваг терапії, які можна очікувати [42].

Однак, у випадках, коли хвороба діагностується до початку неврологічного ураження, обґрунтована замісна терапія препаратом міді, оскільки можлива профілактика нейродегенеративних особливостей.

Іншим терапевтичним засобом, який привернув увагу науковців, є вітамін С, що може обмежувати взаємодію між міддю та металотіонеїном; його здатність як відновника може посилити поглинання міді клітинами. Хоча досвід такого лікування невеликий, вочевидь, вітамін С суттєво не покращує біохімічні або клінічні відхилення у пацієнтів із хворобою Менкеса. Вітамін Е також був запропонований у якості терапії для дітей із хворобою кучерявого волосся Менкеса, ймовірно, через його антиоксидантні властивості, які можуть зменшити наслідки дефіциту Cu/Zn. Незалежно від того, який метод лікування хвороби кучерявого волосся Менкеса використовується, втручання на якомого ранньому етапі є надзвичайно важливим, оскільки вікно можливостей до неврологічної симптоматики не перевищує кількох місяців [43].

Консультації. Консультації фахівців необхідні в догляді та лікуванні дітей із хворобою кучерявого волосся Менкеса [44]. Особливо корисними для пацієнтів та їхніх родин є такі фахівці як лікар генетик (для консультування та вказівок щодо пренатальної оцінки наступних вагітностей, тестування на носійство членів сім'ї, групи ризику); невролог (для лікування судом, оцінки розвитку); гастроентеролог та дієтолог (з питань вигодування); уролог (для лікування проблем сечовивідних шляхів, включаючи непрохідність, пов'язану з дивертикулами сечового міхура); отоларинголог (при розвитку хронічних інфекцій); стоматолог (для профілактики карієсу); психолог/соціальний працівник (за потреби, щоб допомогти батькам і членам родини з емоційними та практичними економічними проблемами, пов'язаними із доглядом за немовлям з хворобою кучерявого волосся Менкеса); фізіотерапевт та ерготерапевт (для максимізації результату розвитку нервової системи).

Дієта. Загалом, максимізація споживання калорій у дітей із хворобою кучерявого волосся Менкеса є важливою, оскільки їх фізичний розвиток та харчування часто недостатні.

Подальша амбулаторна допомога. Наразі виділяють кілька моментів щодо загального догляду за пацієнтами із хворобою кучерявого волосся Менкеса (МКНД) та їхніми родинами: що стосується імунізації немовлят із хворобою Менкеса, жодних конкретних протипоказань не відзначено. Крім того, рекомендується сезонна вакцинація проти грипу; профілактика інфекцій сечовивідних шляхів необхідна для пацієнтів із дивертикулами сечового міхура; фізична та/або трудотерапія є корисною стимуляцією та може максимізувати досягнення розвитку у пацієнтів із хворобою кучерявого волосся Менкеса. Така терапія є індивідуальною до конкретної дитини на основі рівня її неврологічної дисфункції. Обґрунтована також психосоціальна підтримка дитини і членів родини, враховуючи, що хвороба кучерявого волосся Менкеса має значний емоційний вплив на сім'ю. Батькам пацієнтів із хворобою Менкеса часто важко спостерігати за переходом від видимого здоров'я дитини до фактично безповоротної хвороби протягом перших кількох місяців життя. Злість, зневіра, провинна та тривога щодо невизначеного майбутнього є поширеними реакціями з боку батьків. Крім того, нажаль, відсутній надійний спосіб щодо прогнозу тривалості життя дітей із хворобою Менкеса.

Профілактика. Медико-генетичне консультування та пренатальна діагностика є необхідними для запобігання хвороби Менкеса. Однак, слід враховувати, що приблизно одна третина всіх випадків хвороби кучерявого волосся Менкеса є результатом нових мутацій [45].

Клінічний випадок

У статті представлено клінічний випадок хвороби Менкеса у хлопчика М., віком 7 місяців. Клінічний випадок опубліковано за згодою матері з дотриманням принципів біоетики.

Анамнестичні дані. Хлопчик народився від II вагітності, II пологів (I вагітність – здорова дівчинка, 8 років). Вагітність перебігала на тлі токсикозу першої половини та кровотечі на ранніх термінах. Пологи на 36-37 тижні вагітності природнім шляхом, однак із зеленими навколплідними водами. Дитина народилася із масою тіла 2390 г, довжиною тіла 51 см. Оцінка за шкалою Апгар склала 7-8 балів. Хлопчик виписаний додому з полового будинку на 6-ту добу, знаходився на грудному вигодовуванні. На 10-ту добу після народження мати звернулася до педіатра зі скаргами на млявість, погане смоктання, втрату ваги у дитини (маса тіла на 10-ту добу життя – 2100 г). Дитина була госпіталізована, відкориговане годування, виписаний додому зі стабільною прибавкою у масі тіла. В 3-х місячному віці стан дитини погіршився за рахунок появи судомного синдрому, з приводу чого був госпіталізований в стаціонар повторно.

Зі слів матері, у рідного брата та сестри батька дитини були летальні випадки немовлят у періоді новонародженості.

Клінічні прояви. На час госпіталізації у віці 3 міс. стан дитини важкий. Скарги матері на млявість дитини, погане смоктання, періодичне поперхування, слинотечу, судоми, що виникають по 3-5 разів на добу тривалістю 10-15 хв.

Шкіра чиста, бліда, підшкірно-жирова клітковина витончена, тургор тканин знижений. Волосся ламке, кучеряве, заплутане – kinky hair (рис. 1).



Рис. 1. Kinky Hair (ламке, кучеряве, заплутане волосся) у дитини із хворобою Менкеса

Затримка фізичного розвитку (співвідношення маса тіла/зріст у межах від –2 до –3 стандартного відхилення). При огляді виявлені судоми у вигляді мимовільних рухів язика, посмикування правої руки, асиметрія обличчя, підвищене слиновиділення. Голова збільшена за раху-

нок лобної та потиличної частини, широке перенісся, велике тім'ячко 3,5×3,5 см, не напружене. М'язовий тонус значно знижений. Голову не утримує. Патології з боку органів дихання та серцево-судинної системи не було виявлено. Периферичні лімфовузли не збільшені.

Живіт м'який, печінка виступає з під краю реберної дуги на 3 см, селезінка не збільшена. Наявна пахова правобічна кила. Сечовиділення не порушене. Випорожнення 4 рази на добу, жовто-зеленого кольору, кашкоподібні.

Дитина консультована неврологом. Призначена протисудомна терапія (фенобарбітал, депакін). У зв'язку із відсутністю позитивної динаміки, наявністю судомного синдрому, затримки психомоторного, фізичного розвитку хлопчик був направлений в НДСЛ «ОХМАТДИТ» для виключення спадкового порушення обміну речовин.

Проведені обстеження: тандемна мас-спектрометрія амінокислот та ацилкарнитинів у крові, метаболічний скринінг сечі, вміст олігосахаридів методом тонкошарової хроматографії – без патологічних відхилень; лактат 4,56 мкмоль/л (норма), активність галактозо-1-фосфат уридилтрансферази – 22 ОД/г гемоглобіну (норма), активність біотинідази – 10 нмоль/хв/мл плазми (норма). Разом з тим, було виявлено знижений рівень міді – 0,17 мг/л (норма – 0,8-1,55 мг/л) та церулоплазміну 0,053 г/л (норма – 0,2-0,4 г/л) у сироватці крові; знижений рівень міді в добовій сечі – 0,008 мг/24 год (норма – 0,012-0,08 мг/24 год).

Інструментальні методи дослідження: УЗД органів черевної порожнини – печінка помірно збільшена, однорідна, середньої ехогенності; з боку жовчного міхура, селезінки, нирок – патологічних змін не виявлено. Ехо КГ – без відхилень від норми.

ЕФГДС – без патологічних змін. НСГ – ехогенність паренхіми мозку підвищена, витончене мозолисте тіло, хвостате ядро ліворуч підвищеної ехогенності. ЕЕГ – па-

терн епілептиформної ЕЕГ з ознаками дезорганізації кіркового ритму. МРТ головного мозку – виявлено підвищену звивистість інтракраніальних судинних структур, зміни сигналу на рівні зовнішньої капсули, субдуральну гігрому.

Дані результатів досліджень МРТ головного мозку (підвищена звивистість судин), зниження рівня міді та церулоплазміну в плазмі крові, дозволили запідозрити у дитини хворобу Менкеса.

У подальшому дитині проведено молекулярно-генетичне дослідження мультигенної панелі «Спадкових епілепсій», що включала ген *ATP7A*. Дане обстеження проводилось у генетичній лабораторії «Invitae» (м. Сан-Франциско, США). За даними аналізу секвенування і тестування на делеції/дуплікації 1836 генів один патогенний варіант (в гомозиготному стані) був ідентифікований у *ATP7A* (делеція (Екзони2-17), що асоційований з Х-зчепленою хворобою Менкеса, синдромом потиличного рогу та дистальною спадковою моторною нейропатією. Також ідентифіковано алелі підвищеного ризику у *ABCG8* та *COL18 A1*, асоційований з аутосомно-рецесивним синдромом Кноблоха.

Дитина повторно була госпіталізована у віці 7 місяців. Вигодовування переважно зондом, самостійно смочке з пляшечки повільно. Шкіра чиста, бліда, підшкірно-жирова клітковина витончена. Голову не тримає, не сидить, не перевертається. Зір сумнівний, спостерігається горизонтальний ністагм, але на звуки реагує. Емоції негативні. Періодично спостерігаються посмикування кінцівок, переважно правої руки. Наявна затримка фізичного розвитку (рис. 2).



Рис. 2. Фенотип дитини із Хворобою Менкеса

Дитина виписана зі стаціонару із клінічним діагнозом: Хвороба Менкеса. Х-зчеплений тип успадкування. Набута внутрішня непрогресуюча, компенсована гідроцефалія. Вроджений ністагм обох очей. Часткова атрофія зорових нервів обох очей. Аневризма ДМПП. Правобічна пахово-каліткова кила. Хронічний аспіраційний синдром.

Відомо, що наразі мати з дитиною проживають в Італії, де хлопчик отримує саплементацию препарату

міді – гістидин міді по 250 мг двічі на добу та протисудомну терапію.

Висновки

1. Хвороба Менкеса характеризується аномалією метаболізму міді, яка обумовлена мутацією в гені *ATP7A*, розташованому на Хq13.3, який має 23 екзони. Цей ген відповідає за кодування 1500 амінокислот і у великій кількості експресується у різних органах. На сьогодні

в гені *ATP7A* виявлено близько 357 різних мутацій. Хвороба Менкеса є відносно рідкісним захворюванням із частотою 1 випадок на 100 000–250 000 живонароджених. Хвороба успадковується за X-зчепленим рецесивним типом та вражає майже виключно хлопчиків.

2. Діагноз хвороби Менкеса встановлюється на основі молекулярно-генетичного дослідження (тестування одного гена *ATP7A* або мультигенні панелі) та біохімічного фенотипу (зниження рівня міді та церулоплазміну у сироватці крові).

3. Представлено рідкісний клінічний випадок хвороби Менкеса у хлопчика. Діагноз підтверджено молекулярно-генетичним методом дослідження панелі «Спад-

кових епілепсій», яка включала ген *ATP7A* та біохімічного фенотипу.

4. Представлений у статті випадок демонструє складність діагностики хвороби Менкеса у періоді новонародженості через неспецифічність ознак захворювання (м'явість, кволе смоктання, втрата ваги тощо) та важливість біохімічного та молекулярно-генетичного методів дослідження плоду при наступній вагітності або у новонародженого сибса з метою ранньої діагностики та його лікування.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Література:

- Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab*. 2019; 126(1):6-13. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.12.005
- Morrell A, Tallino S, Yu L, Burkhead JL. The role of insufficient copper in lipid synthesis and fatty-liver disease. *IUBMB Life*. 2017; 69(4):263-270. doi: 10.1002/iub.1613
- Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(1):15-29. doi: 10.1038/nrneuro.2010.180
- Kaler SG, Ferreira CR, Yam LS. Estimated birth prevalence of Menkes disease and ATP7A-related disorders based on the Genome Aggregation Database (gnomAD). *Mol Genet Metab Rep*. 2020; 24:100602. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100602
- Ashrafi MR, Ghasemi D, Safavi M. Menkes Disease. *Arch Iran Med*. 2021; 1;24(12):919-920. doi: 10.34172/aim.2021.138
- Means MJ, Santos FJR, Sotardi ST, Beslow LA. Menkes Disease: Clinical Presentation and Imaging Characteristics. *Neuropediatrics*. 2022; 53(3):218-220. doi: 10.1055/a-1762-0354
- Møller LB, Hicks JD, Holmes CS, Goldstein DS, Brendl C, Huppke P, et al. Diagnosis of copper transport disorders. *Curr Protoc Hum Genet*. 2011; 17: Unit17.9. doi: 10.1002/0471142905.hg1709s70
- Kim YH, Lee R, Yoo HW, Yum MS, Bae SH, Chung SC, et al. Identification of a novel mutation in the ATP7A gene in a Korean patient with Menkes disease. *J Korean Med Sci*. 2011; 26(7):951-3. doi: 10.3346/jkms.2011.26.7.951
- Skjørringe T, Amstrup Pedersen P, Salling Thorborg S, Nissen P, Gourdon P, Birk Møller L. Characterization of ATP7A missense mutants suggests a correlation between intracellular trafficking and severity of Menkes disease. *Sci Rep*. 2017; 7(1):757. doi: 10.1038/s41598-017-00618-6
- Ferreira CR. Prevalence of adenylosuccinate lyase deficiency based on aggregated exome data. *Mol Genet Metab Rep*. 2017; 10: 81-82. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.12.009
- Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. Variation across 141,456 human exomes and genomes reveals the spectrum of loss-of-function intolerance across human protein-coding genes. *bioRxiv (Preprint)*. 2019; doi: 10.1101/531210
- Bhattacharjee A, Yang H, Duffy M, Robinson E, Conrad-Antoville A, Lu YW, et al. The Activity of Menkes Disease Protein ATP7A Is Essential for Redox Balance in Mitochondria. *J Biol Chem*. 2016; 291(32):16644-58. doi: 10.1074/jbc.M116.727248
- Donsante A, Yi L, Zerfas PM, Brinster LR, Sullivan P, Goldstein DS, et al. ATP7A gene addition to the choroid plexus results in long-term rescue of the lethal copper transport defect in a Menkes disease mouse model. *Mol Ther*. 2011; 19(12):2114-23. doi: 10.1038/mt.2011.143
- Evans JB, Hastings JG, Kaffenberger BH. Acquired Pili Torti. *JAMA Dermatol*. 2019; 155(4):488. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4677
- Gironi LC, Peruzzi C, Chierici V, Marolda A, Papa A, Zottarelli F, Savoia P, Bona G, Colombo E. Pili torti, pale and elastic skin, and severe neurological impairment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018; 16(3):360-363. doi: 10.1111/ddg.13407
- Ceccanti S, Mastrangelo M, Andreoli G, Denis A Cozzi DA. Laparoscopic patch repair of a Morgagni hernia in Menkes disease. *Asian J Endosc Surg*. 2021; 14(3):553-556. doi: 10.1111/ases.12865
- De Feyter S, Beyens A, Callewaert B. ATP7A-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes. *J Inherit Metab Dis*. 2023; 46(2):163-173. doi: 10.1002/jimd.12590
- Møller LB. Small amounts of functional ATP7A protein permit mild phenotype. *J Trace Elem Med Biol*. 2015; 31:173-7. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.07.022
- Hu W, Fang H, Tang J, Zhou Z, Wu L. Genetic analysis of a child with early onset neurodevelopmental disorder with involuntary movement and a literature review. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2023; 40(4):385-389. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20221206-00844
- Altarelli M., Ben-Hamouda N., Schneider A., Berger M. M. Copper deficiency: Causes, manifestations, and treatment. *Nutr. Clin. Pract*. 2019; 34 (4): 504-513. doi: 10.1002/ncp.10328
- Ahmed MI, Hussain N. Neuroimaging in Menkes Disease. *J Pediatr Neurosci*. 2017; 12(4):378-382. doi: 10.4103/jpn.JPN_20_17
- Bhat JN, Maertens P. Low function of natural killer cells in treated classic Menkes disease. *Turk J Pediatr*. 2020; 62(3):498-500. doi: 10.24953/turkjped.2020.03.021
- Gerdes AA, Møller LB, Horn N. Ethics in pre-ART genetics: a missed X-linked Menkes disease case. *J Assist Reprod Genet*. 2023; 40(4):811-816. doi: 10.1007/s10815-023-02778-z
- Ramani PK, Sankaran BP. Menkes Kinky Hair Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809752/>
- Wang Z, Chen Q, Wang Y, Liu L, Li C. Clinical and genetic analysis of three children with Menkes disease due to variants of ATP7A gene. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2023; 40(6):668-673. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20220816-00550

