



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 (Витяг з Реєстру суб'єктів у сфері медіа-реєстрів Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 07.03.2024 № 690)

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, EBSCO.

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

Key title: Neonatologija, hirurgija ta perinatal'na medicina (Onl ine)
Abbreviated key title: Neonatol. hir . 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. Рудисва, 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)

Владимиров О.А. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри реабілітаційної медицини, фізичної терапії і спортивної медицини НУОЗ України імені П.Л.Шупика (м.Київ, 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 – Лосєв 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 – Савичук 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)

Фізична та реабілітаційна медицина – Полянська О.С., д.мед.н., професор, професор кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

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

Відповідальний редактор журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Бабінцева А.Г. – д.мед.н., професор, 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)
Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинів, Молдова)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)
Нікуліна Л.І. (м. Київ, Україна)
Шунько Є.С. (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)
Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микиєв К.М. (м. Бішкек, Киргизстан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Пругула В.П. (м. Київ, Україна)
Руденко О.Є. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Спатару Р.І. (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)
Лазуренко В.В. (м. Харків, Україна)
Ліхачов В.К. (м. Полтава, Україна)
Макачук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Безрук В.В. (м. Чернівці, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бішкек, 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)
Кривопустов С.П. (м. Київ, Україна)
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)

Марушко Т.В. (м. Київ, 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)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)
Ластівка І.В. (м. Чернівці, Україна)

СТОМАТОЛОГІЯ:

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

ФІЗИЧНА ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНА МЕДИЦИНА:

Дорофєєва О.Є. (м. Київ, Україна)
Єжова О.О. (м. Суми, Україна)
Неханевич О.В. (м. Дніпро, Україна)
Романчук О.П. (м. Одеса, Україна)

ПАТОЛОГІЯ:

Заморський І.І. (м. Чернівці, Україна)
Зяблицев 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 №14 від 23 травня 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", проект «Наукова періодика України, в рамках некомерційного проекту PublicKnowledge Project

Електронна версія журналу представлена:

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

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

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

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

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,

державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.

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



**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
В УКРАЇНІ. ДОДИПЛОМНА ТА ПІСЛЯДИПЛОМНА
МЕДИЧНА ОСВІТА**

- Ю. Г. Антипкін, Т. К. Знаменська, Р. В. Марушко,
О. О. Дудіна, О. В. Воробйова, Н. Ю. Бондаренко*
НАСЛІДКИ ВПЛИВУ НЕГАТИВНИХ ФАКТОРІВ ВОЄННОЇ
АГРЕСІЇ НА МЕДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА ЗДОРОВ'Я
НОВОНАРОДЖЕНИХ ПІД ЧАС ВІЙНИ 5
- О. Ковальова, С. Дудник, В. Похилько, Ю. Чернявська,
С. Цвіренко, А. Давиденко*
ПЕРИНАТАЛЬНА АСПІКСІЯ ТА ЇЇ НАСЛІДКИ: ВИКЛИКИ
СЬОГОДЕННЯ В УКРАЇНІ..... 12
- О. С. Полянська*
ФІЗИЧНА ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНА МЕДИЦИНА В УКРАЇНІ:
РОЗВИТОК ТА ДОСЯГНЕННЯ 19
- Л. І. Вакулєнко, Л. П. Бадогіна, О. Ю. Оболонська,
А. В. Різник, С. В. Самсоненко*
ІНОВАЦІЙНІ МЕТОДИ У ВИКЛАДАННІ ПЕДІАТРІЇ
ЗДОБУВАЧАМ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ
НА V ТА VI КУРСАХ: ДІАЛОГОВЕ НАВЧАННЯ..... 23

**РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ
ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ**

НЕОНАТОЛОГІЯ, ПЕДІАТРІЯ

- О. С. Годованець, Ю. М. Нечитайло*
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА МОЖЛИВОСТІ
ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ
ПОРУШЕНЬ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ 28
- О. С. Моштук, М. М. Кісельова*
ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОЇ КОЛОНІЗАЦІЇ КИШЕЧНИКУ
ПРИ КОЛЬКАХ У НЕМОВЛЯТ, В АНАМНЕЗІ ЯКИХ БУЛА
АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ..... 34

ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ

- О. М. Горбатюк, Д. С. Солейко, К. М. Шатрова, Н. П. Солейко*
КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ПЕРИАНАЛЬНОЇ ХВОРОБИ
КРОНА У ДІТЕЙ 42

СТОМАТОЛОГІЯ

- В. В. Гороховський, О. В. Деньга, С. В. Скульська, В. М. Почтар*
РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТЕРМІНІВ ПРОРІЗУВАННЯ
ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У РАНЬОМУ ЗМІННОМУ ПРИКУСІ
В ДІТЕЙ МІСТА ОДЕСИ..... 50

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

- В. Ліхачов, О. Тарановська, І. Жабченко, В. Оксютя,
В. Палапа, Е. Крутківа*
ПЕРЕДУМОВИ САМОВІЛЬНОГО ВИКИДНЯ В РАННІХ
ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ, ЩО НАСТАЛАЛА НА ФОНІ
ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ 57
- І. Лецишин, Л. Маркулан, П. Бик, Я. Сусак, Н. Мартинюк,
О. Охоцька*
ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНИМИ
ПОВІЛЬНО-ТРАНЗИТОРНИМИ ЗАКРЕПАМИ 63
- І. Д. Кудін, В. В. Лазуренко, В. Ю. Прокопюк,
О. Ю. Железняков, М. Л. Панасовський*
ЕРИПТОЗ ЯК ЗВ'ЯЗОК МІЖ БАКТЕРІАЛЬНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА
ТА АНЕМІЄЮ ВАГІТНИХ 70
- Б. В. Соколов, А. М. Бербець, О. М. Юзько*
ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА РІВНІ МЕЛАТОНІНУ ТА СТЕРОЇДНИХ
ГОРМОНІВ В ПЛАЗМІ КРОВІ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ
МАТКИ 78
- Н. В. Коцабин, А. В. Бойчук, Л. Б. Николин, Якимчук Ю. Б.*
АНАЛІЗ ВІЯВЛЕННЯ АНОМАЛЬНИХ
ГІСТЕРОСКОПІЧНИХ ЗНАХІДОК У ЖІНОК З НЕПЛІДДАМ. 86

**TOPICAL ISSUES OF MEDICAL CARE ORGANIZATION
IN UKRAINE. UNDERGRADUATE AND POSTGRADUATE
MEDICAL EDUCATION**

- Y. Antipkin, T. Znamenska, R. Marushko, O. Dudina, O. Vorobiova,
N. Bondarenko*
CONSEQUENCES OF THE INFLUENCE OF THE NEGATIVE
FACTORS OF MILITARY AGGRESSION ON THE MEDICAL
CARE AND HEALTH OF NEWBORN IN THE CONDITIONS
DURING THE WAR 5
- O. Kovalova, S. Dudnyk, V. Pokhilko, Yu. Chernyavska,
S. Tsvirenko, A. Davydenko*
PERINATAL ASPHYXIA AND ITS CONSEQUENCES:
TODAY'S CHALLENGES IN UKRAINE..... 12
- O. Polianska*
DEVELOPMENT OF PHYSICAL AND REHABILITATION
MEDICINE IN UKRAINE DURING THE PERIOD
OF MARTIAL STATUS 19
- L. Vakulenko, L. Badogina, O. Obolonska, A. Riznyk,
S. Samsonenko*
INNOVATIVE METHODS IN TEACHING PEDIATRICS
TO STUDENTS OF HIGHER MEDICAL EDUCATION
IN V AND VI YEARS: DIALOGUE TEACHING..... 23

**DISSERTATION RESULTS
AND RESEARCH WORKS**

NEONATOLOGY, PEDIATRIC

- O. Godovanets, Yu. Nechytailo*
CLINICAL CHARACTERISTICS AND POSSIBILITIES OF
LABORATORY DIAGNOSTICS OF GASTROINTESTINAL
DISEASES IN PERINATAL PATHOLOGY OF PREMATURE
INFANTS..... 28
- O. Moshtruk, M. Kiselyova*
FEATURES OF MICROBIAL COLONIZATION IN THE
INTESTINES IN COLIC IN INFANTS WITH A HISTORY OF
ANTIBIOTIC THERAPY 34

PEDIATRIC SURGERY

- O. Gorbatyuk, D. Soleiko, K. Shatrova, N. Soleiko*
COMPLEX TREATMENT OF PERINATAL CROHN'S
DISEASE IN CHILDREN 42

DENTISTRY

- V. Horokhovskiy, O. Dienha, S. Skulska, V. Pochtar*
REGIONAL FEATURES OF THE TERMS OF PERMANENT
TEETH ERUPTION IN EARLY MIXED DENTITION AMONG
CHILDREN OF ODESA..... 50