26. Chen J., Jiang Y., Shi H., Peng Y., Fan X., Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch.* 2020; 472(10):1415-1429. doi: 10.1007/s00424-020-02412-2
27. Li X, Jia T, Zhang X, Gan L, Guo Q, Li X. Pedigree study and analysis of ATP7A gene variants in three children with Menkes disease. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2021; 38(2):108-111. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20200216-00083
28. Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M. ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection: A gene analysis. *Pediatr Int.* 2019; 61(4):345-350. doi: 10.1111/ped.13817
29. Smpokou P, Samanta M, Berry GT, Hecht L, Engle EC, Lichter-Konecki U. Menkes disease in affected females: the clinical disease spectrum. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A (2):417-20. doi: 10.1002/ajmg.a.36853
30. Aguila-Rosas J, García-Martínez BA, Ríos C, Diaz-Ruiz A, Obeso JL, Quirino-Barreda CT, Ibarra IA, Guzmán-Vargas A, Lima E. Copper release by MOF-74(Cu): a novel pharmacological alternative to diseases with deficiency of a vital oligoelement. *RSC Adv.* 2024; 2;14(2):855-862. doi: 10.1039/d3ra07109j
31. Zlatic S, Comstra HS, Gokhale A, Petris MJ, Faundez V. Molecular basis of neurodegeneration and neurodevelopmental defects in Menkes disease. *Neurobiol Dis.* 2015; 81:154-61. doi: 10.1016/j.nbd.2014.12.024
32. Schmidt K, Ralle M, Schaffer T, Jayakanthan S, Bari B, Muchenditsi A, Lutsenko S. ATP7A and ATP7B copper transporters have distinct functions in the regulation of neuronal dopamine-β-hydroxylase. *J Biol Chem.* 2018; 293(52):20085-20098. doi: 10.1074/jbc.RA118.004889
33. Quarles Jr CD, Macke M, Michalke B, Zischka H, Karst U, Sullivan P, Field MP. LC-ICP-MS method for the determination of «extractable copper» in serum. *Metallomics.* 2020; 12(9):1348-1355. doi: 10.1039/d0mt00132e
34. Lee T, Yagi M, Kusunoki N, Nagasaka M, Koda T, Matsuo K, Yokota T, Miwa A, Shibata A, Morioka I, Kodama H, Takeshima Y, Iijima K. Standard values for the urine HVA/VMA ratio in neonates as a screen for Menkes disease. *Brain Dev.* 2015; 37(1):114-9. doi: 10.1016/j.braindev.2014.01.014
35. Fernandez Ballesteros MD, Gómez-Moyano E.J Visual Dermatology: Menkes Disease. *J Cutan Med Surg.* 2021; 25(2):211. doi: 10.1177/1203475420932516
36. Rangarh P, Kohli N. Neuroimaging findings in Menkes disease: a rare neurodegenerative disorder. *BMJ Case Rep.* 2018; 22: bcr2017223858. doi: 10.1136/bcr-2017-223858
37. Manara R, D'Agata L, Rocco MC, Cusmai R, Freri E, Pinelli L, Darra F, Procopio E, Mardari R, Zanusi C, Di Rosa G, Soddu C, Severino M, Ermani M, Longo D, Sartori S, Menkes Working Group in the Italian Neuroimaging Network for Rare Diseases.. Neuroimaging Changes in Menkes Disease, Part 1. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017; 38(10):1850-1857. doi: 10.3174/ajnr.A5186
38. Kim MY, Kim JH, Cho MH, Choi YH, Kim SH, Im YJ, Park K, Kang HG, Chae JH, Cheong HI. Urological Problems in Patients with Menkes Disease. *J Korean Med Sci.* 2018; 34(1): e4. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e4
39. Hui WF, Hon KL, Leung AKC, Pang KKY, Leung MWY. Tubular Dysfunction and Ruptured Ureter in a Child with Menkes Syndrome. *Case Rep Pediatr.* 2021; 17:2021:4398456. doi: 10.1155/2021/4398456
40. Caicedo-Herrera G, Candelo E, Pinilla J, Vidal A, Cruz S, Pachajoa HM. Novel ATP7A gene mutation in a patient with Menkes disease. *Appl Clin Genet.* 2018; 11:151-155. doi: 10.2147/TACG.S180087
41. Panichsillaphakit E, Kwanbunbumpen T, Chomtho S, Visuthranukul C. Copper-histidine therapy in an infant with novel splice-site variant in the ATP7A gene of Menkes disease: the first experience in South East Asia and literature review. *BMJ Case Rep.* 2022; 15(4): e247937. doi: 10.1136/bcr-2021-247937
42. Matsumoto A, Kano S, Kobayashi N, Matsuki M, Furukawa R, Yamagishi H, Yoshinari H, Nakata W, Wakabayashi H, Tsuda H, Watanabe K, Takahashi H, Yamagata T, Matsumura T, Osaka H, Mori H, Iwamoto S. Unfavorable switching of skewed X chromosome inactivation leads to Menkes disease in a female infant. *Sci Rep.* 2024; 3;14(1):440. doi: 10.1038/s41598-023-50668-2
43. Ogata R, Chong PF, Maeda K, Imagi T, Nakamura R, Kawamura N, Kira R. Long surviving classical Menkes disease treated with weekly intravenous copper therapy. *J Trace Elem Med Biol.* 2019; 54:172-174. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.04.020
44. Ojha R, Prasad AN. Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do. *J Multidiscip Healthc.* 2016; 9:371-85. doi: 10.2147/JMDH.S93454
45. Costa LS, Pegler SP, Lellis RF, Krebs VL, Robertson S, Morgan T, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA. Menkes disease: importance of diagnosis with molecular analysis in the neonatal period. *Rev Assoc Med Bras.* 2015; 61(5):407-10. doi: 10.1590/1806-9282.61.05.407

MENKES DISEASE: A LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

N. I. Tokarchuk¹, T. Chekotun¹, L. S. Starynets², V. Antonets¹, L. Stanislavchuk¹

**National Pirogov Memorial Medical University¹,
Vinnitsia Regional Children's Clinical Hospital²
(Vinnitsia, Ukraine)**

Summary.

Menkes Kinky Hair Disease (MKHD) is characterized by an abnormality in copper metabolism caused by a mutation in the ATP7A gene, which is located on Xq13.3 and has 23 exons. In addition, this gene encodes 1500 amino acids and is expressed in large quantities in various organs. It's worth mentioning that about 357 different mutations have been identified in the ATP7A gene. It is a relatively rare disease with an incidence of 1 case per 100,000 to 250,000 live births. MKHD is an X-linked recessive trait that almost exclusively affects boys.

The diagnosis of this rare disease is based on the genetic-molecular study of a metabolic disease panel, including the ATP7A gene and the biochemical phenotype (a decrease in serum copper and ceruloplasmin levels).

In developing therapeutic strategies for individuals with Menkes disease, three fundamental problems are being addressed: 1) unlocking the absorption of copper in the intestine; 2) making copper available to enzymes in cells that require it as a cofactor; and 3) identifying infants with Menkes disease and initiating treatment at a very early stage of life, before irreversible neurodegeneration occurs.

This article presents a clinical case of Menkes disease in a 7-month-old boy. The diagnosis was confirmed by molecular genetic testing (NGS) of the Neurometabolic Disorders Panel, which included the ATP7A gene and biochemical phenotype.

The described case illustrates the complexity of diagnosing Menkes disease in the neonatal period due to the non-specificity of disease symptoms (lethargy, weak sucking, weight loss, etc.) and the importance of biochemical and molecular genetic methods of fetal investigation in subsequent pregnancies or in a newborn sibling for early diagnosis and treatment.

This case will be published with the consent of the mother in accordance with bioethical principles.

Key words: Menkes disease; Infant; Diagnosis.

Контактна інформація:

Токарчук Надія Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії No1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Чекотун Тетяна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії No1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: tchecotun@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Старинець Людмила Сергіївна – педіатр, завідувач ІБВ Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради (м. Вінниця, Україна).

e-mail: starlyuda32@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0784-0277>

Researcher ID: <https://researchid.co/rid65797>

Антонець Валентина Андріївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії No1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: valentinaantnec38@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5375-7638>

Resercher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ACN-1759-2022>

Станіславчук Лариса Петрівна – асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: loris.p1978@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2028-6627>

Resercher ID: <https://ResearchID.co/rid65798>

Contact information:

Nadiia Tokarchuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine).

e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Tetiana Chekotun – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)

e-mail: tchecotun@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Liudmila Starynets – pediatrician, Head of Infectious Diseases Box Department, Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnitsya Regional Children's Clinical Hospital of Vinnitsya Regional Council» (Vinnitsa, Ukraine).

e-mail: starlyuda32@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0784-0277>

Researcher ID: <https://researchid.co/rid65797>

Valentina Antonets – PhD, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics No1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine).

e-mail: valentinaantnec38@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5375-7638>

Resercher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ACN-1759-2022>

Larysa Stanislavchuk – Assistant Professor, Department of Children Infections of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsya, Ukraine).

e-mail: loris.p1978@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2028-6627>

Resercher ID: <https://ResearchID.co/rid65798>



Надійшло до редакції 23.12.2023 р.

Підписано до друку 10.02.2024 р.

UDC 616.314-002-07-084-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.21

PRE- AND POST-NATAL METHODS
FOR PREVENTING EARLY CHILDHOOD
CARIES

*O. I. Godovanets, D. G. Romaniuk,
L. G. Hrynkevych, O. T. Khomyshyn*

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

Summary

In general, the world recognizes the lack of preventive measures against dental caries in children, as evidenced by its prevalence and intensity with a significant range of fluctuations.

The aim of the study. To describe modern approaches to the prevention of early childhood dental caries in children based on the analysis of foreign and domestic literature.

Materials and methods. The study used the bibliosemantic method and structural and logical analysis. The electronic databases PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science and EMBASE were used to search modern scientific literature using the key words «early childhood caries», «macro and trace elements», «probiotics», «prenatal prevention», «postnatal prevention», «oral cavity microflora».

Results and discussion. At this stage of caries development, the most effective prevention programs are those developed on the basis of methods to minimize the impact of risk factors for the development of the disease, such as microbial plaque, low resistance of dental tissues to demineralization, frequent consumption of carbohydrates. The practical implementation of comprehensive prevention programs is very difficult, as it should be carried out before the birth of a child and continue throughout life. Often the role of the dentist is to organize and monitor the program, while specific preventive measures can and should be implemented by health and education authorities, medical personnel, parents and educators. The greatest impact will be achieved through collaboration among specialists in various medical and non-medical fields.

Conclusions. Based on the analysis of the literature, there is a great interest of the world's leading scientists in the prevention of early childhood caries. However, the problems of developing adapted preventive measures taking into account etiologic factors remain relevant.

Key words: children, early childhood caries, prenatal prevention, postnatal prevention, probiotics, macro- and microelements.

Introduction

In general, the world recognizes the inadequacy of preventive measures against caries of temporary teeth in children, as evidenced by its prevalence and intensity with a significant range of fluctuations [1-8]. The prevalence of early childhood caries (ECC) in European children is also heterogeneous, in particular, in the United Kingdom the incidence in children aged 3 years is on average 12 % [9], in Switzerland – 24.8 % [10], in Spain – 28 % [11], in Sweden – from 1 to 12 % depending on the age [12], in France – 15.8 % [13], in Italy – 14.4 % [14], in Poland – from 46.6 % to 64.0 % depending on the place of residence [15]. Ukrainian researchers point out the high prevalence and intensity of caries in young children, which varies from region to region and reaches 90 % [16-17].

The aim of the study. To describe modern approaches to the prevention of early childhood dental caries in children based on the analysis of foreign and domestic literature.

Materials and methods. The study used the bibliosemantic method and structural and logical analysis. The electronic databases PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science and EMBASE were used to search modern scientific literature using the key words «early childhood caries», «macro and trace elements», «probiotics», «prenatal prevention», «postnatal prevention», «oral cavity microflora».

Results and discussion.

In 2016, a meeting of the Global Consultation on ECC was held in Thailand under the auspices of the WHO, which established uniform approaches to the prevention and treatment of dental caries in young children based on the evidence base and is the basis for the development and support of national programs [18-21]. According to this WHO expert consultation, preventive care should be provided at three levels: primary, secondary and tertiary.

Primary prevention of ECC includes promotion of healthy lifestyles and fluoride prophylaxis. It should be integrated into existing primary health care services, especially those related to maternal and child health. Special attention should be given to those who care for the child during the first three years, including feeding. The issues of aetiopathogenesis and prevention of ECC should be included in the curricula of all health care workers involved in working with newborns and young children. It is suggested that a health policy be developed that includes affordable and effective fluoride prophylaxis, a sugar-free diet and a safe environment.

Secondary prevention of ECC should focus on the early detection of caries lesions. Not only dental personnel, but also other health care professionals and even mothers should be trained to detect early signs of caries lesions. Oral health checks should be integrated into the child's overall health profile, which is assessed in the pediatric clinic during routine medical examinations, vaccinations, etc. The use of

fluoride remains relevant at this level. Parents and caregivers should actively and regularly participate in dental hygiene procedures and monitor the child's diet [22].

Tertiary prevention of ECC aims to reduce the negative impact of untreated caries and improve the quality of life of children without loss of functional potential. Treatment methods such as Atraumatic Restorative Treatment (ART), Simplified Modified ART (SMART), Interim Therapeutic Restoration (ITR) using glass ionomer cement as the material of choice for tertiary prevention are used. Depending on the child's behavior and cooperation, treatment under general anesthesia can be used, which of course requires much more resources than at the primary and secondary levels [23].

At this stage of caries development, the most effective prevention programs are those based on methods to minimize the impact of risk factors for the development of the disease, such as microbial plaque, low resistance of dental tissues to demineralization, and frequent consumption of carbohydrates. The practical implementation of comprehensive prevention programs is very difficult, as it should be carried out before the birth of a child and continue throughout life. Often the role of the dentist is to organize and monitor the program, while specific preventive measures can and should be implemented by health and education authorities, medical personnel, parents and educators. The greatest impact is achieved through collaboration between specialists from different medical and non-medical fields [24-28].

Soares RC et al. conducted a systematic review of the literature and identified effective methods of preventing early childhood caries, including: preventive dental programs for pregnant women; diet and nutrition counseling; prenatal oral care; maternal and child oral health promotion involving nurses; maternal oral health programs conducted by non-dentists; dental health education combined with fluoride use for children; early preventive visits to dental clinics; use of fluoride varnishes and toothpastes containing more than 1000 ppm fluoride [29].

Most scientists agree that the key role in the prevention of dental caries in young children is played by the child's mother. The relationship between the incidence of early childhood caries and the age, education, social and financial status of parents and their attitude to oral care and prevention of dental diseases in general has been established [30-34].

When carrying out preventive work with pregnant women, the following areas should be clearly separated: prevention of dental caries, periodontal pathology and other dental diseases in the women themselves; measures to ensure normal dental development in the fetus; prevention of dental caries in newborns and children in the first years of life. The state of oral hygiene of a pregnant woman and other family members is the key parameter to be taken into account when planning sanitary and educational work [35, 36].

Oral hygiene plays a key role in the pathogenesis of dental caries, so dentists should begin by teaching pregnant women, and later new mothers, proper oral hygiene [24, 37-39].

Since the key element in triggering the pathological process in enamel is the cariogenic microflora, scientists and clinicians have developed ways to restore or maintain

a healthy oral microbiome to prevent dental caries. Non-pharmaceutical measures that should be influenced include lifestyle, including oral hygiene and reduced sugar consumption. The main biological methods used in caries prevention are the use of inhibitors of microbial metabolism, pH-raising supplements, stimulation of salivation, and biofilm formation with prebiotics and probiotics [40, 41].

Probiotic bacteria are widely used in the fight against tooth decay, especially in pre-school children. The main natural means of their introduction are dairy products, fermented vegetables and sourdough bread. In addition, drops, tablets and lollipops containing different strains of lactobacilli and/or bifidobacteria are used to ensure both the general health of the child and oral health [42].

Numerous clinical trials have shown that probiotic therapy can selectively reduce the number of mutans streptococci [43]. Romani Vestman N et al. demonstrated a change in the oral microbiota after 12 weeks of administration of two strains of *Lactobacillus reuteri*, with an increase in the level of friendly non-mutans streptococci, while reducing the number of *S. mutans*, *Fusobacterium* spp. and *Prevotella* spp [44]. According to the results of Savychuk's research, the use of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 helps to reduce the number of mutans streptococci in saliva and improve the quality of oral hygiene [45].

There are few studies on prebiotics for caries prevention, with the exception of the amino acid arginine. A meta-analysis of clinical trials showed a synergistic effect of arginine in combination with fluoride on early crown and root caries compared to placebo or fluoride alone [46].

Another interesting aspect of prebiotics is breastfeeding. Breast milk contains about 7 % carbohydrates, mainly lactose, but is also rich in complex prebiotic oligosaccharides, so breastfeeding during the first year of life may protect the child from caries [47].

The pathogenetic prevention of dental caries also includes the use of fluorides, which contribute to the formation of caries-resistant enamel by forming hydroxiapatites and activating enamel remineralization processes. Nowadays, the use of fluoride-containing agents is the first among all caries prevention measures in children, but these methods are rarely used for early childhood caries and in the complex of prenatal prevention [48, 49].

Ukrainian scientists have developed and clinically proved the effectiveness of a caries prevention regimen for pregnant women and children, which includes the use of probiotic preparations (BioGaya Prodentis) for 10 days in the first and second trimesters of pregnancy for women with compensated caries and no periodontal tissue diseases; for women with sub and decompensated caries – for 14-20 days. To prevent infection of the newborn, the drug is repeatedly prescribed in 36-38 weeks of pregnancy (before delivery) [45].

In children of the first years of life, according to Smolyar NI and co-authors [50], the caries prevention algorithm should include a series of preventive measures, such as regular preventive measures to control plaque and *Str. mutans* contamination, professional oral hygiene if necessary, sanitary and educational work with the child's parents,

topical application of calcium and fluoride preparations (Tooth Mousse, MI Paste™, MI Paste Plus™, 10 % calcium gluconate solution, gels with aminofluoride, etc.).

In order to increase the effectiveness of caries prevention, it is advisable to include BioGaia Protectis in the caries prevention regimen of their mothers (once every 2-3 months for 10 days during the first year of life). For children it is recommended to use BioGaia Protectis baby drops: from the first days of life 5 drops once a day for 10 days, repeat the regimen during teething and every 2-3 months. The program for the prevention of dental caries in children over three years of age should include the probiotic «BioGaia Protectis» according to the following regimens: in the case of compensated caries, one lozenge every 3-6 months for 10 days; in the case of subcompensated and decompensated caries, one or two lozenges every 6 weeks for 10 days [45].

A phased scheme of prevention of caries of temporary teeth in children from birth to 24 months has been developed. According to VA Kuzmina and II Yakubova, in the first year of life great attention should be paid to breastfeeding, if necessary, artificial feeding should be organized and formulas containing *B. lactis*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *Str. termofilus* should be chosen. In case of intestinal dysbiosis of the infant, which can be caused by intrauterine infection or contamination of breast milk, it is recommended to use formulas with *Lactobacillus* spp. of the species *L. plantarum*, *L. fermentum* or *L. rhamnosus*. Another important element in the prevention of early childhood caries is the hygiene of persons in contact with the child and their education about neonatal oral hygiene. From 6 to 12 months of age, special attention is paid to the child's diet and individual oral hygiene. Preventive measures recommended for children aged 12 to 24 months include correction of diet and its regimen, normalization of oral biocenosis. In addition to a toothbrush and xylitol paste, the child's oral care should include remineralization therapy at least twice a year. With this scheme of preventive measures, the reduction of caries growth is 78.37 % [51].

For remineralization therapy in young children, it is desirable to use preparations based on calcium glycerophosphate, magnesium chloride and xylitol, which are safe and available for home use [52, 53].

NV Bidenko prevented dental caries in children under 3 years of age by using the fluoride preparation Bifluoride 12, applied to temporary teeth once a quarter, and the remineralizing gel R.O.C.S. Medical Minerals, applied daily at home for 1 month, alternating with the use of tooth mousse every 2 months. Toothpastes with a fluoride content of at least 500 ppm were recommended for oral care [40].

A complex consisting of a differentiated approach to the choice of toothbrush, the use of Sanodent mouthwash and fluoride-free toothpaste such as New Pearl Calcium, and the use of chewable tablets containing multivitamins and minerals (Multi-Tabs Baby Maxi) has been proposed for the treatment and prevention of dental caries in children aged 1-3 years [55].

For the prevention of early childhood caries, it was suggested that children aged 2-3 years should use Kinder

Biovital Gel systemically, apply Osteovit topically and rinse the mouth with Sanodent dental mouthwash [56].

A treatment and prevention complex for children aged 3 years, which included rational oral hygiene and the use of bioflavonoid-based drugs and calcium-containing agents, showed high efficacy [57]. The use of 10 % calcium gluconate solution and Biotrit Denta tablets is also effective [58].

For the treatment and prevention of early childhood caries in children aged 2-5 years, Kovalchuk VV suggested, in addition to conventional methods of exogenous prevention, in particular, remineralizing and antimicrobial therapy, the use of systemic antioxidants, adaptogens and anti-stress drugs such as Alphabet, Calcicor, Carniel, Lecithin, Biotrit-denta [59].

In order to influence the microbial landscape of the oral cavity of children, as well as to increase the secretion of oral fluid and lysozyme activity, a method of caries prevention of temporary teeth has been developed using the sorbent «Enterogel», which is used in the form of rinses [60].

A caries prevention complex has been developed for preschool children living in conditions of low fluoride intake in drinking water, which includes oral administration of the drug Vitafluor and topical application of the agent Osteovit, as well as fluoride toothpastes and deep fluoridation of enamel [61].

A treatment and preventive complex for caries of temporary teeth in children is proposed, taking into account the state of their dental health, in particular, it is recommended to differentiate the choice of toothpaste depending on the degree of intensity of the carious process: in the case of high and very high intensity, use a toothpaste with a concentration of amino fluorides (500 ppm), in the case of medium and low intensity – a toothpaste with a concentration of amino fluorides of 250 ppm. Exogenous preventive measures include fissure sealing, deep enamel fluoridation once a year, and application of fluoride varnishes such as Bifluorid-12 during preventive examinations [62].

The use of macro- and microelements in the prevention of dental caries is effective. Their systemic use reduces the frequency and intensity of damage to hard dental and periodontal tissues in children [63-65].

Conclusions. Thus, practical dentistry has a number of tools aimed at preventing the development of early childhood caries. The most effective among them are those that influence etiopathologic factors and minimize their impact. However, the issues of developing adapted preventive measures that take into account etiologic factors remain relevant.

Prospects for further research. Development and implementation of new methods of caries prevention in young children.

Conflict of interest: none

Funding sources: self-funded

References:

1. Ramos-Gomez F. Early Childhood Caries: Policy and Prevention. *J South Asian Assoc Pediatr Dent.* 2020;3(1):3-6. doi: 10.5005/jp-journals-10077-3040
2. Colak H, Dulgergil CT, Dalli M, Hamidi MM. Early childhood caries update: a review of causes, diagnoses, and treatments. *J Nat Sci Biol Med.* 2013;4(1):29-38. Available from: https://www.researchgate.net/publication/236600444_Early_Childhood_caries_update_a_review_of_causes_diagnoses_and_treatment doi: 10.4103/0976-9668.107257
3. Chanpum P, Duangthip D, Trairatvorakul C, Songsiripraduboon S. Early Childhood Caries and Its Associated Factors among 9- to 18-Month Old Exclusively Breastfed Children in Thailand: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health [Internet].* 2020[cited 2021 Feb 26];17(9):3194. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246726/pdf/ijerph-17-03194.pdf> doi: 10.3390/ijerph17093194
4. Prakash P, Subramaniam P, Durgesh BH, Konde S. Prevalence of early childhood caries and associated risk factors in preschool children of urban Bangalore, India: a cross-sectional study. *Eur J Dent.* 2012;6(2):141-52. doi: 10.1055/s-0039-1698943
5. Narang R, Saha S, Jagannath GV, Kumari M, Mohd S, Saha S. The maternal socioeconomic status and the caries experience among 2-6 years old preschool children of Lucknow city, India. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(7):1511-3. doi: 10.7860/JCDR/2013/5213.3176
6. Azevedo MS, Romano AR, Correa MB, dos Santos IS, Cenci MS. Evaluation of a feasible educational intervention in preventing early childhood caries. *Braz Oral Res [Internet].* 2015[cited 2021 Feb 11];29. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0089
7. de Souza MS, Vaz JDS, Martins-Silva T, Bomfim RA, Cascaes AM. Ultra-processed foods and early childhood caries in 0-3-year-olds enrolled at Primary Healthcare Centers in Southern Brazil. *Public Health Nutr [Internet].* 2020[cited 2021 Jan 17]. Available from: <https://europepmc.org/article/med/32847638> doi: 10.1017/s1368980020002839
8. Bittencourt JM, Martins LP, Paiva SM, Pordeus IA, Martins-Júnior PA, Bendo CB. Early childhood caries and oral health-related quality of life of Brazilian children: Does parents' resilience act as moderator? *Int J Paediatr Dent.* 2021;31(3):383-93. doi: 10.1111/ipd.12727
9. Public Health England. National Dental Epidemiology Programme for England: oral health survey of five-year-old children 2015. A report on the prevalence and severity of dental decay [Internet]. Dental Public Health Intelligence Team; 2016[cited 2021 Feb 10]. 41 p. Available from: <https://www.whittington.nhs.uk/document.aspx?id=14286>
10. Baggio S, Abarca M, Bodenmann P, Gehri M, Madrid C. Early childhood caries in Switzerland: a marker of social inequalities. *BMC Oral Health [Internet].* 2015[cited 2021 Feb 19];15:82. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511018/pdf/12903_2015_Article_66.pdf doi: 10.1186/s12903-015-0066-y
11. Tapias-Ledesma MA, Garrido PC, Pena MEY, Hernández-Barrera V, de Miguel AG, Jiménez-García R. Use of dental care and prevalence of caries among immigrant and Spanishborn children. *J Dent Child (Chic).* 2011;78(1):36-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22041007>
12. Anderson M, Dahllöf G, Warnqvist A, Grindefjord M. Development of dental caries and risk factors between 1 and 7 years of age in areas of high risk for dental caries in Stockholm, Sweden. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2021;22(5):947-57. doi: 10.1007/s40368-021-00642-1
13. Hernandez M, Chau K, Charissou A, Lecaillon A, Delsau A, Bruncher P, et al. Early predictors of childhood caries among 4-year-old children: a population-based study in north-eastern France. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2021;22(5):833-42. doi: 10.1007/s40368-021-00627-0
14. Ugolini A, Salamone S, Agostino P, Sardi E, Silvestrini-Biavati A. Trends in Early Childhood Caries: An Italian Perspective. *Oral Health Prev Dent.* 2018;16(1):87-92. doi: 10.3290/j.ohpd.a39816
15. Olczak-Kowalczyk D, Gozdowski D, Kaczmarek U. Factors Associated with Early Childhood Caries in Polish Three-Year-Old Children. *Oral Health Prev Dent.* 2020;18(1):833-42. doi: 10.3290/j.ohpd.a45088
16. Bidenko NV. Rannii kariies u ditei: stan problemy v Ukraini i v sviti [Early caries in children: the state of the problem in Ukraine and worldwide] [Internet]. Doctor Komarovskiy; 2017[Cited 2021 Jan 24]. Available from: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/4064?mode=full> (in Ukrainian)
17. Iakubova II, Kuzmina VA. Rannii dytiachyi kariies. Stan problemy v Ukraini. [Early childhood caries. The state of the problem in Ukraine]. *Suchasna stomatolohiia.* 2017;1:48-54. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2017_1_13 (in Ukrainian)
18. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Public Health Intervention against Early Childhood Caries: report of a meeting, Bangkok, Thailand, 26-28 January 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017[cited 2021 Feb 14]. 30 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255627/WHO-NMH-PND-17.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Phantumvanit P, Makino Y, Ogawa H, Rugg-Gunn A, Moynihan P, Petersen PE, et al. WHO Global Consultation on Public Health Intervention against Early Childhood Caries. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018;46(3):280-7. doi: DOI: 10.1111/cdoe.12362
20. Early Childhood Caries: IAPD Bangkok Declaration. *Int J Paediatr Dent.* 2019;29(3):384-6. doi: 10.1111/ipd.12490
21. Schmoeckel J, Gorseta K, Splieth CH, Juric H. How to Intervene in the Caries Process: Early Childhood Caries – A Systematic Review. *Caries Res.* 2020;54(2):102-12. doi: 10.1159/000504335
22. Corrêa-Faria P, Viana KA, Raggio DP, Hosey MT, Costa LR. Recommended procedures for the management of early childhood caries lesions – a scoping review by the Children Experiencing Dental Anxiety: Collaboration on Research and Education (CEDACORE). *BMC Oral Health [Internet].* 2020[cited 2021 Jan 18];20(1):75. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079355/pdf/12903_2020_Article_1067.pdf doi: 10.1186/s12903-020-01067-w
23. Duangthip D, Chen KJ, Gao SS, Lo ECM, Chu CH. Managing Early Childhood Caries with Atraumatic Restorative Treatment and Topical Silver and Fluoride Agents. *Int J Environ Res Public Health [Internet].* 2017[cited 2021 Feb 16];14(10):1204. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664705/pdf/ijerph-14-01204.pdf> doi: 10.3390/ijerph14101204
24. George A, Sousa MS, Kong AC, Blinkhorn A, Patterson Norrie T, Foster J, et al. Effectiveness of preventive dental programs offered to mothers by non-dental professionals to control early childhood dental caries: a review. *BMC Oral Health [Internet].* 2019[cited 2022 Apr 9];19(1):172. Available from: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12903-019-0862-x.pdf> doi: 10.1186/s12903-019-0862-x
25. Marquillier T, Delfosse C, Idoux J, Trentesaux T. Therapeutic education and oral health, an opportunity for the child. *Soins Pediatr Pueric.* 2022;43(324):40-4. doi: 10.1016/j.spp.2021.12.008