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- V. Likhachov, O. Taranovska, I. Zhabchenko, V. Oksiuta,
V. Palapa, E. Krutikova*
PREREQUISITES FOR EARLY PREGNANCY LOSS
IN WOMEN WITH CHRONIC ENDOMETRITIS..... 57
- I. Leschyshyn, L. Markulan, P. Byk, Y. Susak, N. Martyniuk,
O. Okhotska*
QUALITY OF LIFE IN PREGNANT WOMEN WITH
CHRONIC TRANSIT CONSTIPATION 63
- I. Kudin, V. Lazurenko, V. Prokopiuk, O. Zhelezniakov,
M. Panasovskiy*
ERYPTOSIS AS A LINK BETWEEN BACTERIAL
REPRODUCTIVE TRACT INFECTION AND ANEMIA IN
PREGNANT WOMEN..... 70
- B. Sokolov, A. Berbets, O. Yuzko*
QUALITY OF LIFE AND PLASMA LEVELS OF MELATONIN
AND STEROID HORMONES IN WOMEN WITH UTERINE
LEIOMYOMA..... 78
- N. Kotsabyn, A. Boychuk, L. Nykolyn, Y. Yakymchuk*
ANALYSIS OF THE DETECTION OF ABNORMAL
HYSTEROSCOPIC FINDINGS IN WOMEN WITH INFERTILITY... 86

ПАТОЛОГІЯ

<i>О. А. Коваль, Т. В. Хмара, І. І. Заморський, М. І. Кривчанська, О. В. Гарвасюк</i>	ФЕТАЛЬНА АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ СИСТЕМИ ЛІКТЬОВОЇ І ПРОМЕНЕВОЇ АРТЕРІЙ.....	93
<i>О. А. Оленович, Т. М. Бойчук, І. С. Давиденко, О. М. Давиденко</i>	ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАРЕНХІМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ПРИ АЛОКСАН- ІНДУКОВАНОМУ ДІАБЕТИ РІЗНОЇ ТРИВАЛОСТІ	100
<i>М. С. Гараздюк</i>	ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ ДИФУЗНОЇ ТОМОГРАФІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ДАВНОСТІ УТВОРЕННЯ КРОВОВИЛИВІВ У РЕЧОВИНУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ	108
<i>В. В. Горбан, Л. О. Зуб</i>	МАРКЕРИ ПРОГНОЗУВАННЯ МАНІФЕСТАЦІЇ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ У ПОСТКОВІДНИХ ПАЦІЄНТІВ	116

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>О. О. Скавінська, Л. С. Фішчук, В. І. Похилько, Ю. І. Чернявська, О. Г. Євсєєнкова, С. М. Цвіренко, З. І. Россоха</i>	ФАРМАКОГЕНОМНА СТРАТЕГІЯ ПІДБОРУ ГІПОТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ У ВАГІТНИХ ЖІНОК.....	122
<i>І. В. Ластівка, В. В. Анцупова, А. Г. Бабінцева, О. І. Юрків, Л. П. Шейко, Л. І. Брішевац</i>	СИНДРОМ ВІЛЬЯМСА-БЮЙРЕНА ТА ПОЄДНАНА ПАТОЛОГІЯ У МОНОХОРИАЛЬНИХ БЛИЗНЮКІВ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)	135
<i>В. Безрук, І. Семань-Мінко, І. Шкробанець, Т. Булик, Л. Ринжук, М. Гресько, Н. Васильєва, М. Веля</i>	МЕНЕДЖМЕНТ ПІДТРИМКИ ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ В УМОВАХ ВІЙНИ	145
<i>О. Б. Неханевич, О. Л. Смирнова, В. С. Васильченко, Р. Г. Лосєва</i>	ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМИ ТАЗОВИХ ОРГАНІВ ВНАСЛІДОК ТРАВМ СПИННОГО МОЗКУ В УКРАЇНІ	151

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>Т. О. Крючко, С. М. Тянянська, Ю. В. Рубан, С. І. Литус, М. О. Олійніченко</i>	ДОБОВЕ ХОЛТЕРІВСЬКЕ МОНИТОРУВАННЯ ЕКГ В АЛГОРИТМІ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ	157
<i>С. Бабуці, В. Негру, І. Амброзі, І. Ревенко, Д. Хайдарлі</i>	ВІДЕОАСИСТОВАНА ТОРАКОСКОПІЧНА ОПЕРАЦІЯ У 35-ДЕННОГО НЕМОВЛЯТИ З МУЛЬТИЛОКАЛІЗОВАНОЮ ЕМПІЄМОЮ ПЛЕВРАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК	162
<i>С. І. Льченко, А. О. Фіалковська, О. Ю. Оболонська, О. В. Забудська</i>	КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГОСТРОГО ДИФУЗНОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ПІДЛІТКА-ВЕЙПЕРА	169
<i>Л. М. Боярська, І. І. Редько</i>	КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК МЕТАХРОМАТИЧНОЇ ЛЕЙКОДИСТРОФІЇ У ДИТИНИ 5 РОКІВ	174
<i>О. В. Шур, Г. В. Куріло, Д. І. Грицак, О. М. Терлецький</i>	КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЛІКУВАННЯ БІЛІАРНОЇ АТРЕЗІЇ МЕТОДОМ SPLIT ТРАНСПЛАНТАЦІЇ.....	179

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробіюва</i>	ДЕЯКІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕДУМОВИ ФОРМУВАННЯ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: ЧАСТИНА II.....	184
	ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ	189

PATHOLOGY

<i>O. Koval, T. Khmara, I. Zamorskii, M. Kryvchanska, O. Garvasiuk</i>	FETAL ANATOMICAL VARIABILITY OF THE ULNAR AND RADIAL ARTERY SYSTEM	93
<i>O. Olenovych, T. Boychuk, I. Davydenko, O. Davydenko</i>	HISTOMORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE PANCREATIC PARENCHYMA IN RATS WITH ALLOXAN-INDUCED DIABETES OF DIFFERENT DURATION	100
<i>M. Garazdiuk</i>	THE USE OF THE DIFFUSE TOMOGRAPHY METHOD FOR RESEARCHING THE TIME OF HEMORRHAGE FORMATION IN THE SUBSTANCE OF THE HUMAN BRAIN.	108
<i>B. Horban, L. Zub</i>	MARKERS FOR PREDICTING THE MANIFESTATION OF GLOMERULONEPHRITIS IN PATIENTS AFTER COVID	116

ANALYTICAL REVIEWS

<i>O. Skavinska, L. Fishchuk, V. Pokhylko, Yu. Cherniavska, O. Yevseienkova, S. Tsvirenko, Z. Rossokha</i>	PHARMACOGENOMIC STRATEGY FOR SELECTION OF HYPOTENSIVE DRUGS AND PROSPECTS FOR ITS USE IN PREGNANT WOMEN	122
<i>I. Lastivka, V. Antsupova, A. Babintseva, O. Yurkiv, L. Sheiko, L. Brisevac</i>	WILLIAMS-BEUREN SYNDROME AND COMBINED PATHOLOGY IN MONOCHORIAL TWINS (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE).....	135
<i>V. Bezruk, I. Seman-Minko, I. Shkrobanets, T. Bulyk, L. Rynzhuk, M. Hresko, N. Vasylieva, M. Velia</i>	MANAGEMENT OF BREASTFEEDING SUPPORT IN THE CONDITIONS OF WAR.....	145
<i>O. Nekhanevych, O. Smyrnova, V. Vasilchenko, R. Losieva</i>	PROBLEMS AND PROSPECTS OF PHYSICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH PELVIC ORGAN DYSFUNCTION AS A RESULT OF SPINAL CORD INJURIES IN UKRAINE	151

ANALYTICAL REVIEWS

<i>T. Kryuchko, S. Tanianska, Yu. Ruban, M. Oliinichenko, S. Lytus</i>	DAILY HOLTER ECG MONITORING IN THE DIAGNOSTIC ALGORITHM OF HEART RHYTHM AND CONDUCTION DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS	157
<i>S. Babuci, V. Negru, I. Ambros, I. Revenco, D. Haidarli</i>	VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY IN A 35-DAY-OLD INFANT WITH MULTILOCULATED THORACIC EMPYEMA: CASE REPORT	162
<i>S. Ilchenko, A. Fialkovska, O. Obolonska, O. Zabudska</i>	A CLINICAL CASE OF ACUTE DIFFUSE LUNG INJURY IN A TEENAGE VAPER.....	169
<i>L. Boyarska, I. Redko</i>	CASE HISTORY OF METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY OF 5 YEAR OLD CHILD.....	174
<i>O. Shchur, H. Kurylo, D. Grytsak, O. Terletskiy</i>	A CLINICAL CASE OF TREATMENT OF BILIARY ATRESIA – SPLIT TRANSPLANTATION	179

RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN PRACTICE

<i>T. Znamenska, O. Vorobiova</i>	SOME POTENTIAL PREREQUISITES FOR THE FORMATION OF THE GUT MICROBIOTA IN PREMATURE BABIES: PART II.....	187
	REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS.....	189

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ. ДОДИПЛОМНА ТА ПІСЛЯДИПЛОМНА МЕДИЧНА ОСВІТА.

УДК 616-053.31:613.95:614.2:355.3
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.1

НАСЛІДКИ ВПЛИВУ НЕГАТИВНИХ
ФАКТОРІВ ВОЄННОЇ АГРЕСІЇ НА
МЕДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА ЗДОРОВ'Я
НОВОНАРОДЖЕНИХ ПІД ЧАС ВІЙНИ

Ю. Г. Антипкін, Т. К. Знаменська,
Р. В. Марушко, О. О. Дудіна,
О. В. Воробйова, Н. Ю. Бондаренко

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

Резюме

У системі цінностей будь-якої цивілізованої нації особливе місце посідає здоров'я новонароджених, яке створює умови для оптимального фізичного і розумового розвитку майбутнього покоління, формування трудового, інтелектуального та оборонного потенціалу. Серед співвідносної дії факторів, які впливають як на кількість, так і на якість здоров'я новонароджених, вагоме значення мають чинники військової агресії.

Мета дослідження – здійснення аналізу і оцінки наслідків повномасштабної війни з російською федерацією для медичного забезпечення та здоров'я новонароджених.

Матеріали і методи дослідження. Матеріалами дослідження стали дані наукової літератури, медичної статистики щодо діяльності підпорядкованих МОЗ України закладів і установ охорони здоров'я, що надають медичну допомогу новонародженим на всіх етапах їх розвитку. Застосовано методи системного підходу, бібліосемантичний, порівняльного аналізу, статистичної обробки даних.

Результати дослідження: Проведене на популяційному рівні суцільне дослідження впливу факторів повномасштабної російської агресії проти України засвідчило їх негативний вплив на частоту маловагових новонароджених з 5,99 % у 2021 р. до 6,09 % у 2023 р. (ВШ з 95 % ДІ 1,04 (1,01-1,07), $p < 0,0012$), народжених хворими і захворілих новонароджених з 196,93 до 269,47 ‰ (ВШ з 95 % ДІ 1,48 (1,46-1,50), $p < 0,0001$) на тлі стрімкого зменшення кількості новонароджених (зниження показника – 31,5 %) та збереження достатнього ресурсного забезпечення неонатологічної служби. За даними геопросторового аналізу виявлено більшу силу впливу негативних наслідків воєнної агресії у регіонах з активними бойовими діями і тимчасовою окупацією (І група) у порівнянні з тилловими територіями (ІІ група) за даними частоти маловагових новонароджених – 6,2 % у І гр. та 6,05 % у ІІ групи (ВШ з 95 % ДІ 1,16 (1,1-1,2), $p < 0,0001$) та частоти народжених хворими і захворілих новонароджених – відповідно 311,8 і 227,9 ‰ (ВШ з 95 % ДІ 1,53 (1,49-1,57), $p < 0,0001$). Показано порушення логістики медичного забезпечення новонароджених у регіонах І групи порівняно з регіонами ІІ групи, зокрема за даними показників смертності (1,7 і 2,51 ‰, темп убутку 30,68 %) та летальності (0,55 і 1,1 %, темп убутку 50,0 %) новонароджених, а також ранньої неонатальної смертності (2,84 і 3,1 ‰, темп убутку 8,38 %).

Висновки. У ході дослідження підтверджена гіпотеза щодо негативного впливу воєнної агресії на основні мірила здоров'я новонароджених – частоту маловагових і хворих новонароджених при більшій значній силі впливу на ці показники у регіонах з активними бойовими діями і тимчасовою окупацією.

Ключові слова: воєнна агресія; медичне забезпечення; новонароджені; захворюваність.

Вступ

У системі цінностей, до яких прагне будь-яка цивілізована нація, особливе місце посідає здоров'я новонароджених, яке створює умови для фізичного і розумового розвитку майбутнього покоління, формування трудового, інтелектуального та оборонного потенціалу нації. Наявність будь-якої патології в період новонародженості суттєво впливає на життєздатність, розвиток хронічних захворювань і інвалідності в майбутньому. Серед співвідносної дії факторів, які впливають як на кількість, так і на якість здоров'я майбутнього населення (змінюють гени немовляти що призводить до цілої низки захворювань) вагоме значення мають чинники військової агресії [1-4].

Наразі найбільш об'єктивними за своєю природою, що можуть визначатися на рівні популяції, критеріями

стану здоров'я новонароджених експерти ВООЗ вважають їх фізичний розвиток за показником маси тіла при народженні та захворюваність. Для мало вагових новонароджених з низькою масою тіла (менше 2500 г) характерні висока частота перинатальної патології ЦНС, системи дихання, гіпербілірубінемій, геморагічної хвороби новонароджених, перинатальних інфекцій, інвалідизації та смертності. Діти, що народилися з малою масою тіла, помирають в 25-30 разів частіше, ніж діти з нормальною масою тіла, і складають від 55 % до 65 % від числа померлих немовлят на першому році життя [5,6].

Історичним експериментом із вивчення впливу воєнних дій на стан ментального і фізичного здоров'я населення була Перша світова війна, кривавий рахунок якої вважається одним із найбільших в історії людства.

За даними ретроспективного аналізу щорічних зрізів пологів у термін пологового будинку Базеля з 1912 по 1923 роки ($n = 3718$) довжини тіла новонароджених протягом усього воєнного часу залишалися низькими, а вагові індекси прогресивно знижувалися. Ці несприятливі обставини збіглися з низькими масою тіла при народженні та масою плаценти. Причому наведені параметри (маса тіла при народженні, маса плаценти і залишкова маса) були найнижчими у 1918-1919 роках, і ця тенденція не відбивалася у співвідношенні маси тіла при народженні до маси плаценти. Довжини тіла дітей при народженні залишалися низькими, а вагові індекси знижувалися протягом усього воєнного часу, причому термін вагітності залишався відносно стабільним [7].

Наступним тяжким випробовуванням для багатьох країн стала Друга світова війна, яка тривала більше однієї тисячі чотирьохсот днів і ночей. Вторгнення німецької армії у Нідерланди у 1940 році призвело до значного стресового впливу на вагітних жінок. Найбільше, згідно з дослідженням, позначився тривалий стрес вагітних на плодах чоловічої статі, а супутні хвороби (наприклад, шизофренію) пов'язували з повільними темпами раннього розвитку мозку плода. Люди, які зазнали негативного впливу під час Другої світової війни в пренатальний і ранній постнатальний періоди, мали більш високий індекс маси тіла та були більш схильні до хронічних захворювань, таких як інсульт, гіпертонія, діабет та серцево-судинні захворювання у дорослому віці [8-10].

Найбільш масштабні збройні конфлікти, які виникали на планеті після Другої світової війни, не припинилися й досі. Наразі у світі налічується 183 міжрегіональних і місцевих конфлікти [11-12]. Результати аналізу 13 досліджень, які включають дані 1 172 151 пацієнтки: матері з Лівії, Боснії, Герцеговини, Ізраїлю, Палестини, Косово, Югославії, Непалу, Сомалі, Іраку, Кувейту та Афганістану, що зазнали збройних конфліктів з 1990 року, виявили підвищений ризик народження дітей з низькою масою тіла при народженні, збільшення частоти викиднів, мертвонароджень, передчасних пологів, вроджених аномалій та передчасного розриву плодових оболонок. При цьому з найменшим ризиком систематичної помилки виявлено зв'язок між наявністю збройного конфлікту і низькою масою тіла при народженні у новонароджених [13].

Дослідження впливу збройних конфліктів на наслідки маси тіла дітей під час народження у 53 країнах, що розвиваються і пережили воєнні конфлікти за останні три десятиліття (1990-2018 рр.), засвідчили, що наявність збройних конфліктів у першому триместрі вагітності знижує масу тіла дитини при народженні на 2,8 % та підвищує частоту випадків низької маси тіла при народженні на 3,2 %. Особливо вразливі до несприятливих наслідків збройного конфлікту немовлята, народжені бідними та малоосвіченими матерями [14].