26. Lindvall K, Koistinen S, Ivarsson A, van Dijken J, Eurenus E. Health counselling in dental care for expectant parents: A qualitative study. *Int J Dent Hyg.* 2020;18(4):384-95. doi: 10.1111/idh.12461
27. Olatosi OO, Oladugba A, Oyapero A, Belie F, Owais AI, Weber-Gasparoni K, Sote EO, et al. A Preexperimental Study to Assess the Impact of an Interdisciplinary Educational Intervention on Nurses' Knowledge of Perinatal and Infant Oral Health Care. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2019;9(6):619-29. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_144_19
28. Perwez E, Sachdeva S, Khan A, Mallick R. Dental Health Concerns in Pregnancy: Need for a Collaborative Management Approach. *Br J Med Health Res.* 2020;7(10). doi: 10.46624/bjmhr.2020.v7.i10.001
29. Soares RC, da Rosa SV, Moysés ST, Rocha JS, Bettega PVC, Werneck RI, et al. Methods for prevention of early childhood caries: Overview of systematic reviews. *Int J Paediatr Dent.* 2021;31(3):394-421. doi: 10.1111/ipd.12766
30. Dhull SK, Dutta B, Devraj MI, Samir PV. Knowledge, Attitude, and Practice of Mothers towards Infant Oral Healthcare. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2018;11(5):435-9. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1553
31. Patel P, Stevermer J. Does preventive dental education for pregnant women help prevent early childhood caries in their children? *Evidence-Based Practice.* 2018;21(8):45. doi: 10.1097/01.EBP.0000545090.82120.7b
32. Petrauskienė S, Narbutaitė J, Petrauskienė A, Virtanen JI. Oral health behaviour, attitude towards, and knowledge of dental caries among mothers of 0- to 3-year-old children living in Kaunas, Lithuania. *Clin Exp Dent Res.* 2020;6(2):215-24. doi: 10.1002/cre2.272
33. Shenoy R, D'Souza V, Kundabala M, Jain A, Suprabha BS. Preventing Early Childhood Caries through Oral Health Promotion and a Basic Package for Oral Care: A Pragmatic Trial. *Contemp Clin Dent.* 2022;13(2):162-8. doi: 10.4103/ccd.ccd_873_20
34. Lotto M, Strieder AP, Aguirre APE, Moreira Machado MAA, Rios D, Cruvinel A, et al. Parental perspectives on early childhood caries: A qualitative study. *Int J Paediatr Dent.* 2020;30(4):451-8. doi: 10.1111/ipd.12622
35. Prykhodko-Dybska K. Nadannia ambulatornoi stomatolohichnoi dopomohy vahitnym.[Providing outpatient dental care for pregnant women]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys [Internet].* 2022[Cited Jun 11];3. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/181893/nadannya-ambulatornoyi-stomatologichnoyi-dopomogi-vagitnim> (in Ukrainian)
36. Raduchych O. Stomatolohichne zdorovia i vahitnist: osoblyvosti, обмеження, ryzyky.[Dental health and pregnancy: features, limitations, risks]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2019;1(1):17-8. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2019_1_№281_№29_5 (in Ukrainian)
37. Finlayson TL, Cabudol M, Liu JX, Garza JR, Gansky SA, Ramos-Gomez F. A qualitative study of the multi-level influences on oral hygiene practices for young children in an Early Head Start program. *BMC Oral Health [Internet].* 2019[cited 2022 Mar 04];19(1):166. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660967/pdf/12903_2019_Article_857.pdf doi: 10.1186/s12903-019-0857-7
38. Horowitz AM, Kleinman DV, Child W, Radice SD, Maybury C. Perceptions of Dental Hygienists and Dentists about Preventing Early Childhood Caries: A Qualitative Study. *J Dent Hyg.* 2017;91(4):29-36. Available from: <https://jdh.adha.org/content/jdenthgy/91/4/29.full.pdf>
39. Suprabha BS, D'Souza V, Shenoy R, Karuna YM, Nayak AP, Rao A. Early childhood caries and parents' challenges in implementing oral hygiene practices: a qualitative study. *Int J Paediatr Dent.* 2021;31(1):106-14. doi: 10.1111/ipd.12696
40. Twetman S. Prevention of dental caries as a non-communicable disease. *Eur J Oral Sci.* 2018;126(1):19-25. doi: 10.1111/eos.12528
41. Brecher EA, Lewis CW. Infant Oral Health. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(5):909-21. doi: 10.1016/j.pcl.2018.05.016
42. Twetman S, Jørgensen MR, Keller MK. Fifteen years of probiotic therapy in the dental context – what has been achieved? *J Calif Dent Assoc.* 2017; 45: 539-545. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19424396.2017.12222503>
43. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2016;48:16-25. doi: 10.1016/j.jdent.2016.03.002
44. Romani Vestman N, Chen T, Lif Holgerson P, Öhman C, Johansson I. Oral microbiota shift after 12-week supplementation with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and PTA 5289; A randomized control trial. *PLoS One.* 2015; 10: e0125812. doi: 10.1371/journal.pone.0125812
45. Savychuk NO. Innovatsiini pidkhody do profilaktyky kariiesu zubiv u ditei i vahitnykh zhinok.[Innovative approaches to the prevention of tooth decay in children and pregnant women]. *Suchasna stomatolohiia.* 2013;5:46-50. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2013_5_11 (in Ukrainian)
46. Li J, Huang Z, Mei L, Li G, Li H. Anti-Caries Effect of arginine-containing formulations in vivo: a systematic review and meta-analysis. *Caries Res* 2015;49: 606-17. doi: 10.1159/000435894
47. Avila WM, Pordeus IA, Paiva SM, Martins CC. Breast and bottle feeding as risk factors for dental caries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0142922. doi: 10.1371/journal.pone.0142922
48. Palmer CA, Gilbert JA. Position of the academy of nutrition and dietetics: the impact of fluoride on health. *J Acad Nut Diet.* 2012;112(9):1443-53. doi: 10.1016/j.jand.2012.07.012
49. Erkmén Almaz M, Akbay Oba A. Antibacterial activity of fluoride varnishes containing different agents in children with severe early childhood caries: a randomised controlled trial. *Clin Oral Invest.* 2020;24(6):2129-36. doi: 10.1007/s00784-020-03300-w
50. Smoliar NI, Solonko HM, Dubetska-Hrabous IS, Bezvushko EV, Moshchy OP. Pidvyshchennia efektyvnosti profilaktyky rannoho kariiesu molochnykh zubiv shliakhom spivpratsi pediatriv i dytiachykh stomatolohiv.[Increasing the effectiveness of early prevention of milk tooth caries through collaboration between pediatricians and pediatric dentists]. *Suchasna pediatriia.* 2012;5(45):52-4. Available on: https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=view_citation&hl=uk&user=1AfXXv4AAAAJ&citation_for_view=1AfXXv4AAAAJ:5nxA0vEk-isC (in Ukrainian)
51. Kuzmina VA, Yakubova II. Skhema profilaktyky kariiesu tymchasovykh zubiv u ditei do 24 misiatsiv.[Scheme for the prevention of caries in primary teeth in children up to 24 months]. *Suchasna stomatolohiia.* 2018;4:28-31. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2018_4_8 (in Ukrainian)
52. Kuzmina VA. Osoblyvosti profilaktyky zakhvoriuvan tverdykh tkanyh zubiv u ditei v antenatalnyi period yikh rozvytku (kliniko-eksperymentalne doslidzhennia).[Features of the prevention of diseases of hard tooth tissues in children during the antenatal period of their development (clinical-experimental study)]. [Abstract]. Kyiv; 2018. 20 p. Available from: <http://irbis-nbuv.gov.ua/publ/REF-0000767603> (in Ukrainian)

53. Bidenko NV. Alhorytm likuvalno-profilaktychnoi taktyky stosovno rannoho kariiesu tymchasovykh zubiv.[Algorithm of therapeutic and preventive tactics regarding early caries of primary teeth]. Suchasna stomatolohiia. 2015;2:50-4. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2015_2_14 (in Ukrainian)
54. Bidenko NV. Patohenez, klinichna kartyna, prohnouzuvannia, osoblyvosti likuvannia i profilaktyky kariiesu zubiv u ditei vikom do 3-kh rokiv.[Pathogenesis, clinical presentation, prognosis, features of treatment, and prevention of tooth decay in children up to 3 years old]. [Abstract]. Kyiv; 2012. 35 p. Available from: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/publ/REF-0000494792> (in Ukrainian)
55. Shepelia AV. Kariies tymchasovykh zubiv ta yoho profilaktyka u ditei molodshoho viku.[Caries of primary teeth and its prevention in young children]. [Abstract]. Poltava; 2011. 19p. Ukrainian. Available from: <http://irbis-nbuv.gov.ua/aref/20111025000534> (in Ukrainian)
56. Akzhytova HO. Pidvyshchennia rezystentnosti tverdykh tkanyn tymchasovykh zubiv u ditei iz dysbakteriozom kyshechnyku. [Increasing the resistance of hard tissues of primary teeth in children with intestinal dysbiosis]. [Abstract]. Poltava; 2011. 17 p. Available from: <http://irbis-nbuv.gov.ua/aref/20111003001184> (in Ukrainian)
57. Shtompel HV. Obruntuvannia zastosuvannia bioflavonoidiv v kompleksi profilaktyky kariiesu zubiv u ditei.[Substantiation of the use of bioflavonoids in the complex prevention of tooth caries in children]. [Abstract]. Odesa; 2010. 20 p. Available from: <http://irbis-nbuv.gov.ua/aref/20110405018371> (in Ukrainian)
58. Dubetska IS. Osoblyvosti klinichnogo perebihu ta profilaktyky kariiesu molochnykh zubiv.[Features of the clinical course and prevention of caries in primary teeth]. [Abstract]. Lviv; 2007. 20 p. Available from: <http://irbis-nbuv.gov.ua/aref/20081124030980> (in Ukrainian)
59. Kovalchuk VV. Patohenetychne obruntuvannia profilaktyky rannoho dytiachoho kariiesu u ditei nepromyslovoho rehionu. [Pathogenetic justification of the prevention of early childhood caries in children from a non-industrial region]. [Abstract]. Odesa; 2016. 20 p. Available from: <https://www.instom.od.ua/images/dissertations/.pdf> (in Ukrainian)
60. Levchenko NV, Amosova LI, Vashchenko Iu. Profilaktyka kariiesu tymchasovykh zubiv iz zastosuvanniam sorbentu «Enteroshel». Aktualni problemy suchasnoi medytsyny.[Prevention of caries in primary teeth using the sorbent «Enterogel»]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 2007;7(3):32-5. Available from: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/11524> (in Ukrainian)
61. Pynda MIA. Osoblyvosti perebihu i profilaktyky kariiesu zubiv u ditei doshkilnoho viku za umov defitsytu ftoru v pytnii vodi. [Features of the course and prevention of tooth caries in preschool-aged children in conditions of fluoride deficiency in drinking water]. [Abstract]. Odesa; 2015. 20 p. Available from: <http://irbis-nbuv.gov.ua/publ/REF-0000606719> (in Ukrainian)
62. Cherepiuk OM. Dvorchyni dosvid profilaktyky kariiesu tymchasovykh zubiv u ditei doshkilnoho viku.[Two-year experience in the prevention of caries in primary teeth in preschool-aged children]. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2017;1:383-90. Available from: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/11330/1/Cherepiuk_Two_year_experience_of%20carie_.pdf (in Ukrainian)
63. Hodovanets OI. Optyimizatsiia pryntsyviv diahnozyky, likuvannia ta profilaktyky stomatolohichnykh zakhvoriuvan u ditei iz suputnoiu patolohiieiu schytopodibnoi zalozy.[Optimization of the principles of diagnosis, treatment, and prevention of dental diseases in children with concurrent pathology of the thyroid gland]. [Abstract]. Ivano-Frankivsk; 2016. 32p. Available from: https://www.ifnmu.edu.ua/images/zagalna_informacia/spec_vcheni_radi/D20.601.01/godovanec/Avtoreferat.pdf (in Ukrainian)
64. Hrynkevych LH. Obhruntuvannia metodiv profilaktyky kariiesu zubiv u period formuvannia tymchasovoho prykusu z urakhuvanniam makro- i mikroelementnoho zabezpechennia orhanizmu dytny.[Substantiation of methods for preventing tooth decay during the formation of the temporary bite, taking into account the macro- and microelement status of the child's body]. [Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy]. Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2021. 224 p. Available from: <http://irbis-nbuv.gov.ua/aref/0821U102456> (in Ukrainian)
65. Romaniuk DH. Obruntuvannia metodiv antenatalnoi profilaktyky kariiesu zubiv u ditei z urakhuvanniam makro- i mikroelementnoho zabezpechennia orhanizmu vahitnoi zhinky.[Substantiation of methods for antenatal prevention of tooth decay in children, taking into account the macro- and microelement status of the pregnant woman's body]. [Dissertation for the award of the scientific degree of Doctor of Philosophy]. Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2023. 219 p. Available from: <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/20724> (in Ukrainian)

АНТЕНАТАЛЬНІ ТА ПОСТНАТАЛЬНІ МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ РАНЬОГО ДИТЯЧОГО КАРИЕСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ

О. І. Годованець, Д. Г. Романиук, Л. Г. Гринкевич, О. Т. Хомишин

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

Резюме.

У цілому у світі визнається недостатність профілактичних заходів щодо карієсу зубів у дітей, про що свідчать показники його поширеності та інтенсивності зі значним розмахом коливань.

Мета дослідження. Оприлюднити сучасні підходи у профілактиці раннього дитячого карієсу зубів у дітей на підставі аналізу закордонних та вітчизняних літературних джерел.

Матеріал і методи дослідження. Під час дослідження використано бібліосемантичний метод та структурно-логічний аналіз. Для пошуку сучасної наукової літератури були використані електронні бази даних PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science та EMBASE за ключовими словами: «early childhood caries», «macro- and trace elements», «probiotics», «antenatal prevention», «postnatal prevention», «microflora of the oral cavity».

Результати дослідження. На даному етапі розвитку карієсології найефективнішими є програми профілактики, розроблені на основі методів мінімізації впливу чинників ризику розвитку захворювання, таких як мікробний зубний наліт, низька резистентність зубних тканин до демінералізації та часте вживання вуглеводів. Практична реалізація комплексних програм профілактики є дуже складною, оскільки вона повинна проводитися ще до народження дитини та тривати все життя. Нерідко роль стоматолога полягає в організації та моніторингу програми, а конкретні профілактичні заходи можуть і повинні виконуватися органами охорони здоров'я та освіти, медичним персоналом, батьками та освітянами. Найбільший ефект дає кооперація між спеціалістами різних медичних і немедичних напрямків.

Висновки. На основі проведеного аналізу літератури прослідковується неабиякий інтерес провідних науковців світу до питань профілактики раннього дитячого карієсу. Однак актуальними залишаються питання розробки адаптованих профілактичних заходів з урахуванням етіологічних чинників.

Ключові слова: діти; ранній дитячий карієс; антенатальна профілактика; постнатальна профілактика; пробіотики; макро- та мікроелементи.

Contact Information:

O. I. Godovanets – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

ORCID ID: 0000-0002-1889-3893

Scopus Author ID: 57205579182

D. G. Romanuyk – assistant of the Department of Pediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

e-mail: romanyuk.d@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-3763-4720

L. G. Hrynkevych – assistant of the Department of Pediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

e-mail: grynkevych.l@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-2460-2105

O. T. Khomyshyn – a postgraduate of the Department of Pediatric Dentistry, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: homyshyn_oleksandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-8144-4257

Контактна інформація:

Годованець О. І. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

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

ORCID ID: 0000-0002-1889-3893

Scopus Author ID: 57205579182

Романюк Д. Г. – асистент кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: romanyuk.d@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-3763-4720

Гринкевич Л. Г. – асистент кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: grynkevych.l@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-2460-2105

Хомишин О. Т. – аспірант кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: homyshyn_oleksandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-8144-4257



Received for editorial office on 23/11/2023
Signed for printing on 14/02/2024

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

УДК 612.33-008.6-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.22

ДЕЯКІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕДУМОВИ
ФОРМУВАННЯ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ:
ЧАСТИНА 1

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

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

Аномальна мікробна колонізація кишківника від народження у дітей впливає на подальший ріст, розвиток і здоров'я, тобто призводить до короткострокових і довгострокових несприятливих наслідків. Формування мікробіоти передчасно народжених дітей має відмінності від мікробної колонізації доношених дітей. Адже передчасно народжені діти та їхні матері мають складніші пренатальні та постнатальні стани здоров'я, анатомо-функціональну незрілість органів і систем у залежності від терміну гестації. Материнські ускладнення, антибіотики, тип вигодовування та використання пробіотиків можуть суттєво впливати на мікробіоту кишечника передчасно народжених дітей у ранньому неонатальному періоді; однак з віком ці впливи зменшуються. Хоча на деякі фактори та процеси важко впливати, розуміння потенційних факторів та детермінант допоможе розробити своєчасні стратегії для формування здорової мікробіоти кишечника у передчасно народжених немовлят. У цьому огляді розглядаються деякі потенційні детермінанти мікробної колонізації кишечника у передчасно народжених дітей, механізми, що полягають в їх основі та рекомендації щодо усунення несприятливих наслідків.

Ключові слова: мікробна колонізація; передчасно народжені діти; материнські ускладнення; пробіотики.

Передчасне народження залишається основною причиною неонатальної смертності та асоціюється з підвищеним ризиком когнітивних порушень та відхилень нейророзвитку в дитинстві [1-3]. У короткостроковій перспективі передчасно народжені діти частіше зазнають кишкових ушкоджень через крихкий кишковий бар'єр і у 90 % випадків реалізують розвиток некротичного ентероколіту (НЕК), тяжкість якого пов'язана зі ступенем незрілості [4,5]. Доведено, що вищий ризик інших кишково-асоційованих захворювань також спостерігається саме у передчасно народжених немовлят [6,7].

Мікробіота кишечника (МК) включає трильйони мікроорганізмів, що населяють травну систему, є складною та динамічною [8]. Починаючи з народження, вона виконує важливі функції травлення, харчування та росту, а також бере участь у підтримці гомеостазу кишкового епітелію, активації та дозріванні імунної системи та стійкості до патогенів [9,10]. Зі стрімким розвитком метагеномного напрямку досліджень в останні роки склад і функції МК передчасно народжених дітей широким вивчаються.

Колонізація кишківника починається ще внутрішньоутробно. Період відразу після народження відіграє життєво важливу роль у становленні МК. Патерни мікробної колонізації у передчасно народжених дітей свідомо відрізняються від таких у доношених дітей через пренатальні фактори, спосіб народження, тип вигодовування та застосування антибіотиків [11]. Саме порушення здорової колонізації кишківника після народження підвищує ризик розвитку НЕК, пізнього сепсису, дитячого ожиріння, астми, IgE-асоційованої екземи, аутизму та порушень нейророзвитку [12-15]. Ці дані підкреслюють важливу роль мікробної колонізації.

Відомо, що були проведені дослідження, які доводять гіпотезу про «внутрішньоутробну колонізацію кишків-

ника», цілком викреслюючи першу гіпотезу про «стерильний кишківник при народженні» [16-17]. Однак, нещодавно були опубліковані результати досліджень, що ставлять під сумнів гіпотезу про «внутрішньоутробну колонізацію кишківника».

Sharlandjjeva et al. (2023), проаналізувавши плацентарні ворсинки, материнські децидуальні оболонки та тканини ембріональних органів зубів від 5 до 19 тижнів гестаційного віку, висунули гіпотезу про те, що чисельність мікробіоти плаценти може бути пов'язана з плацентарною перфузією [18]. Однак їхні спостереження не підтвердили існування очевидного мікробіому плаценти на ранніх термінах вагітності [18]. Не було ніякого перекриття між бактеріальною ДНК, виявленою в різних дослідженнях секвенування, а мікробіота з низькою чисельністю і низькою біомасою, здавалося, була далека від того, щоб потенціювати «колонізацію плода». Дослідження за участю 537 жінок (318 з несприятливими наслідками вагітності та 219 жінок з контрольної групи) виявило надзвичайно малу кількість бактеріальної ДНК, більшість з якої була ідентифікована як забруднення від лабораторних реагентів та обладнання [19]. В іншому дослідженні препарати фетальних кишківників були отримані від добровільно перерваних плодів на 14-23 тижнях вагітності, і жодної бактеріальної ДНК не було виявлено [20]. Крім того, в інших експериментах на тваринах не було виявлено доказів існування мікробних спільнот у тканинах плода та плаценти макак-резусів та мишей [21]. Таким чином, підтримка гіпотези «внутрішньоутробної мікробної колонізації» потребує більш якісних доказів. Однак дослідження мікробіому плода залишається складним завданням через некультивований вміст, ризики, пов'язані з інвазивним дослідженням плода та потенційну контамінацію [22]. Як наслідок, сучасна думка та підтримка гіпотези «стерильного кишківника» залишаються основними [23].