В Україні майже 70 років тривало «Велике перемир'я», тож в українців все менше лишалося особистого зв'язку з часами світових воєн, страшних геноцидів і голодоморів. Діти, народжені після 2010 року, мали б стати першим поколінням, позбавленим значного впливу трансгенераційних і колективних травм війни, однак все змінилося 24 лютого 2022 року, а для

декого ще у 2014 році, коли на територію України прийшли російські військові. 24 лютого 2022 року Україна вперше в історії своєї незалежності зазнала широко-масштабного вторгнення російської федерації, саме цей день став переламним у житті всіх українців, а особливо матерів і дітей – які потребують особливого захисту і підтримки задля збереження ресурсів для відновлення нашої країни. За даними експертів, війна між Україною та росією може стати однією з найбільш кровопролитних у сучасній історії – масштаби втрат з обох боків вже значно вищі, ніж у типовій війні сучасної доби [15].

Повномасштабна війна рф проти України спричинила збільшення кількості чинників негативного впливу на здоров'я населення. Серед них: забруднення води або обмежений доступ до води через обстріли, забруднення атмосфери внаслідок пожеж, обстрілів нафтобаз, АЗС, промислових об'єктів, забруднення ґрунтів внаслідок артилерійських обстрілів та мінування, непоховані тіла, які розкладаються та забруднюють ґрунти і підземні води, тощо. Також на фізичне і психічне здоров'я населення впливають зумовлені війною стреси та психічне виснаження, антисанітарія, нестача їжі, необхідних ліків і медичного персоналу, обмежений доступ до закладів охорони здоров'я на територіях, де відбуваються бойові дії [16]. Аналіз ситуації, яку переживає українське суспільство в умовах війни із рф при постковіді, свідчить про зростання тягаря внаслідок розладів психіки та поведінки [17-20]. Стрессова ситуація сьогодення може викликати ряд негативних наслідків, включаючи збільшення частоти різноманітних ускладнень для матерів та новонароджених, зокрема порушення постнатальної адаптації та проблеми подальшого психофізичного розвитку дітей, погіршити їх психологічну взаємодію. У жінок з підвищеним рівнем стресу зменшується тривалість вагітності та маса тіла новонародженого порівняно з жінками з низьким рівнем стресу [21].

Мета дослідження полягала у визначенні несприятливих наслідків повномасштабної війни рф проти України для медичного забезпечення та здоров'я в умовах воєнного стану.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалами дослідження стали дані наукової літератури, медичної статистики щодо діяльності підпорядкованих МОЗ України закладів і установ охорони здоров'я, що надають медичну допомогу новонародженим на всіх етапах їх розвитку. Дослідження здійснювалося за обмеженого набору індикативних показників, що зумовлено: відміною оприлюднення даних органами загальної статистики на воєнний період, зокрема стосовно кількості, міграції населення, народжуваності, смертності; проблемами з обробкою наявних статистичних даних внаслідок відсутності обліку осіб, які фактично проживають на підконтрольних Україні територіях; неможливістю оцінити вплив негативних наслідків воєнної агресії на неконтрольованій урядом України території. Застосовано методи системного підходу, бібліосемантичний, порівняльного аналізу, статистичної обробки даних.

Вірогідний вплив повномасштабної війни рф проти України на медичне забезпечення та здоров'я ново-

народжених оцінювався нами за даними порівняння темпів приросту (убутку) основних мірил діяльності ЗОЗ, що надавали медичну допомогу новонародженим у 2021-2023 роках.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними статистичної інформації у 2023 році у закладах перинатальної допомоги, що перебувають у сфері управління МОЗ України, народилося 179 611 новонароджених, що на 80,89 тис. менше, ніж у 2021 році, темп убутку становив 31,5 % (див. табл. 1).

Вагомою складовою системи охорони здоров'я, забезпечуючи результативну та ефективну їх діяльність є ресурсне забезпечення. За період повномасштабної агресивної війни кількість лікарів педіатрів-неонатологів зменшилася на 92 особи, а кількість неонатологічних ліжок на 378 (темп убутку 6,1 та 15,96 %) при збільшенні за цей період забезпеченості лікарями педіатрами-неонатологами та неонатологічними ліжками (темп приросту – 37,87 та 21,93 %). Дисонанс між убутком лікарів педіатрів-неонатологів і неонатологічних ліжок та приростом забезпеченості ними зумовлений більш значним зменшенням кількості

новонароджених в порівнянні з фактичною кількістю лікарів педіатрів-неонатологів та неонатологічних ліжок.

Достатнє ресурсне забезпечення неонатологічної служби та забезпечення ефективного медичного догляду новонароджених під час війни на тлі стрімкого зменшення чисельності новонароджених зумовило позитивну динаміку охоплення новонароджених вакцинацією БЦЖ (темп приросту – 14,12 %), смертності і летальності новонароджених у закладах перинатальної допомоги, що перебувають у сфері управління МОЗ України (темп убутку 3,14, та 29,2 %, відповідно), при цьому індекс неонатального трансферу становив 5,61 %.

Аналіз статистичних даних виявив негативний вплив воєнних дій на основні мірила здоров'я новонароджених у закладах перинатальної допомоги, що перебувають у сфері управління МОЗ України, а саме: частоту мало вагових дітей з 5,99 до 6,09 %, ВШ з 95 % ДІ 1,04 (1,01-1,07), $p < 0,0012$, народжених хворими і захворівших новонароджених з 196,93 до 269,47 ‰, ВШ з 95 % ДІ 1,48 (1,46-1,50), $p < 0,0001$, та негативну тенденцію рівня ранньої неонатальної смертності з 2,94 до 3,0 %, ВШ з 95 % ДІ 1,09 (0,98-1,23), $p < 0,09$.

Таблиця 1

Індикативні показники впливу повномасштабної війни рф проти України на медичне забезпечення та здоров'я новонароджених за даними закладів охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України

Показник	2021 рік	2022 рік	2023 рік	Темп приросту (убутку), 2021-2023 рр, %
Чисельність новонароджених	260502	196806	179611	-31,05
Забезпеченість новонароджених лікарями педіатрами-неонатологами	5,81	7,21	8,01	37,87
Забезпеченість новонароджених неонатологічними ліжками	6,93	8,23	8,45	21,93
Індекс неонатального трансферу	5,61	4,97	5,61	0,00
Охоплення новонароджених вакцинацією БЦЖ	69,75	73,74	79,6	14,12
Частота мало вагових новонароджених	5,99	6,12	6,09	1,67
Частота народжених хворими і захворівших новонароджених	196,93	221,72	269,47	36,84
Смертність новонароджених	2,23	2,05	2,16	-3,14
Летальність новонароджених	1,13	0,92	0,8	-29,2
Рівень ранньої неонатальної смертності	2,94	3,05	3,0	2,04

Негативна динаміка частоти народжених хворими і захворівших новонароджених була характерна для усіх патологічних станів за виключенням сповільненого росту та недостатності живлення плода (темп убутку 8 %) (див. табл. 2). При цьому виявлена найбільша сила впливу несприятливих наслідків повномасштабної російської агресії на захворювання новонароджених патологічними станами, що суттєво впливають на якість подальшого життя і спричиняють хронізації захворювань та інвалідизацію дітей – гематологічні порушення, ВШ з 95 % ДІ 2,37(2,19-2,56), $p < 0,0001$, внутрішньошлункові і субарахноїдальні крововиливи, ВШ з 95 % ДІ 1,58 (1,44-1,73), $p < 0,0001$, уроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення, ВШ з 95 % ДІ 1,62 (1,57-1,67), $p < 0,0001$, розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді, ВШ з 95 % ДІ 1,59 (1,55-2,63), $p < 0,0001$.

Загалом усі території країни зазнали негативного впливу війни. Проте міра цього впливу була різною в за-

лежності від наявності різних технологій і інструментів воєнних дій. В залежності від наявності в регіонах наявних під час сучасної війни різних факторів впливу її усі регіони умовно були поділені на 3 групи – території, які були під окупацією, фронтів та прифронтові території (АР Крим, Донецька, Луганська, Запорізька, Херсонська, Житомирська, Київська, Чернігівська, Сумська, Харківська, Миколаївська, Дніпропетровська області, м. Київ) (I група); – тилові території, які зазнали порівняно незначних руйнувань внаслідок повітряних атак і інтенсивного приросту населення за рахунок внутрішньо переміщених осіб з інших регіонів країни (Волинська, Закарпатська, Львівська, Івано-Франківська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька області) (II група); – території, які зазнали більшого негативного впливу війни порівняно з тилловими територіями, проте значно меншого, ніж території, які були під окупацією та прифронтові території (Вінницька, Кіровоградська, Одеська, Полтавська, Хмельницька, Черкаська області) (III група) [16].

Таблиця 2

Динаміка захворюваності новонароджених у закладах перинатальної допомоги, що перебувають у сфері управління МОЗ України окремими хворобами, Україна, 2021-2023 рр, на 1000 народжених живими

Захворювання	2021 рік	2022 рік	2023 рік	Темп приросту, убутку 2021-2023 рр, %
Уроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення	29,75	33,7	46,9	57,65
Сповільнений ріст та недостатність живлення плода	18,01	18,3	16,57	-8,00
Родова травма	19,72	20,7	22,5	14,10
в т.ч. внутрішньочерепна родова травма	0,07	0,04	0,07	0,00
Внутрішньоматкова гіпоксія і асфіксія в пологах	16,44	19,6	25,17	53,10
Розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді	46,79	59,7	72,51	54,97
в т.ч. синдром респіраторного розладу та інші респіраторні стани	23,8	24,6	27,64	16,13
Уроджені пневмонії	6,88	7,2	8,32	20,93
Інфекції специфічні для перинатального періоду	14,7	18,3	20,2	37,41
Сепсис новонароджених	1,5	1,6	1,54	2,67
Внутрішньошлункові і субарахноїдальні крововиливи	3,59	4,3	5,74	59,89
Гемолітична хвороба, обумовлена ізоімунізацією	10,96	11,7	12,61	15,05
Неонатальна жовтяниця, обумовлена надмірним гемолізом, іншими причинами	58,99	67,9	85,26	44,53
Гематологічні порушення	4,15	5,0	10,0	140,96
Інші порушення церебрального статусу новонародженого	43,66	53,2	57,85	32,50

За даними проведеної геопросторової стратифікації при, в цілому, негативній динаміці кількості новонароджених в Україні – темп убутку 31,5 %, більш високі темпи зниження цього показника характерні для регіонів I групи – темп убутку 41,37 % попри 23,06 % у 3-ій та 20,81 % у 2-ій групі, у регіонах всіх груп збережено достатні показники ресурсного забезпечення неонатологічної служби при більш високих показниках у регіонах I групи. Логічним є більший індекс трансферу новонароджених (темپ приросту 18,75 %) та менше охоплення новонароджених I групи в порівнянні з II групою вакцинацією БЦЖ (темп убутку 11,1 %) попри порушення логістики медичного забезпечення новонароджених за даними

показників смертності новонароджених (1,7 і 2,51 %, темп убутку 30,68 %), летальності (0,55 і 1,1 %, темп убутку 50,0 %) та ранньої неонатальної смертності (2,84 і 3,1 %, темп убутку 8,38 %) у закладах перинатальної допомоги, що перебувають у сфері управління МОЗ України (див. рис. 1,2). Дані порівняльного аналізу підтвердили гіпотезу щодо більшої сили впливу негативних наслідків воєнної агресії у регіонах з активними бойовими діями і тимчасовою окупацією за даними частоти мало вагових новонароджених – 6,2 % у I групі і 6,05 % – у II групі, ВШ з 95 % ДІ 1,16 (1,1-1,2), $p < 0,0001$, частоти народжених хворими і захворілими новонароджених – 311,8 і 227,9 ‰, ВШ з 95 % ДІ 1,53 (1,49-1,57), $p < 0,0001$.

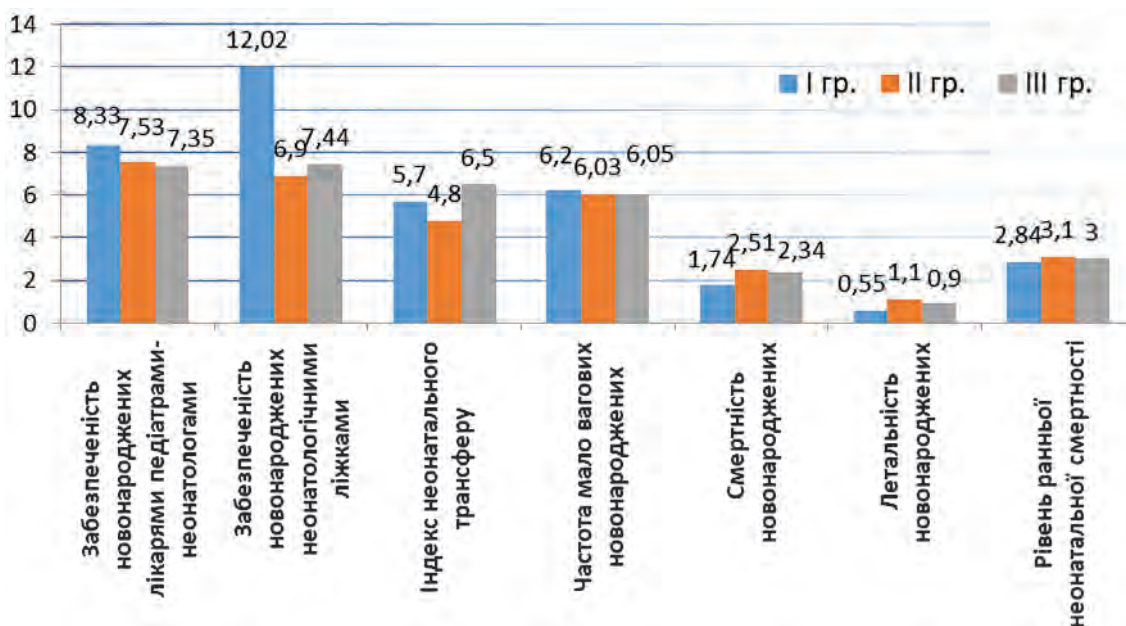


Рис. 1. Геопросторова характеристика індикативних показників впливу повномасштабної війни РФ проти України на медичне забезпечення та здоров'я новонароджених, 2023 рік

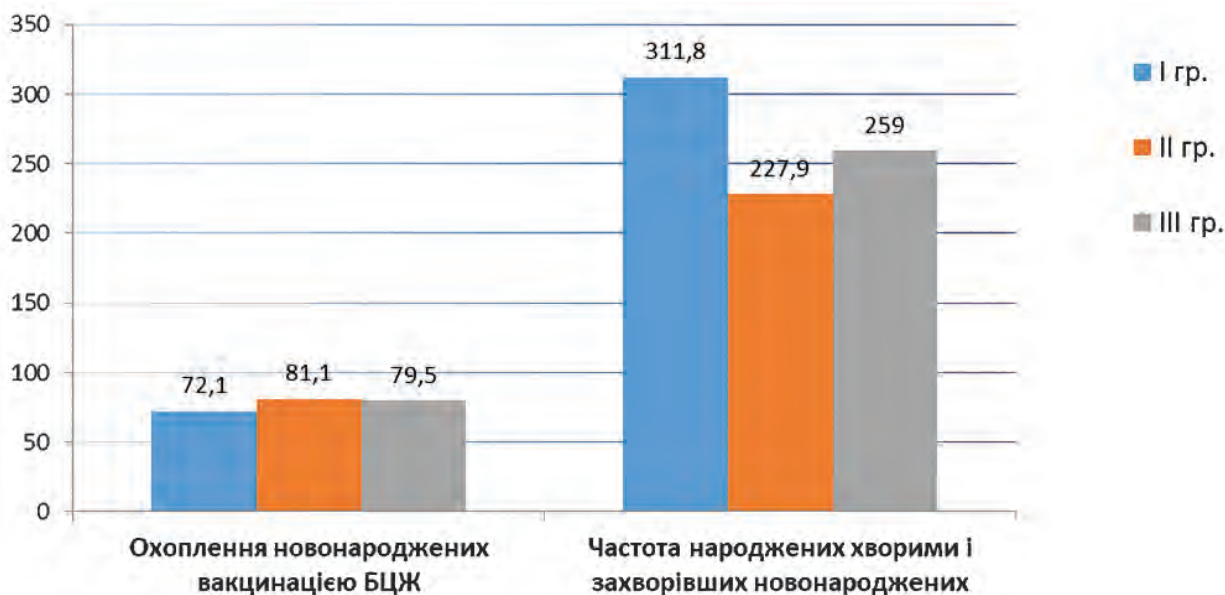


Рис. 2. Геопросторова характеристика індикативних показників впливу повномасштабної війни РФ проти України на медичне забезпечення та здоров'я новонароджених, 2023 рік.