Високопродуктивні молекулярні методи допомагають глибше зрозуміти деталі мікробної колонізації [24]. Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria та Proteobacteria є основними мікроорганізмами, що зустрічаються у кишківнику здорових дорослих людей. Загальноприйнято вважати, що новонароджені мають нормальну початкову колонізацію мікробіоти з піхви та прямої кишки матері під час вагінальних пологів. Діти, народжені шляхом кесаревого розтину, переносять бактерії зі шкіри медичних працівників та/або із навколишнього середовища. Після взаємодії з материнською мікробіотою численні фактори сприяють початковій колонізації та розвитку МК, включаючи передчасні пологи, тип вигодовування, антибіотикотерапію та пробіотики [24]. Протягом перших кількох днів життя у кишківнику передчасно народжених дітей домінують Bifidobacterium та Enterobacteriaceae, але з 10-го дня до 3-місячного віку домінують Bifidobacterium та Bacteroides [25,26].

Мікробна колонізація кишківника у передчасно народжених дітей значно відрізняється від колонізації в доношених новонароджених, демонструючи меншу різноманітність, затримку колонізації біфідобактеріями та більший ріст умовно-патогенних мікроорганізмів, включаючи ентерококи, стафілококи та ентеробактерії, у ранньому віці [27]. У перший тиждень життя різноманіття мікробіоти у передчасно народжених дітей є низьким, з колонізацією факультативними бактеріями, такими як Enterobacteriaceae, Streptococcus, Enterococcus і Staphylococcus [25,28]. Зі збільшенням постменструального віку (ПМВ) серед передчасно народжених дітей, яких вигодовували грудним молоком, МК змінюється від домінування стафілококів та ентерококів до домінування ентеробактерій і, нарешті, до анаеробних родів з домінуванням біфідобактерій, таких як Bacteroides та Clostridium [29]. Різноманітність збільшується протягом 2 місяців [30]. Незалежно від гестаційного віку при народженні, кишківник немовлят починає наближатися до складу МК з домінуванням біфідобактерій, що є показником здорової мікробіоти, після 30 тижнів ПМВ [29].

Коли немовлят відлучають від грудей, у складі МК поступово переважають анаеробні кластриди [31,32]. Припинення грудного вигодовування впливає на мікробний склад і функції більш суттєво, ніж додавання твердої їжі [31]. Цей процес має вирішальне значення для перетворення на мікробіоту дорослого типу [32]. Приблизно до 2 років МК дітей нагадує МК дорослих [26]. Серйозні захворювання (наприклад, НЕК або пізній сепсис), вплив антибіотиків та кесарів розтин можуть не мати значного довгострокового впливу на МК у передчасно народжених дітей.

Материнські передумови. Переважає думка, що до народження плід розвивається в стерильному середовищі. Наявність бактерій в амніотичній порожнині та плодових оболонках часто асоціюється з передчасними пологами. Вплив нестерильного внутрішньоутробного середовища посилює аберантну початкову колонізацію МК, індувану передчасними пологами [33,34]. Перспективне поздовжнє дослідження показало, що під

час госпіталізації жінок з передчасними пологами, які зазнали передчасного розриву ембріональних оболонок та хоріоамніоніту, мали більш високу кількість кишкових патогенних бактерій (включаючи Staphylococcus, Streptococcus, Serratia та Parabacteroides), ніж вагітні, які не мали передчасних пологів, незалежно від постнатальної антибіотикотерапії. Крім того, було зазначено про значно вищу колонізацію кишечника стафілококом у новонароджених, які перенесли хоріоамніоніт при госпіталізації; однак ці зміни не були постійними [33,34].

На відміну від них, немовлята, чиї матері мали неінфекційні ускладнення вагітності, такі як гестаційний цукровий діабет (ГЦД) або преєклампсія, показали інший ГМ, ніж здоровий контроль [34,35]. Преєклампсія та ГЦД впливають на материнську МК [36,37]. Хоча точний механізм перенесення мікроорганізмів кишечника від матері до плоду невідомий, можливо, що МК новонароджених слідує материнським змінам [38]. При виписці, Escherichia/Shigella була значно нижче у кишківнику передчасно народжених дітей від матерів з преєклампсією [35]. Поширеність Firmicutes і Proteobacteria значно зменшилася у новонароджених від матерів з ГЦД [36]. Крім того, відносна чисельність Prevotella та Lactobacillus також була значно нижчою [39]. Однак через 5 років у перехресному дослідженні після пологів у 237 осіб чисельність 15 провідних родів та різноманіття були подібними між групами з ГЦД та без ГЦД, як у жінок, так і у новонароджених [40]. Примітно, що склад мікробіому у матері та її власної дитини залишався подібним до складу мікробіому порівняно з іншими.

Материнська МК має значення для імунного розвитку немовлят, нейророзвитку дітей та розвитку астми [41]. Після народження передача мікробів від матері до дитини через кишечник необхідна для встановлення МК немовляти [42]. У дитячому віці ця передача є значною та стабільною, а спільні види складаються приблизно з половини однакових штамів [43]. Втручання в материнську МК до пологів може бути новою стратегією модуляції МК немовляти, особливо коли у матері спостерігається дисбактеріоз кишечника.

Пробіотики. Пробіотики визначаються ВООЗ як живі мікроорганізми, які при вживанні в достатній кількості приносять користь для здоров'я людини [44]. Молочнокислі бактерії родів Lactobacillus (включаючи L. acidophilus і L. rhamnosus) і Bifidobacterium (включаючи B. bifidum, B. animalis subsp. lactis і B. longum subsp. infantis) є найбільш часто використовуваними пробіотичними бактеріями у людей для корекції порушень мікробіоти, за ними йдуть Streptococcus, Enterococcus, Lactococcus, Pediococcus, Bacillus, Escherichia та деякі штами дріжджів Saccharomyces [45]. У дослідженнях на людях і тваринах було доведено, що пробіотики всебічно впливають на здоров'я хазяїна. З'являється все більше доказів того, що пробіотики ефективні у зміцненні здоров'я та покращенні несприятливих наслідків для передчасно народжених дітей [46]. Переваги включають нормалізацію аберантного МК, зменшення мікробіота-асоційованих захворювань та покращення результатів

у тендітних новонароджених. Зміни в МК при застосуванні пробіотичної терапії часто є транзиторними, але на ранніх етапах життя, особливо у неонатальному періоді в передчасно народжених дітей, виправлення абераційного МК в короткостроковій перспективі може принести неабияку користь.

Багато великих багатоцентрових досліджень і плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень надали докази того, що застосування пробіотичної профілактики може запобігти розвитку НЕК і сепсису [47], скоротити час перебування в лікарні і знизити показники загальної смертності [48]. Однак ефективність пробіотиків залежить від штаму бактерій, що використовується в дослідженнях [49].

Ми розглянемо вплив найбільш перспективних і поширених штамів пробіотиків на кишківник передчасно народжених дітей і коротко підсумуємо потенційні механізми дії різних пробіотиків, особливо тих, що використовуються для профілактики або лікування НЕК і пізнього неонатального сепсису (ПНС).

Найпоширеніші штами пробіотиків.

Bifidobacterium breve strain BBG-001. Багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження 3 фази (дослідження PiPS) показало, що суміш, доповнена штамом *B. breve* BBG-001, не впливає на частоту виникнення ПНС, НЕК або смерті при передчасному народженні [49]. Для подальшого вивчення впливу пробіотиків на МК у передчасно народжених дітей в іншому дослідженні [50] було досліджено 88 зразків фекалій (48 плацебо та 40 пробіотиків) на 36 тижні ПМВ і не було виявлено статистично значущої різниці в мікробному складі або різноманітності між групами. Крім того, не було зафіксовано жодних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням пробіотиків [49].

У наступному дослідженні немовлятам з ДММТ0 (n = 22) вводили *B. breve* M-16 V від народження до виписки з лікарні (n = 12), або не лікували – контрольна група (n = 10). Значної різниці в альфа-різноманітності між групами не спостерігалось [51]. Відносна чисельність *Bifidobacterium* та *Enterococcus* була значно вищою, тоді як чисельність *Rothia*, *Lactococcus* та *Klebsiella* була значно нижчою в групі, що отримувала M-16 V. Чисельність *Bifidobacterium* spp., *B. breve*, *B. longum* і *B. catenulatum* була значно вищою в групі, яка отримувала M-16 V, ніж у контрольній групі. Крім того, колонізація M-16 V зберігалася щонайменше кілька тижнів після припинення прийому пробіотиків [51]. Li et al. (2004) припустили, що раннє призначення *B. breve* мало позитивний ефект, сприяючи колонізації біфідобактерій

і знижуючи сприйнятливість до колонізації потенційними патогенами [52].

Bifidobacterium lactis. У когортному дослідженні 138 передчасно народжених дітей вигодовували грудним молоком (ГМ, n = 31), пробіотичною формулою (ПФ, n = 59) (*Bifidobacterium lactis*) або непробіотичною формулою (НПФ, n = 48), і досліджували поздовжні зміни різноманітності та складу МК [53]. Різноманітність (індекс Шеннона та індекс Сімсона) була найвищою в групі ПФ в перший тиждень, і вона була значно вищою, ніж у групі ГМ на шостому тижні після народження. У групі НПФ відносна кількість ентерококів була вищою (28,20 %), ніж у групах ГМ (19,57 %) та ПФ (9,57 %). Біфідобактерії поступово збільшувалися у всіх немовлят, з більшою часткою в групі ПФ, ніж в інших двох групах. Склад МК у трьох групах мали тенденцію до схожості на 12-му тижні. Отже, прийом пробіотику *Bifidobacterium lactis* може впливати на колонізацію МК і зменшувати кількість деяких потенційних патогенів.

Bifidobacterium longum subsp. infantis. Нещодавнє обсерваційне дослідження [54], що складалося з 77 РКД, показало, що *B. infantis* EVC001 зменшує запалення кишківника. У групі, яка отримувала *B. longum subsp. infantis* EVC001 (n = 31), було виявлено більшу кількість біфідобактерій, і значно нижчі рівні ключових прозапальних біомаркерів, ніж у контрольній групі (n = 46). Крім того, *B. longum subsp. infantis* EVC001 покращував функціональну здатність МК у передчасно народжених дітей. У дослідженні ProPrems на дуже недоношених немовлятах (n = 1099) добавка *B. longum subsp. infantis* BB-02, *Streptococcus thermophilus* TH-4 та *B. animalis subsp. lactis* BB-12® була пов'язана зі збільшенням кількості біфідобактерій незабаром після народження, що сприяло зниженню ризику розвитку НЕК [55]. Початок прийому цієї добавки протягом 5 днів після народження був пов'язаний з підвищеним виявленням пробіотичних видів протягом періоду дослідження, що свідчить за покращення подальшої мікробної колонізації [56].

Продовження у наступному номері.

Джерело фінансування. Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

Література:

1. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):408-417. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30108-7
2. Zhu Z, et al. Mortality and morbidity of infants born extremely Preterm at Tertiary Medical Centers in China from 2010 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2021;3;4(5): e219382. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.9382.
3. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Gestational age at birth and cognitive outcomes in adolescence: population based full sibling cohort study. *BMJ*. 2023;380: e072779. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072779>
4. Lemme-Dumit JM, et al. Altered gut Microbiome and Fecal Immune phenotype in early Preterm Infants with Leaky Gut. *Front Immunol*. 2022; 23:13:815046. doi: 10.3389/fimmu.2022.815046.
5. Ma B, et al. Highly Specialized Carbohydrate Metabolism Capability in *Bifidobacterium* strains Associated with Intestinal Barrier Maturation in Early Preterm Infants. *mBio*. 2022; 13(3): e0129922. doi: 10.1128/mbio.01299-22.

6. Healy DB, Ryan CA, Ross RP, Stanton C, Dempsey EM. Clinical implications of preterm infant gut microbiome development. *Nat Microbiol.* 2022; 7(1):22-33. doi: 10.1038/s41564-021-01025-4.
7. Humberg A, et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol.* 2020; 42(4):451-468. doi: 10.1007/s00281-020-00803-2.
8. Brody H. The gut microbiome. *Nature.* 2020; 577(7792): S5. doi: 10.1038/d41586-020-00194-2. Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, Ganai-Vonarburg SC.
9. Maternal microbiota, early life colonization and breast milk drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol.* 2021; 13:12:683022. doi: 10.3389/fimmu.2021.683022.
10. Durda-Masny M, Ciomborowska-Basheer J, Makałowska I, Szwed A. The Mediating Role of the gut microbiota in the physical growth of children. *Life (Basel)* 2022;20;12(2):152. doi: 10.3390/life12020152.
11. Aguilar-Lopez M, Dinsmoor AM, Ho TTB, Donovan SM. A systematic review of the factors influencing microbial colonization of the preterm infant gut. *Gut Microbes.* 2021;13:1-33. doi: 10.1080/19490976.2021.1884514.
12. Stewart CJ, et al. Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls. *Microbiome.* 2017;12;5(1):75. doi: 10.1186/s40168-017-0295-1.
13. De Musis C, et al. Inflammatory Bowel Diseases: the role of gut microbiota. *Curr Pharm Des.* 2020;26(25):2951-2961. doi: 10.2174/1381612826666200420144128.
14. Fu X, Li S, Jiang Y, Hu X, Wu H. Necrotizing Enterocolitis and Intestinal Microbiota: the timing of Disease and Combined Effects of multiple species. *Front Pediatr.* 2021;9: 657349. doi: 10.3389/fped.2021.657349
15. Lee CC, et al. Gut dysbiosis, bacterial colonization and translocation, and neonatal Sepsis in very-low-birth-weight Preterm Infants. *Front Microbiol.* 2021;12:746111. doi: 10.3389/fmicb.2021.746111
16. Li Y et al. In utero human intestine harbors unique metabolome, including bacterial metabolites. *JCI Insight*;2020;5;5(21): e138751. doi: 10.1172/jci.insight.138751
17. de Goffau MC, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* 2019;572(7769):329-334. doi: 10.1038/s41586-019-145
18. Sharlandjjeva V, Beristain AG, Terry J. Assessment of the human placental microbiome in early pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1096262. doi: 10.3389/fmed.2023.1096262
19. Xiaoyu Chen, Yongyan Shi Determinants of microbial colonization in the premature gut. *Mol Med.*2023;5;29(1):90. doi: 10.1186/s10020-023-00689-4.
20. Theis KR, Romero R, Winters AD, Jobe AH, Gomez-Lopez N. (2020a) Lack of Evidence for Microbiota in the Placental and Fetal Tissues of Rhesus Macaques. *ASM Journals.*2020;5(3):1-15. doi: <https://doi.org/10.1128/msphere.00210-20>
21. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5:48. DOI 10.1186/s40168-017-0268-4
22. Theis KR, et al. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220:267e261-267e239. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.018.
23. Liu YX, et al. A practical guide to amplicon and metagenomic analysis of microbiome data. *Protein Cell.* 2021; 12(5):315-330. doi: 10.1007/s13238-020-00724-8.
24. Collado MC, Cernada M, Bäuierl C, Vento M, Pérez-Martínez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes.* 2012;3(4):352-365. doi: 10.4161/gmic.21215
25. Bokulich NA, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8:343ra382. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121.
26. Arbolea S, Solís G, Fernández N, de los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M. Facultative to strict anaerobes ratio in the preterm infant microbiota: a target for intervention? *Gut Microbes.* 2012;3(6):583-588. doi: 10.4161/gmic.21942
27. Itani T, et al. Establishment and development of the intestinal microbiota of preterm infants in a lebanese tertiary hospital. *Anaerobe.* 2017;43:4-14. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.11.001.
28. Younge N et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight* 2019; 3;4(19): e127806. doi: 10.1172/jci.insight.127806.
29. Korpela K, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep.* 2018;8:2453. DOI:10.1038/s41598-018-20827-x
30. Drell T, et al. The development of gut microbiota in critically ill extremely low birth weight infants assessed with 16S rRNA gene based sequencing. *Gut Microbes.* 2014;5:304-12. doi: 10.4161/gmic.28849.
31. Oyedemi OT, Shaw S, Martin JC, Ayeni FA, Scott KP. Changes in the gut microbiota of nigerian infants within the first year of life. *PLoS ONE.* 2022;17: e0265123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265123>
32. Bäckhed F, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 2015;17:690-703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
33. Chernikova DA, et al. Fetal exposures and perinatal influences on the stool microbiota of premature infants. *J Matern Fetal Neona.* 2016;29(1):99-105. doi: 10.3109/14767058.2014.987748.
34. Roswall J, et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):765-776e763. doi: 10.1016/j.chom.2021.02.021.
35. Westaway JAF et al. The bacterial gut microbiome of probiotic-treated very-preterm infants: changes from admission to discharge. *Pediatric Research.*2022;92:142-150. doi: 10.1038/s41390-021-01738-6.
36. Chen X, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut.* 2020;69:513-22. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319101
37. Li P, et al. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: a two-sample mendelian randomization study. *BMC Med.* 2022;20(1):443. doi:10.1186/s12916-022-02657-x.

38. Valles-Colomer M, et al. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. *Nature*. 2023;614:125-35. doi: 10.1038/s41586-022-05620-1.
39. Su M, et al. Diversified gut microbiota in newborns of mothers with gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2018;13: e0205695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205695>
40. Hasan S, et al. Gut microbiome in gestational diabetes: a cross-sectional study of mothers and offspring 5 years postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97(1):38-46. doi: 10.1111/aogs.13252.
41. Sun Z, et al. Revealing the importance of prenatal gut microbiome in offspring neurodevelopment in humans. *EBioMedicine*. 2023;90:104491. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104491
42. Ferretti P, et al. Mother-to-infant Microbial Transmission from different body Sites Shapes the developing infant gut Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2018; 11;24(1):133-145.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.005.
43. Valles-Colomer, M. et al. Variation and transmission of the human gut microbiota across multiple familial generations. *Nat. Microbiol*. 2022;7:7-96.<https://doi.org/10.1038/s41564-021-01021-8>
44. Morelli L, Capurso L. (2012) *FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later*. *J Clin Gastroenterol*: S1-2. doi: 10.1097/MCG.0b013e318269fdd5.
45. Koutsoumanis K, et al. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 15: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2021. *Efsa j*. 2022;20: e07045. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7045>
46. Tanaka K et al. (2019) Poor Bifidobacterial Colonization Is Associated with Late Provision of Colostrum and Improved with Probiotic Supplementation in Low Birth Weight Infants. *Nutrients* 11. doi: 10.3390/nu11040839
47. Oncel MY, et al. Lactobacillus Reuteri for the prevention of necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2): F110-115. doi: 10.1136/archdischild-2013-304745.
48. Sun J, et al. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, mortality, length of Hospital Stay, and Weight Gain in very Preterm Infants: a Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2017;8(5):749-63. doi: 10.3945/an.116.014605.
49. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:649-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01027-2.
50. Millar M, et al. The Microbiome of Infants recruited to a Randomised Placebo-controlled Probiotic Trial (PiPS Trial). *EBioMedicine*. 2017;20:255-62. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.019.
51. Horigome A, et al. Colonization of supplemented Bifidobacterium breve M-16V in low Birth Weight Infants and its Effects on their gut microbiota weeks post-administration. *Front Microbiol*. 2021;12:610080. doi: 10.3389/fmicb.2021.610080.
52. Li Y, et al. Effects of bifidobacterium breve supplementation on intestinal flora of low birth weight infants. *Pediatr Int*. 2004;46:509-15. doi: 10.1111/j.1442-200x.2004.01953.x
53. Chi C et al. Early Gut Microbiota Colonisation of Premature Infants Fed with Breastmilk or Formula with or without Probiotics: A Cohort Study. *Nutrients*.2019; 14;13(11):4068. doi: 10.3390/nu13114068.
54. Nguyen M, et al. Impact of Probiotic B. infantis EVC001 feeding in premature infants on the gut Microbiome, Nosocomially Acquired Antibiotic Resistance, and enteric inflammation. *Front Pediatr*. 2021;9:618009. doi: 10.3389/fped.2021.618009.
55. Plummer EL, et al. Gut microbiota of preterm infants supplemented with probiotics: sub-study of the ProPrem trial. *BMC Microbiol*. 2018;18:184. doi: 10.1186/s12866-018-1326-1.
56. Plummer EL et al. The effect of probiotic supplementation on the gut microbiota of preterm infants. *J Med Microbiol*.2021;70(8): 001403.. doi: 10.1099/jmm.0.001403

SOME POTENTIAL REQUIREMENTS FOR THE FORMATION OF THE GUT MICROBIOTA IN PRETERM INFANTS: PART 1

T. Znamenska, O. Vorobiova

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

Summary.

Abnormal microbial colonization of the gut from birth in newborns affects growth, development, and health, leading to short- and long-term adverse effects. The microbiota of preterm infants differs from that of term ones. This is because preterm infants and their mothers have more complicated prenatal and postnatal health conditions and anatomically-functional immaturity of organs and systems depending on gestational age. Maternal conditions, antibiotics, type of feeding, and use of probiotics can significantly affect the gut microbiota of preterm infants in the early neonatal period; however, these effects decrease with age. Although some factors and processes are difficult to intervene or avoid, understanding the potential factors and determinants will help to develop timely strategies to promote a healthy gut microbiota in preterm infants. This review discusses potential determinants of gut microbial colonization in preterm infants, the underlying mechanisms, and recommendations for addressing adverse effects.

Key words: Microbial Colonization; Preterm Infants; Maternal Complications; Probiotics.

BB-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія

Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватись з лікарем та ознайомитися з листком-вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки: +380 44 4952866 (вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, patient.safety.ukraine@sandoz.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літера Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація неонатологів України» (м. Київ, Україна)

e-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Воробйова Ольга Володимирівна – д.мед.н., професор, провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Contact Information:

Tetiana Znamenska – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Head of the Department of Neonatology SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», President of the Association of Neonatologists of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Olga Vorobiova – DM, Professor, Leading Researcher of the Department of Neonatology SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>



Надійшло до редакції 25.12.2023 р.
Підписано до друку 10. 02.2024 р.

УДК: 616.61/62-07-08-053.2:614.253.1/2-051
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.23

*В. Безрук, Д. Андрійчук, М. Веля,
Л. Ринжук, Т. Булик*

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АЛГОРИТМИ ДІЙ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ

Резюме

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – це наявність маркерів патологічних змін сечовидільної системи тривалістю понад 12 тижнів незалежно від їх причини. Число випадків серед дітей з хворобами сечовидільної системи має документовану підтверджену хронічну хворобу нирок згідно впровадженого регіонального реєстру хворих з хронічною хворобою нирок, але спостерігається її значне поширення. Ранні прояви ХХН часто недооцінюються та своєчасно не лікуються. ХХН та хронічна ниркова недостатність – не є вузько специфічною нефрологічною проблемою.

В умовах сьогодення, військової агресії та наслідків впливу пандемії коронавірусу 2019 (COVID-19), що призвело до руйнування стандартних шляхів (клінічних маршрутів пацієнта) у наданні медичної допомоги особливої актуальності в Україні набуває питання надання медичної допомоги дитячому населенню на засадах доказової та персоніфікованої медицини, яка за стратегією ВООЗ має відповідати потребам і бути безпечною, ефективною, своєчасною і належної якості. Впровадження інновацій у педіатричну практику щодо стандартизації медичної допомоги допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних дій. Залучення фахівців інших спеціальностей (лікарі загальної практики – сімейної медицини, ендокринологи, урологи, кардіологи, педіатри, окулісти) до менеджменту ХХН без координації співпраці для забезпечення принципу наступності утруднює діагностичний та/або терапевтичний супровід пацієнта.

Рання діагностика, правильна тактика ведення нефрологічних пацієнтів дитячого віку при захворюваннях сечовидільної системи у дітей на амбулаторному етапі є важливою складовою при наданні інтегрованої, пацієнтоорієнтованої медичної допомоги в практиці лікаря загальної практики – сімейної медицини. У статті висвітлено клініко-діагностичні алгоритми дій лікаря загальної практики – сімейної медицини щодо тактики ведення пацієнтів дитячого віку з найбільш поширеними нефрологічними симптомами: лейкоцитурією (бактерійурією), протеїнурією та еритроцитурією.

Наукове дослідження виконане в межах наукової тематики кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету та 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: 01.01.2022–31.12.2026 рр.).

Ключові слова: медична допомога; діти; сечовидільна система, інфекції сечовидільних шляхів, COVID-19, хронічна хвороба нирок.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – це наявність маркерів патологічних змін сечовидільної системи тривалістю понад 12 тижнів незалежно від їх причини. Число випадків серед дітей з хворобами сечовидільної системи має документовану підтверджену хронічну хворобу нирок згідно впровадженого регіонального реєстру хворих з хронічною хворобою нирок, але спостерігається її значне поширення. Ранні прояви ХХН часто недооцінюються та своєчасно не лікуються. ХХН та хронічна ниркова недостатність – не є вузько специфічною нефрологічною проблемою [1, 2].

В умовах сьогодення: військова агресія та наслідки впливу пандемії коронавірусу 2019 (COVID-19), що призвели до руйнування стандартних шляхів (клінічних маршрутів пацієнта) у наданні медичної допомоги особливої актуальності в Україні набувають питання надання допомоги на засадах доказової та персоніфікованої

медицини. Впровадження інновацій у педіатричну практику щодо стандартизації медичної допомоги допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних дій. Залучення фахівців інших спеціальностей (лікарі загальної практики – сімейної медицини, ендокринологи, урологи, кардіологи, педіатри, окулісти) до менеджменту ХХН без координації співпраці для забезпечення принципу наступності утруднює діагностичний та/або терапевтичний супровід пацієнта [3].

Основним показником стадій ХХН є рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яка точно і просто характеризує функціональний стан нирок. Згідно класифікації хвороб сечової системи (2017 р.), у дітей до 18-ти років для розрахунку ШКФ використовують адаптовану формулу Шварца (Bedside Schwartz) [4, 5]:

$$\text{ШКФ} = \frac{K \times \text{зріст дитини (см)}}{\text{креатинін сироватки крові (мкмоль/л)} \times 0,0113}$$

де K – стала константа для дітей першого року – 0,45, недоношених дітей першого року життя – 0,33, хлопчиків старше 13 років – 0,7, інші – 0,55.

Референтні величини клубочкової фільтрації (мл/хв.) у дітей та підлітків: на 1 тижні життя $40,6 \pm 14,8$ мл/хв.; від 2-8 тижнів життя – $65,5 \pm 24,8$ мл/хв.; старше 8-ми тижнів до 2-х років – $95,7 \pm 21,7$ мл/хв.; від 2-х до 12 років – $133,0 \pm 27,0$ мл/хв.; 13-21 рік, чоловіки – $140,0 \pm 30,0$ мл/хв.; 13-21

рік, жінки – $126,0 \pm 22,0$ мл/хв. Прогресування ХХН визначають за розрахованою ШКФ: при її зниженні на 25 % або більше порівняно з попереднім значенням. Ризик прогресування залежить від стадії ХХН, рівня альбумінурії, тому і визначає частоту обстеження пацієнта на рік [4, 5].

Контингент пацієнтів, що підлягають обстеженню – слід звернути увагу на такі фактори, як:

- стійка анемія [6, 7, 8];
- затримка зростових показників фізичного розвитку, диспропорційний фізичний розвиток (показник ІМТ (індекс маси тіла) пацієнта знаходиться нижче 10 перцентилі) [9, 10];
- деформація скелету [9, 10];
- енурез, нейрогенні розлади сечопуску [11, 12];
- ніктурія, поліурія [13, 14, 15];
- при підвищенні артеріального тиску, та/або інші серцево-судинні захворювання [14, 16, 17, 18];
- цукровий діабет (I та II типу) [19, 20, 21, 22];
- набряки, зміни в біохімічних аналізах крові (підвищення креатиніну та/або сечовини) [23, 24];
- обтяжений сімейний анамнез, захворювання нирок, уроджені вади розвитку органів сечової системи (наявність спадкових захворювань нирок: полікістоз, мультикістоз, хронічної хвороби нирок, хронічної ниркової недостатності та інші) [25, 26];
- призначення ліків з відомою нефротоксичністю та проведення хіміотерапії [27].

Інфекції сечовидільних шляхів (ІСШ) – часта патологія, яка за своєю поширеністю поступається лише інфекціям дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту [28, 29].

В Україні лікарі сімейної медицини займаються переважно першим епізодом ІСШ, та спостереженням в динаміці за пацієнтом після уточнення діагнозу. Основою діагностики у нефрологічній практиці є загальний аналіз сечі із дотриманням техніки забору біологічного матеріалу. Загальний аналіз сечі – це скринінговий, уніфікований метод (табл. 1) діагностики захворювань сечовидільної системи [29].

Техніка забору біологічного матеріалу для загального аналізу сечі: проведення ретельного туалету статевих органів перед дослідженням; забір проводити із середньої порції сечі, особливо при використанні сечоприймача; дослідження зібраної сечі доцільне до однієї години після її забору при кімнатній температурі або до 3 годин при температурі від +20С до +80С (бокова панель холодильника) та дотриманні даних умов при транспортуванні.

Таблиця 1

Референтні значення загального аналізу сечі у дітей

Лейкоцити	Еритроцити	Білок
Дівчатка – до 6-8 в полі зору. Хлопчики – до 4-5 в полі зору.	Відсутні або поодинокі, до 2-х в препараті	Відсутній або сліди (0,033 ‰)

При виявленні змін у загальному аналізі сечі пацієнта слід призначити проведення аналізу сечі за Нечипоренком [4] із дотриманням техніки забору біологічного матеріалу – наявність лейкоцитурії (більше 4000 в 1 мл у дівчат та 2000 в 1 мл у хлопчиків) свідчить про інфікування се-

чових шляхів пацієнта та необхідності проведення бактеріологічного дослідження сечі (табл. 2). При використанні сечоприймача про стерильність сечі свідчить негативний результат дослідження сечі, а позитивний результат не є вірогідним через можливу контамінацію (забруднення) сечі.

Таблиця 2

Критерії інфекції сечової системи при наявній бактеріурії (дослідження середньої порції сечі без використання сечоприймача)

> 10 ⁵ колоній-утворюючих організмів (КУО)/мл одного виду (<i>E.coli</i>)	> 1-5x10 ⁴ КУО/мл для дітей від 0-3 місяців	> 10 ⁴ КУО/мл для умовно-патогенної флори (<i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i>)	Будь-яка кількість КУО/мл для <i>Pseudomonas spp.</i>	> 10 ³ -10 ⁴ КУО/мл при повторних однотипних результатах
----------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------

Таким чином, з огляду на результати досліджень українських й закордонних науковців та рекомендації міжнародних настанов, звертаємо увагу на наступні позиції алгоритму клініко-діагностичних дій на етапі надання первинної медичної допомоги:

1. ІСШ – група захворювань органів сечовидільної системи без уточнення топічного рівня ураження мікробно-запального характеру, займає провідне місце серед інфекційної патології у дитячій популяції [4, 28, 29, 30];

2. ІСШ підтверджується при наявності значимої лейкоцитурії > 6 в полі зору у хлопчиків та > 10 в полі зору у дівчаток, яка поєднана з бактеріурією > 104 КУО/мл [28, 29, 30] (рис. 1).

3. Підвищення температури тіла не асоціюється з ІСШ, виявлення джерела інфекції, як причини лихоманки, знижує ймовірність ІСШ у дітей [30, 31].

4. Ізольована лейкоцитурія, ізольована бактеріурія не підтверджують інфекцію сечової системи у дітей до 6 місяців життя [30, 31].

5. На результат аналізу можуть впливати наявність фімозу у хлопчиків та синехій у дівчаток [30].

6. рН сечі більше 7,0 є сприятливим середовищем для розвитку бактерій. Фосфати (діти молодшої вікової групи, що споживають багато молока) створюють лужну реакцію сечі [30, 31].

7. Каламутна сеча та сеча з неприємним запахом є «маркером» у алгоритмі лабораторної діагностики ІСШ [28, 29, 30].

8. При виявленні білку в сечі – до обстежити дитину для визначення функціональної, в тому числі ортостатичної, або персистуючої (постійної) протеїнурії [1, 2] (рис. 2).

9. При виявленні еритроцитів, перевищенні їх кількості в сечовому осаді – диференціювати їх ренальне або постренальне походження [1, 2, 30, 31] (рис. 3).

10. Методи візуалізації при ІСШ включають обов'язкове проведення УЗД нирок і сечового міхура, мікційної цистограми після першого епізоду інфекції хлопчикам і другого – дівчаткам [28, 29, 30, 31].