Висновки

Аналіз впливу факторів повномасштабної війни рф проти України на медичне забезпечення та здоров'я новонароджених в умовах воєнного стану засвідчив стрімке зменшення кількості новонароджених у закладах перинатальної допомоги, що перебувають у сфері управління МОЗ України (з 260 502 у 2021 р. до 179 611 у 2023 р.) при збереженні достатнього ресурсного забезпечення неонатологічної служби. Виявлено негативний вплив несприятливих факторів воєнної агресії на частоту мало вагових новонароджених – ВШ з 95 % ДІ 1,04 (1,01-1,07), $p < 0,0012$, народжених хворими і захворівших новонароджених – ВШ з 95 % ДІ 1,48 (1,46-1,50), $p < 0,0001$ та вірогідно негативний вплив на рівень ранньої неонатальної смертності – ВШ з 95 % ДІ 1,09 (0,98-1,23), $p < 0,09$.

Дані геопросторового аналізу підтвердили гіпотезу щодо більшої сили впливу негативних наслідків воєнної агресії у регіонах з активними бойовими

діями і тимчасовою окупацією в порівнянні з тиловими територіями за даними частоти мало вагових новонароджених – 6,2 % у I групі і 6,05 % у II групі, ВШ з 95 % ДІ 1,16 (1,1-1,2), $p < 0,0001$ та частоти народжених хворими і захворівших новонароджених – 311,8 і 227,9 ‰, ВШ з 95 % ДІ 1,53 (1,49-1,57), $p < 0,0001$. Показано порушення логістики медичного забезпечення новонароджених у регіонах I групи порівняно з регіонами II групи зокрема за даними показників смертності (1,7 і 2,51 ‰, темп убутку 30,68 ‰), летальності (0,55 і 1,1 ‰, темп убутку 50,0 ‰) новонароджених та ранньої неонатальної смертності (2,84 і 3,1 ‰, темп убутку 8,38 ‰).

Роботу виконано за фінансування НАМН України в межах НДР «Вивчення впливу збройної агресії Російської Федерації на стан здоров'я дітей і жінок в Україні». Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та особистої фінансової зацікавленості в підготовці цієї статті.

Література

1. Дудник СВ. Обґрунтування інноваційної системи медико-соціальної допомоги дітям до 5 років в Україні [автореферат]. Харків; 2021. 40с.
2. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дудіна ОО, Руденко НГ. Характеристика діяльності закладів перинатальної допомоги в Україні: неонатологічна служба. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(4):38-46. doi: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.2019
3. Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОО, Воробйова ОВ, Полянська ОЛ. Аналіз інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим України. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):5-11. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.1
4. Жабченко ІА, Корнісець НГ, Коваленко ТМ, Тертична-Телюк СВ, Ліщенко ІС, Бондаренко ОМ. Війна, стрес, вагітність: як узгодити проблемні питання? Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;1;21-8.
5. Шунько ЄЄ, Белова ОО, Лакша ОТ, Орлова ТО, Старенька СЯ. Аналіз перинатальної патології дітей, які народились з дуже малою масою тіла, і стану здоров'я їхніх матерів. Здоров'я жінки. 2016;1:176-9.
6. Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА., Оскоменко ММ. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(1): 22-27.
7. March ML The consequences of war and the birth rate in France. The Scientific Monthly. 1921;13(5):399-419. Available from: <https://www.jstor.org/stable/6521?seq=20>

8. Stephan A, Strobl R, Schwettmann L, Meisinger C, et al. Being born in the aftermath of World War II increases the risk for health deficit accumulation in older age: results from the KORA-Age study. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(7):675-687. doi: 10.1007/s10654-019-00515-4.
9. Arshadipour A, Thorand B, Linkohr B, Rospleszcz S, Ladwig KH, Heier M, et al. Impact of prenatal and childhood adversity effects around World War II on multimorbidity: results from the KORA-Age study. *BMC Geriatr*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 4];22(1):115. Available from: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-022-02793-2> doi: 10.1186/s12877-022-02793-2
10. Akbulut-Yuksel M. War during childhood: The long run effects of warfare on health. *J Health Econ.* 2017;53:117-30. doi: 10.1016/j.jhealeco.2017.02.005
11. Ситник ГП. Воєнно-політичні конфлікти та міжнародна безпека: курс лекцій. Київ: ТОВ «САК ЛТД»; 2023. 92с.
12. Бернадський БВ. Міжнародні конфлікти: курс лекцій. Київ: ДП «Видавничий дім «Персонал»; 2012. 366с.
13. Keasley J, Blickwedel J, Quenby S. Adverse effects of exposure to armed conflict on pregnancy: a systematic review. *BMJ Glob Health*[Internet]. 2017[cited 2024 Feb 6];2(4): e000377. Available from: <https://gh.bmj.com/content/2/4/e000377.long> doi: 10.1136/bmjgh-2017-000377
14. Le K, Nguyen M. Armed conflict and birth weight. *Econ Hum Biol*[Internet]. 2020[cited 2024 Apr 6];39:100921. Available from: doi: 10.1016/j.ehb.2020.100921
15. Сірий С. Особливості локальних війн і воєнних конфліктів в умовах глобалізації. *Політичний менеджмент.* 2007;2:144-154. <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/8857/14-rui.pdf?sequence=%201>
16. Дуб А. Звіт про стратегічну екологічну оцінку Державної стратегії регіонального розвитку на 2021-2027 роки [Інтернет]. Київ; 2023 [цитовано 2024 Бер 9]. 92с. Доступно: [https://mtu.gov.ua/files/_Report%20SEA%20SSRD-2027%20v.2%20\(4\).pdf](https://mtu.gov.ua/files/_Report%20SEA%20SSRD-2027%20v.2%20(4).pdf)
17. Türközer HB, Öngür D. A projection for psychiatry in the post-COVID-19 era: potential trends, challenges, and directions. *Mol Psychiatry.* 2020;25(10):2214-9. doi: 10.1038/s41380-020-0841-2
18. Galea S, Merchant RM, Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med.* 2020;180(6):817-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1562
19. Pfefferbaum B, North CS. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med.* 2020;383(6):510-2. doi: 10.1056/NEJMp2008017
20. Волженцева ІВ, редактор. Психологічна безпека особистості: міжнар. колектив монографія. Брест-Переяслав; 2020. 550с. Дем'яненко БЛ, Дем'яненко ВМ. Соціально-стресові розлади у контексті національної безпеки України. с. 23-41.
21. Берегуляк СО, Якимчук ЮБ, Берегуляк ОО. Вплив стресу на вагітність і пологи в умовах сьогодення. Актуальні питання Педіатрії, акушерства і гінекології. 2022;2:97-101. doi: 10.11603/24116-4944.2022.2.13458

CONSEQUENCES OF THE INFLUENCE OF THE NEGATIVE FACTORS OF MILITARY AGGRESSION ON THE MEDICAL CARE AND HEALTH OF NEWBORN IN THE CONDITIONS DURING THE WAR

Y.Antipkin, T. Znamenska, R.Marushko, O.Dudina, O.Vorobiova, N. Bondarenko

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician
O. Lukyanova of National academy of medical sciences of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary.

In the system of values of any civilized nation, a special place is occupied by the health of newborns, which creates conditions for optimal physical and mental development of the future generation, formation of labor, intellectual and defense potential. Among the relative effects of factors influencing the quantity and quality of health of newborns, the factors of military aggression are of great importance.

The purpose of the study is to analyze and assess the consequences of a full-scale war with the Russian Federation for the medical provision and health of newborns.

Research materials and methods. The research materials were data from scientific literature and medical statistics on the activities of health care institutions and institutions subordinated to the Ministry of Health of Ukraine, which provide medical care for newborns at all stages of their development. The methods of system approach, bibliosemantic, comparative analysis and statistical data processing were applied.

The results of the study: A comprehensive study of the impact of the factors of the full-scale war of the Russian Federation against Ukraine, conducted at the population level, proved their negative impact on the frequency of low birth weight newborns from 5,99 % in 2021 to 6,09 % in 2023, OR with 95 % CI 1,04 (1,01-1,07), $p < 0,0012$, the number of born sick and diseased newborns from 196,93 to 269,47 %, OR with 95 % CI 1.48 (1,46-1,50), $p < 0,0001$ against the background of rapid decrease in the number of newborns (31,5 % loss rate) and preservation of sufficient resources for neonatology service. According to the data of geospatial analysis, a greater influence of negative consequences of military aggression was found in the regions with active hostilities and temporary occupation (I group) compared to the rear territories (II group) according to the frequency of low birth weight newborns – 6,2 % in the I group and 6,05 % in the II group, OR with 95 % CI 1.16 (1.1-1.2), $p < 0.0001$, and the frequency of sick and diseased newborns – 311.8 and 227.9 %, OR with 95 % CI 1.53 (1.49-1.57), $p < 0.0001$. A violation of the logistics of medical care for newborns in the regions of the I group in comparison with the regions of the II group is shown, in particular, according to the data on the indicators of mortality (1,7 and 2,51 %, the rate of loss 30,68 %), lethality (0,55 and 1,1 %, the rate of loss 50,0 %) of newborns and early neonatal mortality (2,84 and 3,1 %, the rate of loss 8,38 %).