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ЛЕЙКОЦИТУРІЇ



Рис. 1. Клініко-діагностичний алгоритм дій лікаря при лейкоцитурії

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ПРОТЕЇНУРІЇ

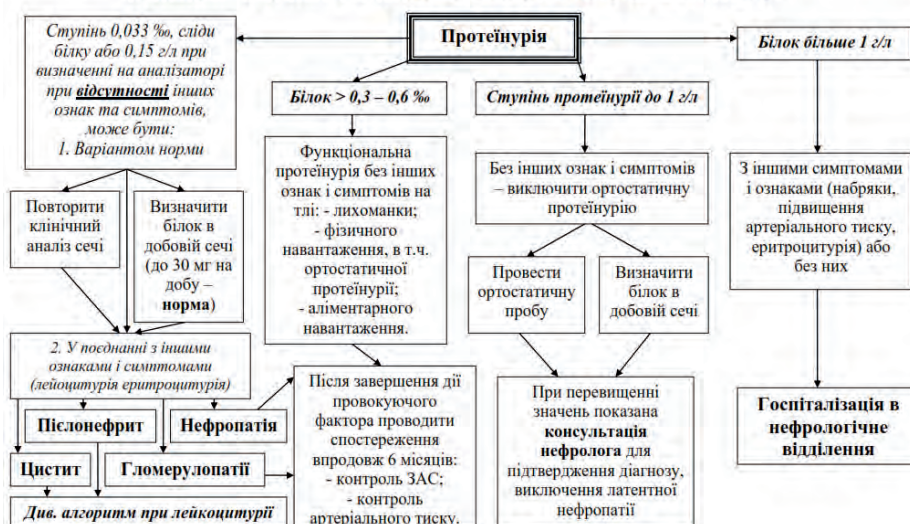


Рис. 2. Клініко-діагностичний алгоритм дій лікаря при протеїнурії

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ЕРИТРОЦИТУРІЇ



Рис. 3. Клініко-діагностичний алгоритм дій лікаря при еритроцитурії

11. При рецидиві ІСШ у дітей до 5 років з 3-го епізоду інфекції показано проведення мікційної цистограми навіть за відсутності патологічних змін за даними УЗД сечової системи, у хлопчиків до 1 року – з другого епізоду [28, 29, 30, 31].

12. При неускладненій ІСШ у дітей доцільно уникати застосування антибіотиків широкого спектра дії та використовувати альтернативні підходи – призначати антибактеріальні препарати рослинного походження або урологічні вакцини [28, 29, 30, 31, 32].

13. Призначення антибіотикотерапії дітям слід проводити з урахуванням даних регіонального моніторингу щодо антибіотикорезистентності основних груп уропатогенів [28, 29, 30, 31, 32].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без фінансової підтримки.

Література:

1. Neyra JA, Chawla LS. Acute Kidney Disease to Chronic Kidney Disease. *Crit Care Clin.* 2021 Apr;37(2):453-474. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33752866/> doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.013
2. Martin P, Awan AA, Berenguer MC, Bruchfeld A, Fabrizi F, Goldberg DS, Jia J, Kamar N, Mohamed R, Pessôa MG, Pol S, Sise ME, Balk EM, Gordon CE, Adam G, Cheung M, Earley A, Jadoul M. Executive Summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Dec;102(6):1228-1237. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36411019/> doi: 10.1016/j.kint.2022.07.012
3. Bezruk V, Ivanov D, Fomina S, Andriychuk T, Pervozvanska O, Andriychuk T. Standardization of provision of medical care for children: joint agreed local clinical protocol of medical care for children with urinary tract infections at the level of the hospital district. *KIDNEYS* [Internet]. 2022 Jul 13 [cited 2023 Nov. 1];11(2):92-103. Available from: <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/366> doi: 10.22141/2307-1257.11.2.2022.366
4. Classification of diseases of the urinary system. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis.* 2017;56(4):3-16. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzhn_2017_4_2.
5. Lewis TV, Harrison DL, Gildon BL, Carter SM, Turman MA. Applicability of the Schwartz Equation and the Chronic Kidney Disease in Children Bedside Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate in Overweight Children. *Pharmacotherapy.* 2016 Jun;36(6):598-606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27138894/> doi: 10.1002/phar.1763
6. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018 Feb;33(2):227-238. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412770/> doi: 10.1007/s00467-017-3663-y
7. Batte A, Menon S, Ssenkusu J, Kiguli S, Kalyesubula R, Lubega J, Mutebi EI, Opoka RO, John CC, Starr MC, Conroy AL. Acute kidney injury in hospitalized children with sickle cell anemia. *BMC Nephrol.* 2022 Mar 18;23(1):110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35303803/> doi: 10.1186/s12882-022-02731-9
8. Fishbane S, Brunton S. Improving Detection and Management of Anemia in CKD. *J Fam Pract.* 2022 Jul;71(6 Suppl): S23-S28. doi: 10.12788/jfp.0411. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35960947/>
9. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, Wicart P, Bockenbauer D, Santos F, Levchenko E, Harvengt P, Kirchhoff M, Di Rocco F, Chaussain C, Brandi ML, Savendahl L, Briot K, Kamenicky P, Rejnmark L, Linglart A. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul;15(7):435-455. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068690/> doi: 10.1038/s41581-019-0152-5
10. Del Pino M, Viterbo GL, Arenas MA, Perez Garrido N, Ramirez P, Marino R, Belgorosky A, Fano V. Growth in height and body proportion from birth to adulthood in hereditary hypophosphatemic rickets: a retrospective cohort study. *J Endocrinol Invest.* 2022 Jul;45(7):1349-1358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35226335/> doi: 10.1007/s40618-022-01768-9
11. Lionarons JM, de Groot IJM, Fock JM, Klinkenberg S, Vrijens DMJ, Vreugdenhil ACE, Medici-van den Herik EG, Cuppen I, Jaeger B, Niks EH, Hoogerhuis R, Platte-van Attekum N, Feron FJM, Faber CG, Hendriksen JGM, Vles JSH. Prevalence of Bladder and Bowel Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy Using the Childhood Bladder and Bowel Dysfunction Questionnaire. *Life (Basel).* 2021 Jul 30;11(8):772. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440515/> doi: 10.3390/life11080772
12. Ziaei E, Dorreh F, Yousefichaijan P, Sarmadian R, Sajjadi N, Kahbazi M. Evaluation of the association between asthma and non-neurogenic urinary incontinence in children; a case-control study. *BMC Pediatr.* 2023 Mar 30;23(1):141. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36997891/> doi: 10.1186/s12887-023-03958-7
13. Borg B, Kamperis K, Olsen LH, Rittig S. Evidence of reduced bladder capacity during nighttime in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* 2018 Apr;14(2):160.e1-160.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174376/> doi: 10.1016/j.jpuro.2017.09.021
14. Kamperis K. Nocturnal enuresis in children: The role of arginine-vasopressin. *Handb Clin Neurol.* 2021;181:289-297. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34238464/> doi: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00021-X
15. Jørgensen CS, Kamperis K, Knudsen JH, Kjeldsen M, Christensen JH, Borch L, Rittig S, Palmfeldt J. Differences in the urinary metabolome and proteome between wet and dry nights in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and nocturnal polyuria. *Pediatr Nephrol.* 2023 Oct;38(10):3347-3358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37140712/> doi: 10.1007/s00467-023-05963-5
16. Lava SA, Bianchetti MG, Simonetti GD. Salt intake in children and its consequences on blood pressure. *Pediatr Nephrol.* 2015 Sep;30(9):1389-96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127918/> doi: 10.1007/s00467-014-2931-3
17. Fujita H, Matsuoka S, Awazu M. Visit-to-visit blood pressure variability in children and adolescents with renal disease. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Oct;22(5):1150-1156. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29536392/> doi: 10.1007/s00467-014-2931-3
18. Cortes C, Brandão JM, Cunha DB, Paravidino VB, Sichieri R. Blood pressure variation and ultra-processed food consumption in children with obesity. *Eur J Pediatr.* 2023 Sep;182(9):4077-4085. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37401980/> doi: 10.1007/s00431-023-05076-z

19. Schwandt A, Bergis D, Denkinger M, Gollisch KSC, Sandig D, Stingl H, Zimny S, Holl RW. Risk factors for decline in renal function among young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018 Oct;32(10):940-946. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055905/> doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.07.007
20. Boettcher C, Utsch B, Galler A, Grasmann C, Borkenstein M, Denzer C, Heidtmann B, Tittel SR, Holl RW; DPV initiative. Estimated Glomerular Filtration Rates Calculated by New and Old Equations in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes-What to Do With the Results? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 21;11:52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153499/> doi: 10.3389/fendo.2020.00052
21. Lopez LN, Wang W, Loomba L, Afkarian M, Butani L. Diabetic kidney disease in children and adolescents: an update. *Pediatr Nephrol*. 2022 Nov;37(11):2583-2597. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34913986/> doi: 10.1007/s00467-021-05347-7
22. Perkins BA, Lovblom LE, Lanctôt SO, Lamb K, Cherney DZI. Discoveries from the study of longstanding type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021 Jun;64(6):1189-1200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33661335/> doi: 10.1007/s00125-021-05403-9
23. Tapia C, Bashir K. Nephrotic Syndrome. 2023 May 29. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262216/>
24. Zabala Ramirez MJ, Stein EJ, Jain K. Nephrotic Syndrome for the Internist. *Med Clin North Am*. 2023 Jul;107(4):727-737. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37258010/> doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.006
25. Monet-Didailler C, Chateil JF, Allard L, Godron-Dubrasquet A, Harambat J. Néphrocalcinose de l'enfant [Nephrocalcinosis in children]. *Nephrol Ther*. 2021 Feb;17(1):58-66. French. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461896/> doi: 10.1016/j.nephro.2020.12.001
26. Thirion A, Sempels M. Gestion des reins natifs chez les patients transplantés rénaux dans le cadre d'une polykystose rénale autosomique dominante [Management of native kidneys in renal transplant recipients with autosomal dominant polycystic kidney]. *Rev Med Liege*. 2021 Dec;76(12):850-854. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34881827/> (in French)
27. Zhao M, Sun S, Huang Z, Wang T, Tang H. Network Meta-Analysis of Novel Glucose-Lowering Drugs on Risk of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec 31;16(1):70-78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33376101/> doi: 10.2215/CJN.11220720
28. Brandström P, Hansson S. Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2022 Dec;69(6):1099-1114. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36880924/> doi: 10.1016/j.pcl.2022.07.003
29. Bezruk V, Ivanov D. Improving medical standards of care to children of an early and preschool age with urinary tract infections at the primary care stage. *KIDNEYS [Internet]*. 15, Feb 2022 [cited 2023 Oct 29];10(4):196-200. Available from: <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/346> doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247894
30. The European Association of Urology (EAU). Paediatric Urology Guidelines [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 29]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology/summary-of-changes/2021>
31. Boon HA, Van den Bruel A, Struyf T, Gillemot A, Bullens D, Verbakel JY. Clinical Features for the Diagnosis of Pediatric Urinary Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*. 2021;19(5):437-446; Available from: <https://www.annfam.org/content/19/5/437> doi: <https://doi.org/10.1370/afm.2684>
32. Bezruk VV, Shkrobanet ID., Godovanets OS., Buriak OH., Pervozvanska OL., Honcharuk LM., Voytkovich NI., Makarova OV., Yurkiv OI., Sheremet MI., Hresko MM., Velia MI., Yurniuk SV., Hresko MD., Bulyk TS., Rynzhuk LV. Management of antibacterial therapy of infectious and inflammatory diseases of the urinary tract in children and regional peculiarities during the COVID-19 pandemic. *Journal of Medicine and Life [Internet]*. 2022 [cited 2023 Oct 29];15(5):617-619. Available from: <https://medandlife.org/wp-content/uploads/6.-jml-2021-0293.pdf> doi: 10.25122/jml-2021-0293

CLINICAL DIAGNOSTIC ALGORITHMS OF ACTION IN THE PRACTICE OF A DOCTOR OF GENERAL PRACTICE – FAMILY MEDICINE DISEASES OF THE URINARY SYSTEM IN CHILDREN

V. Bezruk, D. Andriychuk, M. Velia, L. Rynzhuk, T. Bulyk

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

Summary.

Chronic kidney disease (CKD) is the presence of markers of pathological changes in the urinary system lasting more than 12 weeks, regardless of their cause. The number of cases in children with diseases of the urinary system has documented confirmed chronic kidney disease according to the implemented regional registry of patients with CKD, but its significant spread is observed. Early manifestations of CKD are often underestimated and not treated in time. CKD and chronic renal failure are not a narrowly defined nephrological problem. Nowadays, military aggression and the consequences of the 2019 coronavirus pandemic (COVID-19), which led to the destruction of standard ways (patient clinical routes) in the provision of medical care, the issue of providing medical care to children on the basis of evidence-based and personalized medicine is of particular relevance in Ukraine, which, according to the WHO strategy, should meet the needs and be safe, effective, timely and of appropriate quality. The introduction of innovations in pediatric practice in terms of standardization of medical care helps the physician to act effectively in specific clinical situations, avoiding ineffective actions. Involvement of specialists of other specialties (general practitioners-family medicine, endocrinologists, urologists, cardiologists, pediatricians, ophthalmologists) in the management of CKD without coordination of cooperation to ensure the principle of continuity complicates the diagnostic and/or therapeutic support of the patient. Early diagnosis, proper management tactics of pediatric patients with diseases of the urinary system at the outpatient stage is an important component in the provision of integrated, patient-oriented medical care in the practice of a general practitioner-family medicine. The article highlights the clinical and diagnostic algorithms of action of a general practitioner-family medicine regarding the tactics of management of pediatric patients with the most common nephrological symptoms: leukocyturia (bacteriuria), proteinuria and erythrocyturia. The scientific research was carried out within the framework of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University. The research topics included: Research project on «Chronobiological and adaptive aspects and features of autonomic regulation in pathological conditions in children of different age groups» (State registration number: 0122U002245, duration: 01.01.2022-31.12.2026).

Key words: Medical care; Children; Urinary System; Urinary Tract Infection; COVID-19; Chronic Kidney Disease.

Контактна інформація:

Безрук Володимир Володимирович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: bezruk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195352056>

Андрійчук Денис Романович – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: andreychuk_denis@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7643-6685>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-7657-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=54883977500>

Веля Марія Іванівна – кандидатка фармацевтичних наук, асистентка закладу вищої освіти кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: mariavel2308@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2241-3730>

Researcher ID: <https://www.researchgate.net/profile/Maria-Vela-26>

Scopus Author ID: <http://www.scopus.com/inward/authorDetails.url?authorId=57224579831>

Ринжук Лариса Василівна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: doctor140101@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0516-5165>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8018-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202627617>

Булик Тетяна Сергіївна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: bulyk.t@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-8738>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8014-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202746061>

Contact Information:

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

e-mail: bezruk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195352056>

Denis Andriychuk – PhD, MD, Docent, Associate Professor, Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: andreychuk_denis@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7643-6685>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-7657-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=54883977500>

Mariya Velia – PhD, Assistant of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: mariavel2308@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2241-3730>

Researcher ID: <https://www.researchgate.net/profile/Maria-Vela-26>

Scopus Author ID: <http://www.scopus.com/inward/authorDetails.url?authorId=57224579831>

Larysa Rynzhuk – PhD, MD, Associate professor, Associate professor Department of Obstetric and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: doctor140101@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0516-5165>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8018-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202627617>

Tetiana Bulyk – PhD, MD, Associate professor, Associate professor Department of Obstetric and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: bulyk.t@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-8738>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8014-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202746061>



Надійшло до редакції 23.11.2023 р.
Підписано до друку 10.02.2024 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616-007.2-08-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.24

ВИПАДОК ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОГО ІХТІОЗУ У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ

**О. І. Оболонський¹, О. Г. Капустіна¹,
О. Ю. Оболонська², Н. А. Кузнецова¹**

КНП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР»¹

Дніпровський державний медичний університет²
(м. Дніпро, Україна)

Резюме

Вроджений іхтіоз (ВІ) – група рідкісних генетичних захворювань, що викликає дефекти кератинізації шкіри. До цієї групи включено спадково-обумовлений іхтіоз та спадкові синдроми, які включають в себе іхтіозоформні стани. Офіційної статистики захворюваності на ВІ в Україні наразі нема. Найбільш частими клінічними проявами є небульозний гіперкератоз шкіри, який проявляється у вигляді товстих гіперкератотичних лусочок, ущільнення шкіри, вираженої сухості та еритеми шкіри. В більш тяжких форма – ектропіон, еклабіон. Шкіра у хворих на ВІ має підвищену проникність, що призводить до збільшення втрат рідини та калорій, утруднення терморегуляції та зниження еластичності, що призводить до обмеження рухливості. Симптоми за виразністю можуть бути різними, але не завжди важкі прояви при народженні мають бути ознаками подальшого найважчого перебігу. Складність у визначенні клінічного діагнозу є необхідність у каріотипуванні, яке є досить дорогавартісним. Доступні в даний час методи лікування включають постійне зволоження, зменшення трансепідермальної втрати вологи, контроль товщини гіперкератотичних нашарувань (зведення його до можливого мінімуму) за допомогою місцевих кератолітиків, пом'якшуючих засобів, а при тяжких захворюваннях системних ретиноїдів. У статті представлено клінічний випадок успішного лікування ВІ місцевою терапією, яка мала виражений ефект, системних ретиноїдів дитина не отримувала.

Публікація матеріалів погоджена із Комісією з біоетики КНП «Регіонального медичного центру родинного здоров'я» ДОР». Усі анамнестичні дані, результати обстежень та фотоматеріали опубліковані за письмовою згодою законних представників новонародженої дитини.

Висновок. Вроджені іхтіози потребують ретельного контролю, тяжкі початкові клінічні прояви не можуть бути маркером тяжкості перебігу захворювання.

Ключові слова: вроджений іхтіоз; новонароджена дитина; лікування вродженого іхтіозу.

Вступ

Вроджений іхтіоз (ВІ) – відноситься до гетерогенної групи аутосомних вроджених іхтіозів – це пожиттєві захворювання шкіри з генералізованим лущенням і еритемою, які зазвичай проявляються при народженні або в ранньому дитинстві з супутніми системними аномаліями або без них. Вона охоплює кілька форм іхтіозу, які суттєво відрізняються за клінічними проявами та тяжкістю, включаючи найважчу форму- іхтіоз за типом «плід Арлекіна» і проміжні фенотипи зі змінним ступенем еритеми, розміром і якістю лусочок. Патофізіологію більшості спадкових іхтіозів було з'ясовано шляхом ідентифікації причинних мутацій у більш ніж 50 генах, що кодують структурні білки або ферменти, та беруть участь у різноманітних клітинних функціях, від відновлення дезоксирибонуклеїнової кислоти до гомеостазу шкірного бар'єру [1-3].

Офіційної статистики в Україні наразі нема. Найбільш частими клінічними проявами є небульозний гіперкератоз шкіри який проявляється у вигляді товстих гіперкератотичних лусочок, ущільнення шкіри, вираженої сухості та еритеми шкіри. В більш тяжких форма – ектропіон, еклабіон. Шкіра хворих на ВІ має підвищену проникність, що призводить до збільшення

втрат рідини та калорій, утруднення терморегуляції та зниження еластичності, що призводить до обмеження рухливості кінцівок. Симптоми за виразністю можуть бути різними, але не завжди важкі прояви при народженні мають бути ознаками подальшого найважчого перебігу [4-6]. Складність у визначенні остаточного діагнозу є необхідність у каріотипуванні, яке є досить дорогавартісним та не завжди доступно в Україні.

Менеджмент ВІ включає в себе декілька основних напрямків [4, 7-12]:

- контроль терморегуляції (режим кувезу для зменшення трансепідермальної втрати вологи та підтримання гомеостазу);
- ретиноїди (місцево або орально) у важких випадках згідно світових протоколів;
- контроль маси тіла, рівня вітаміну D₃;
- зволоження, пом'якшуючі засоби, гігієнічні ванни з гіпоалергенними засобами з нейтральним рН;
- екфоліативні засоби з видаленням ороговілого шару шкіри, контроль прохідності вушних проходів, аспіраційні гігієнічні заходи;
- контроль інфекційноасоційованих ускладнень (особливий контроль за правилами асептики і антисептики);

- моніторинг респіраторних порушень, профілактика гіпоксії;
- контроль електролітів, калорій, водного балансу;
- генетичне каріотипування з таргетною терапією.

Таргетна терапія є перспективною у розвитку медицини, але, за визначенням, кожен підтип іхтіозу потребує окремого лікування [7]. Тому слід зосередитися на вдосконаленні лікування, яке діє для багатьох типів іхтіозу [10, 13-15].

Високий ризик ускладнень, таких як сепсис, бактеріальні та грибкові захворювання шкіри, компартмент синдром, порушення гомеостазу, потребує госпіталізації дитини у відділення інтенсивної терапії [10].

Публікація матеріалів погоджена із Комісією з біоетики КНП «Регіонального медичного центру родинного здоров'я» ДОР». Усі анамнестичні дані, результати обстежень та фотоматеріали опубліковані за письмовою згодою батьків новонародженої дитини. Лабораторні та інструментальні методи дослідження є загальноприйнятими, препарати, що будуть використані, дозволені до застосування. Експерименти на людині не проводилися.

Мета. На власному клінічному досвіді спостереження та лікування новонародженої дитини вродженим іхтіозом (ВІ) продемонструвати сучасний стан даної проблеми в умовах обмеженого досвіду роботи з подібними рідкісними патологіями у дітей в умовах військового стану.

Клінічний випадок

З анамнезу відомо, що дитина Я. (хлопчик) народилась 21.08.22 р. в Регіональному медичному центрі родинного здоров'я Дніпропетровської обласної ради. Відомості про 1-шу вагітність матері вказують на її протікання на фоні анемії легкого ступеню. Пологи були терміновими, в головному передлежанні при терміні гестації 38 тижнів. Оцінка за шкалою Апгар становила 7/7 балів. Дитина народилася зі складною вродженою вадою – іхтіозом, про що не було відомостей у пренатальному діагнозі, надійшла до відділення інтенсивної терапії новонароджених з виїзною неонатологічною бригадою на 1-шу добу життя. Тяжкість стану була обумовлена вродженою вадою: іхтіоз (плід Арлекін?), неврологічною симптоматикою у вигляді нервово-церебральної збудливості, больового синдрому. Об'єктивно при огляді: відмічалось субтотальне порушення ороговіння шкіри у вигляді значного підвищення ороговіння (потовщення), лущення шкіри обличчя, вух, шиї, тулуба, кінцівок. В місцях з підвищеною рухомістю (пахові складки, ліктьові суглоби та передня поверхня тулуба) множинні розриви ороговілого шару шкіри. В місцях розривів без ранових дефектів. Відмічалася особливість розвитку: зміна форми вушних раковин, широкий «риб'ячий рот». Придатки очних яблук були змінені (верхня та нижня повіки вивернуті назовні, гіперемовані, набряклі (рис. 1). На момент надходження при огляді відмічалася кефалогематома правої тім'яної ділянки.



Рис. 1. Вигляд дитини на момент госпіталізації: ектропіон, еклабіон, субтотальне порушення ороговіння шкіри

Призначено режим кювезу з максимальним охоронним режимом. Вологість у кювезі 70 %, температура підтримувалась за допомогою постійного сервоконтролю. Консультований суміжними спеціалістами: комбустіологом, дерматологом, отоларингологом. При огляді сітківки офтальмологом візуалізувались множинні крововиливи. Дитина в динаміці спостерігалась офтальмологом та отримувала терапію очними краплями з гентаміцином. Було призначено курс догляду за шкірою лікувальними кремами з комбінованим складом (мінеральні та натуральні олії, гліцерин, лимонна кислота, tokoferol та ін.), 2 рази на день ванни з додаванням емульсії рідкого парафіну тривало. Зважаючи на компартмент синдром, потребував знеболення, внутрішньовенно призначено парацетамол в дозі 15 мг/кг. Також призначено вітамін Д у дозі 800 МО. З моменту надходження хлопчик дихав самостійно, респіраторної підтримки не потребував. Аускультативно дихання – без порушень. Гемодинамічні показники дитини впродовж періоду лікування – стабільні. У неврологічному статусі: в свідомості, оцінка за шкалою ком Глазго 15 балів, періодичною відмічається гіперзбудливість. Спостерігалися сповільнення рефлексів новонароджених, м'язовий тонус – підвищений у згиначах верхніх кінцівок; в динаміці – рефлексі відновились, гіпертонус у згиначах – зменшився. На 14 добу нейрохірургом була виконана пункція кефалогематоми. За рахунок вроджених змін вушних раковин у зовнішніх слухових проходах відмічалось скупчення епідермісу, яке перекривало слухові проходи з обох боків. В динаміці стан дитини покращився, слухові проходи очистились, скринінг слуху позитивний (пройдено), барабанні перетинки повністю візуалізуються. Ентеральне харчування розпочато з першого дня життя, через назогастральний зонд адаптованою сумішшю, в подальшому продовжувалося годування з пляшечки. Порушень з боку випорожнень,

діурезу не було. Шкірні покриви у дитини впродовж перших 7 днів життя стали еластичними, зменшилась кількість лусочок, регресували прояви ектропіону та еклібіону (рис. 2.)



Рис. 2. Стан шкіри через 7 днів лікування

Зважаючи на інфекційно-запальні зміни в клініко-лабораторних показниках, дитина отримувала антибактеріальну терапію (захищені пеніциліни внутрішньовенно у комбінації з ванкоміцином 10 днів з наступним пероральним призначенням). За період лікування

стан дитини покращився, зменшились лущення, ксероз шкіри, посилення дерматогліфіки) (рис. 3).



Рис. 3. Стан шкіри на 14 день лікування

Висновок. Початкові клінічні прояви вроджених іхтіозів не можуть бути маркером тяжкості перебігу захворювання, діти потребують ретельного контролю у режимі відділення інтенсивної терапії з суворим дотриманням правил асептики та антисептики, постійної місцевої терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана власним коштом.

Література:

1. Aktas M, Salman A, Apti Sengun O, et al. Netherton syndrome: temporary response to dupilumab. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(6):1210-1211. doi: 10.1111/pde.14362
2. Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, McMillan JR, Goto M, Arita K, Tsuji-Abe Y, Tabata N, Matsuoka K, Sasaki R, Sawamura D, Shimizu H. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest.* 2005 Jul;115(7):1777-84. doi: 10.1172/JCI24834
3. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmuth M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther.* 2013 Jan-Feb;26(1):26-38. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01527.x
4. Frascari F, Drefus I, Rodriguez L, et al. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in inherited ichthyosis: a French prospective observational study performed in a reference center. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:127. doi: 10.1186/s13023-014-0127-3
5. Huber M, Rettler I, Bernasconi K, Frenk E, Lavrijsen SP, Ponc A, Bon A, Lautenschlager S, Schorderet DF, Hohl D. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science.* 1995 Jan 27;267(5197):525-8. doi: 10.1126/science.7824952
6. Joosten MDW, Clabbers JMK, Jonca N, Mazereeuw-Hautier J, Gostynski AH. New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. *Orphanet J Rare Diseases.* 2022;17:269. doi: 10.1186/s13023-022-02430-6
7. Kaplan L, Castelo-Soccio L. Topical N-acetylcysteine in ichthyosis: experience in 18 patients. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(4):528-530. doi: 10.1111/pde.13489
8. Kallis P, Bisbee E, Garganta C, Schoch JJ. Rapid improvement of skin lesions in CHILD syndrome with topical 5 % simvastatin ointment. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(1):151-152. doi: 10.1111/pde.14865
9. Lilly E, Bunick CG. Congenital Ichthyosis: A Practical Clinical Guide on Current Treatments and Future Perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:2473-2479. doi: 10.2147/CCID.S388608
10. Morelli JG. «Disorders of keratinization.» Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders (2007): 2708-14.
11. Freedman JC, Parry TJ, Zhang P, Majumdar A, et al. Preclinical Evaluation of a Modified Herpes Simplex Virus Type 1 Vector Encoding Human TGM1 for the Treatment of Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. *J Invest Dermatol.* 2021;141(4):874-882. doi: 10.1016/j.jid.2020.07.035
12. Rodríguez-Pazos L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2013 May;104(4):270-84. doi: 10.1016/j.adengl.2011.11.021
13. Teng JMC, Bunick CG, Guenther S, et al. The CONTROL study: a randomized, double-blind vehicle-controlled phase 2b study of novel topical isotretinoin formulation demonstrates improvement in recessive X-linked and autosomal recessive lamellar congenital ichthyosis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(6):1455-1458. doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.028
14. Zaenglein AL, Levy ML, Stefanko NS, et al. Consensus recommendations for the use of retinoids in ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):164-180. doi: 10.1111/pde.14408

A CASE OF TREATMENT OF CONGENITAL ICHTHYOSIS IN A NEWBORN CHILD

O. Obolonskyi¹, O. Kapustina¹, O. Obolonska², N. Kuznetsova¹

ME «Regional Medical Center of Family Health» DRC»
(Dnipro, Ukraine)¹
Dnipro State Medical University
(Dnipro, Ukraine)

Summary.

Congenital ichthyoses (CI) are a group of rare inherited disorders that cause keratinization defects. This group includes hereditary ichthyosis and hereditary syndromes with ichthyosiform lesions. Official statistics are not yet available in Ukraine. The most common clinical manifestation is nonbullous hyperkeratosis characterized by thick hyperkeratotic scales, skin thickening, severe skin dryness and erythema. In more severe forms – ectropion, eclabion. Skin permeability is increased in CI patients, resulting in increased fluid and calorie loss, difficulty in thermoregulation, and reduced elasticity, which limits mobility. Symptoms can vary in severity, but severe manifestations at birth are not always indicative of a more severe course later in life. Challenges in definitive diagnosis are due to the need for karyotyping, which is quite expensive. Currently available treatment modalities include continuous moisturization, reduction of transepidermal water loss, control of hyperkeratotic layer thickness (reducing it to a minimum) with local keratolytics, emollients, and systemic retinoids in severe cases. The article presents a clinical case of successful local treatment of CI with a pronounced effect without the use of systemic retinoids.

The publication of the materials has been approved by the Bioethics Commission of the CI «Regional Medical Center for Family Health» DRC». All anamnestic data, examination results and photographs are provided with prior written consent of the parents.

Conclusion. Congenital ichthyoses require careful monitoring. The initial clinical manifestations can not be a marker for the severity of the disease course.

Key words: Congenital Ichthyosis; Infant; Treatment of Congenital Ichthyosis.

Контактна інформація:

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>

Капустіна Оксана Григорівна – кандидат медичних наук, завідувачка відділення інтенсивної терапії новонароджених з виїзною неонатологічною бригадою КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна).

e-mail: oханакapustina76@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0312-0481>

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>

Кузнєцова Наталія Андріївна – лікар дерматолог дитячий, КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна).

e-mail: kuzja2004@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4988-4584>

Contact information:

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>

Oksana Kapustina – Candidate of Medical Science, Head of the Neonatal Intensive Care Unit, Municipal Enterprise «Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council» (Dnipro, Ukraine).

e-mail: oханакapustina76@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0312-0481>

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>

Natalia Kuznetsova – MD, child dermatologist, Municipal Enterprise «Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council» (Dnipro, Ukraine).

e-mail: kuzja2004@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4988-4584>



Надійшло до редакції 23.12.2023 р.

Підписано до друку 10.02.2024 р.

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2024 рік**

Розділи журналу:

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
 - Неонатологія;
 - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
 - Неонатальна хірургія;
 - Перинатальна медицина;
 - Педіатрія;
 - Медична генетика;
 - Клінічна фармакологія;
 - Фізіологія і патофізіологія;
 - Морфологія і патоморфологія;
 - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- Рукопис статті та реферату статті в роздрукованому вигляді.
- Електронний варіант статті та реферату статті.
- Відомості про автора (співавторів) статті (українською та англійською мовами).
 - Прізвище, Ім'я, По-батькові
 - наукова ступінь, вчене звання
 - місце роботи, посада
 - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail
 - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID <http://orcid.org/>
 - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (за наявності)
 - електронне фото автора/авторів статті.
- Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою.
 - Висновок з біоетичної експертизи;
 - Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
 - Декларація про відсутність плагіату.
 - Два екземпляри Договору на передачу невиключного майнового права на використання наукового твору, підписані автором (співавторами).

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

Важливо! Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та абрєвіатури 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 автором для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни зміною попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англійським та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;
- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

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

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

Листування з питань видавничої діяльності:

Контактна адреса:

Проф. Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон: +38 (050) 6189959

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

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 нарядковий цифровий індекс: ¹.**

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс¹

Наприклад:

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.²

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньо текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".^{1(c23)}

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

Наприклад:

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies ^{1,5-7} have suggested that...

Упорядкування списку використаних джерел

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначити скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англійські: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>²¹
- україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf

	СХЕМА	ПРИКЛАД
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ільченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanagan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС;2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33. Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 p. ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З НЕСКІНЧЕННОЮ ПІСЛЯДИЄЮ [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):	<p>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.</p> <p>або</p> <p>Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.</p>	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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/</p>
Електронний ресурс (веб-сайт)	<p>Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL</p>	<p>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/</p> <p>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/</p>
Урядові та технічні звіти (друк)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.</p>	<p>Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report № 4.</p> <p>Нелін ЄН. Високочастотні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п.</p> <p>Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.</p>
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI</p>	<p>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</p> <p>Нелін ЄН. Високочастотні 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</p>
Патент	<p>Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації.</p> <p>*вказати країну</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsky botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofovityv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnogenykh zemel. Patent Ukrainy № 83384. 2013 Ver 10.</p>

Автор-укладач: Марія Федорець

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
2024**

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.slovyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval - 1,5; margins - 2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian (separation mark ":").

4. The text of the article should contain the following parts:
when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovyk.ua/servises/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted

to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Yuliya Hodovanets, MD, Professor
Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
Bukovinian State Medical University
2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Contact phone: +38 (050) 6189959

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.



Коректор літературного тексту – Стахова Т. С.
Редагування бібліографічних посилань – Торак Т. О.
Редагування англійського тексту – Джус І. В.
Дизайн – 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 10.03.2024 р.

Формат 64X90/9.

Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.
Друк офсетний. Ум-друк. арк. 21.1 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