Conclusions. In the course of the study, the hypothesis of the negative impact of military aggression on the main measures of newborn health was confirmed – the incidence of low birth weight and sick newborns with a greater impact on these indicators in regions of active hostilities and temporary occupation.

Key words: Military Aggression; Medical Care; Newborn; Morbidity.

Контактна інформація:

Антипкін Юрій Геннадійович – академік НАМН України, д.мед.н., професор, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

ORCID ID: <http://orcid.org/0000#0002#8018#4393>

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, завідувач 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>

Дудіна Олена Олександрівна – к.мед.н., ст.н.с., пров.н.с. науково-організаційного відділення Інститут 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>

Web of Science Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>

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». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди.

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>

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6858-8814>

Contact Information:

Yurii Antipkin – Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Director of the State University «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

ORCID ID: <http://orcid.org/0000#0002#8018#4393>

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 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>

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>

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)

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>

Web of Science Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>

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>

Nataliya Bondarenko – Doctor of Medicine, senior researcher of the Department of Nutritional Problems and Somatic Diseases of Young Children of the State University «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6858-8814>

Надійшло до редакції 01.02.2024 р.
Підписано до друку 10.04.2024 р.



УДК 618.43-008.64(477)

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.2

ПЕРИНАТАЛЬНА АСФІКСІЯ ТА ЇЇ НАСЛІДКИ:
ВИКЛИКИ СЬОГОДЕННЯ В УКРАЇНІ

О. Ковальова¹, С. Дудник¹, В. Похилько²,
Ю. Чернявська², С. Цвіренко²,
А. Давиденко²

Департамент стратегії універсального охоплення
населення медичними послугами НСЗУ¹
(м. Київ, Україна),
Полтавський державний медичний університет²
(м. Полтава, Україна)

Резюме

Незважаючи на останні досягнення перинатальної медицини, близько 4 мільйонів немовлят у світ щороку народжуються в стані асфіксії, що обумовлює розвиток неонатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), перинатальна асфіксія є 3-ю за поширеністю причиною смерті новонароджених (23 %) і складає 8 % усіх смертей у дітей віком до 5 років. Сучасними дослідженнями визначено ряд факторів ризику асфіксії при народженні, що можуть відрізнятися залежно від рівня розвитку системи охорони здоров'я. Не дивлячись на труднощі передбачення і діагностики неонатальної асфіксії в умовах обмежених ресурсів, потенційні можливості для зниження неонатальної смертності існують. Успішні реанімаційні заходи, що включають ранню та ефективну вентиляцію з позитивним тиском, та/або інтубацію трахеї, підтримку нормальної температури тіла є стратегіями потенційного зниження смертності.

Метою дослідження було встановити кількість гіпоксичних/асфіксичних станів плода/дитини у 2023 році за даними ЕСОЗ (електронної системи охорони здоров'я), а також виявити проблемні питання клінічного та організаційного характеру, що постають перед акушерсько-неонатологічною службою України. Для досягнення мети були визначені такі завдання: проаналізувати частоту гіпоксичних станів плода під час вагітності, кількість немовлят в ЕМЗ (електронних медичних записах), у яких закодовано діагноз важкої асфіксії, важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія та діагнози, що мають відношення до ураження головного мозку, а також проаналізувати кількість летальних випадків серед немовлят з важкою асфіксією.

Матеріали та методи. Інформаційною базою дослідження стали усі ЕМЗ, які були створені лікарями за пакетами: «Медична допомога при пологах»; «Медична допомога новонародженим у складних неонатальних випадках» з підставами «народжений в стаціонарі» та «переведений з іншого закладу» (далі неонатальний пакет); «Стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій» з підставою «народжений в стаціонарі» (далі терапевтичний пакет) та «Секційне дослідження». У разі наявності двох або більше ЕМЗ, створених на одну дитину, інформація з цих ЕМЗ об'єднувалась в один пролікований випадок.

Результати дослідження показали, що в цілому у 9938 (5,7 %) жінок було закодовано діагноз «Пологи та розродження, ускладнені стресом [дистресом] плода», при чому у 72 жінок констатовано кодування двох діагнозів однієї рубрики. Даний діагноз зазначено й у ЕМЗ жінок, які народили передчасно. Основною причиною дистресу плода було порушення частоти серцевих скорочень плода – 77,9 % випадків, наявність меконію та інший дистрес плода – у 21,7 % випадків. Наступним кроком нашого дослідження стало встановлення кількості дітей, в ЕМЗ яких було зазначено діагноз асфіксія або стан з ним пов'язаний. Усього діагнозів з кодом Р21.0 (важка асфіксія) в основному або в додаткових діагнозах ЕМЗ було встановлено 587, що становить 1,04 %. Слід зазначити, що у 178 доношених дітей згідно з ЕМЗ була асфіксія без ГІЕ будь-якої стадії, що викликає певні сумніви. Асфіксія важка або ГІЕ важка – всі ЕМЗ, в яких є код Р21.0 або код Р91.63 (Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія [ГІЕ] у новонародженого III стадії) в основному або додаткових діагнозах мала місце у 765 випадках (1,35 %), що більш реально відображає частоту тяжкого ураження ЦНС у новонароджених внаслідок асфіксії та гіпоксії. У цілому, частота тяжкої асфіксії при народженні або ГІЕ III ст. серед доношених новонароджених в Україні становить 0,34 %, при цьому найбільша кількість випадків у Донецькій – 1,9 %, Харківській – 0,99 %, Херсонській – 0,78 % областях, регіонах найбільш наближених до активних бойових дій та тимчасово окупованих територіях. При вивченні кількості доношених немовлят, які переводяться в інші заклади, з'ясувалося, що діагноз «важка асфіксія» або «ГІЕ III ст.» був встановлений у 100 пацієнтів (17,8 %), тоді як при народженні – у 563 пацієнтів. За інформацією з секційного пакету здійснено 58 розтинів немовлят з діагнозом важка асфіксія, з них 36 (62,06 %) летальні випадки упродовж 1 доби, при чому у 7 випадках є розбіжності за основним діагнозом, а у 16 випадках не знайдено ЕМЗ (співставлення: заклад, де помер, вік, стать, дата смерті).

Висновки. Близько 10000 жінок мали діагностований і, відповідно, закодований стрес [дистрес] плода, 8024 немовлят народилися з оцінкою за шкалою Апгар менше за 7 балів, у 600 із них розвинулась важка асфіксія. Щорічно в Україні біля 100 доношених немовлят з важкою асфіксією помирають упродовж раннього неонатального періоду. Виходячи з отриманих результатів, необхідне подальше удосконалення системи навчальних тренінгів для акушерсько-неонатологічної служби, які повинні проводитися на постійній основі, розроблення рекомендацій щодо правильного кодування неонатальних станів, запровадження індикаторів, що стосується безпосередньо асфіксії, на національному рівні, а також їх постійний моніторинг та публічне висвітлювання. Слід акцентувати увагу на підвищенні відповідальності кожного лікаря за правильний облік наданих медичних послуг новонародженому.

Ключові слова: тяжка асфіксія; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; новонароджені; електронні медичні записи; летальність.

Вступ

Незважаючи на останні досягнення перинатальної медицини, неонатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) внаслідок асфіксії при народженні є причиною важкого неврологічного дефіциту у 15 із 10000 живонароджених дітей. Близько 4 мільйонів немовлят у світі щороку народжуються в стані асфіксії. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), перинатальна асфіксія є 3-ю за поширеністю причиною смерті новонароджених (23 %) і складає 8 % усіх смертей у дітей віком до 5 років. Це означає, що в усьому світі щороку помирає майже 600000 новонароджених, приблизно у такої ж кількості діагностуються тяжкі ускладнення – епілепсія, церебральний параліч і затримка розвитку [1].

Захворюваність на перинатальну асфіксію становить 2 на 1000 пологів у країнах з високим рівнем прибутку, проте, її рівень у 10 разів вищий у країнах, що розвиваються, де може бути обмежений доступ до догляду за матерями та новонародженими, і становить 100-250 на 1000 пологів [2]. ГІЕ, яка розвивається наслідок перенесеної асфіксії при народженні, на сьогодні є однією з найважливіших причин порушення розвитку нервової системи та летальних випадків. Зокрема 2-26 на 1000 живонароджених дітей мають несприятливі віддалені наслідки, такі як церебральний параліч, епілепсія, когнітивні порушення та труднощі з навчанням [3, 4]. На даний момент не існує єдиного золотого стандарту діагностичного тесту для визначення етіології, тяжкості або прогнозу асфіксії при народженні. Систематичний огляд, що включав 7 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1214 новонароджених з ГІЕ, яким проводилася лікувальна гіпотермія, показав, що навіть серед пролікованих немовлят загальна смертність становить 24-38 %; когнітивні порушення діагностовано у 24 %, церебральний параліч – у 22 %, епілепсія – у 19 %, коркові порушення зору – у 6 % випадків [5]. Такі високі показники захворюваності та смертності свідчать про те, що існує потреба у покращенні результатів шляхом своєчасності початку лікування, збільшення використання нейромоніторингу для виявлення та лікування судом, лікування поліорганної недостатності, а також можливе визначення біомаркерів асфіксії для індивідуалізованого підходу. Вплив гіпоксії на мозок складається із серії дезорганізуючих нейрохімічних змін, які швидко призводять до нейроапоптозу і некрозу клітин головного мозку [6, 7]. 1,3 млн. новонароджених є «щойно померлими мертвонародженими», що свідчить про смерть незадовго до пологів [8, 9]. Перший день і особливо перша година життя мають вирішальне значення для виживання новонародженого з ризиком інтранатальної смерті. Сучасними дослідженнями визначено ряд факторів ризику асфіксії при народженні, що можуть відрізнятися залежно від рівня розвитку системи охорони здоров'я. Так, одне з досліджень показало, що проживання у сільській місцевості, першонародження, передчасний розрив навколоплідних оболонок та вага при народженні

були незалежними предикторами асфіксії при народженні; більшість з них є контрольованими чинниками [10]. За даними інших дослідників, асфіксія достовірно асоціювалася з неправильним положенням плоду, передчасним розривом навколоплідних оболонок, наявністю меконію в навколоплідних водах, вакуум-екстракцією, нічними пологами та супроводом пологів лише лікарями-інтернами [11]. Не дивлячись на труднощі передбачення і діагностики неонатальної асфіксії в умовах обмежених ресурсів, потенційні можливості для зниження неонатальної смертності існують. Більше половини новонароджених, які померли від асфіксії, мали нормальну ЧСС під час пологів, при умові епізодичного використання моніторингу. Постійний моніторинг ЧСС плода може полегшити виявлення загрози асфіксії [12]. Успішні реанімаційні заходи, що включають ранню та ефективну вентиляцію з позитивним тиском, та/або інтубацію трахеї, підтримку нормальної температури тіла є стратегіями потенційного зниження смертності новонароджених [13, 14, 15].

Мета і завдання дослідження. Встановити кількість гіпоксичних/асфіксичних станів плода/дитини у 2023 році за даними ЕСОЗ (електронної системи охорони здоров'я), а також виявити проблемні питання клінічного та організаційного характеру, що постають перед акушерсько-неонатологічною службою України.

Для досягнення мети були визначені такі завдання: проаналізувати частоту гіпоксичних станів плода під час вагітності, кількість немовлят, в ЕМЗ (електронних медичних записах) яких закодовано діагноз важка асфіксія, важка ГІЕ та діагнози, що мають відношення до ураження головного мозку, а також проаналізувати кількість летальних випадків серед немовлят з важкою асфіксією.

Матеріали та методи

Інформаційною базою дослідження стали усі ЕМЗ, які були створені лікарями за пакетами: «Медична допомога при пологах»; «Медична допомога новонародженому у складних неонатальних випадках» з підставами «народжений в стаціонарі» та «переведений з іншого закладу» (далі неонатальний пакет); «Стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій» з підставою «народжений в стаціонарі» (далі терапевтичний пакет) та «Секційне дослідження». У разі наявності двох або більше ЕМЗ, створених на одну дитину, інформація з цих ЕМЗ об'єднувалась в один пролікований випадок.

Предметом дослідження стали діагнози з такими кодами за НК 025_21 «Національний класифікатор. Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я», зокрема:

– для встановлення частоти гіпоксичних станів плода: Порушення частоти серцевих скорочень плода (коди: O68.0; O68.2) та Наявність меконію та інший дистрес плода (коди: O68.1, O68.3, O68.8, O68.9), Внутрішньоутробна гіпоксія (коди: P20.0, P20.1);

– для встановлення частоти асфіксії та станів, що асоціюються з ушкодженнями головного мозку: P21.0 Важка асфіксія, P21.1 Помірна асфіксія, P52 Внутрішньочерепний нетравматичний крововилив у плода та новонародженого, P91.0 Церебральна ішемія, P91.21 Церебральна лейкомаляція, P91.5 Неонатальна кома, P91.3. Церебральне збудження, P91.9 Розлад церебрального статусу у новонародженого, неуточнений, P24.0 Неонатальна аспірація меконію.

Аналіз вище вказаних станів проводився:

– у трьох типах закладів: I тип – заклади, що мають терапевтичний пакет, пакет «Пологи», II тип – заклади, що додатково до терапевтичного пакету та пакету «Пологи» мали неонатальний пакет та III тип – заклади, що були визначені департаментами охорони здоров'я, як заклади III рівня надання перинатальної допомоги і які додатково отримували коефіцієнт 1,2.

– у чотирьох групах немовлят: перша група – доношені діти, друга група – діти до 32 тижнів (наявність в ЕМЗ діагнозу: P07.2 Екстремальний ступінь незрілості або P07.31 Інша недоношеність немовлят, 28 або більше повних тижнів, але менше 32 повних тижнів),

третя група – діти з терміном гестації 32-37 тижнів (наявність в ЕМЗ діагнозу: P07.32 Інша недоношеність немовлят, 32 або більше повних тижнів, але менше 37 повних тижнів), четверта група – діти з неуточненим терміном вагітності (наявність в ЕМЗ діагнозу P07.30 Недоношеність, неуточнена).

Результати та їх обговорення

Результати дослідження показали, що в цілому у 9938 (5,7 %) жінок було закодовано діагноз «Пологи та розродження, ускладнені стресом [дистресом] плода», при чому у 72 жінок констатовано кодування двох діагнозів однієї рубрики (табл. 1). Даний діагноз зазначено й у ЕМЗ жінок, які народили передчасно. Основною причиною дистресу плода було порушення частоти серцевих скорочень плода – 77,9 % випадків, наявність меконію та інший дистрес плода – у 21,7 % випадків. Деякі дані, представлені в таблиці, є дискусійними щодо правочинності закодованих діагнозів. Ми вважаємо, що проблема може полягати як у відсутності чітких критеріїв для кодування такого діагнозу, так і знаннями лікарів щодо правил кодування.

Таблиця 1

Відсоткова кількість жінок та випадків, у ЕМЗ яких закодовано було «Пологи та розродження, ускладнені стресом [дистресом] плода»

Показники	Усі терміни вагітності	У т.ч. у терміні вагітності			
		О09.3 20-25 повних тижнів	О09.4 26-33 повних тижнів	О09.5 34-37 повних тижнів	37 та більше тижнів
Усього пологів, n	174079	291	1867	5397	166524
Кількість жінок, n (%)	9938 (5,7)	5 (1,7)	144 (7,7)	294 (5,4)	9495 (5,7)
Кількість випадків, n з них:	10010	5	144	294	9567
порушення частоти серцевих скорочень плода, n (%)	7797 (77,9)	1 (20,0)	97 (67,4)	220 (74,8)	7479 (78,2)
наявність меконію та інший дистрес плода, n (%)	2168 (21,7)	4 (80,0)	47 (32,6)	73 (24,8)	2044 (21,4)
внутрішньоутробна гіпоксія, n (%)	45 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	44 (0,5)

Наступним кроком нашого дослідження стало встановлення кількості дітей, в ЕМЗ яких було зазначено діагноз асфіксія або стан з ним пов'язаний (табл. 2). Усього діагнозів з кодом P21.0 (важка асфіксія) в основному або в додаткових діагнозах ЕМЗ було встановлено 587, що становить 1,04 %. Слід зазначити, що у 178 доношених дітей згідно з ЕМЗ була асфіксія без ГІЕ будь-якої стадії, що викликає певні сумніви. Асфіксія важка або ГІЕ важка – всі ЕМЗ, в яких є код P21.0 або код P91.63 (Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія [ГІЕ] у новонародженого III ст.) в основному або додаткових діагнозах мала місце у 765 випадках (1,35 %), що більш реально відображає частоту тяжкого ураження ЦНС у новонароджених внаслідок асфіксії та гіпоксії. Вимагає пояснення той факт, що у 556 новонароджених був виявлений внутрішньочерепний крововилив не травматичного походження, при чому у 446 із них не було діагнозу асфіксія. Так само, у 262 новонароджених був закодований діагноз такої тяжкої патології, як нео-

натальна аспірація меконію, і у більшості – 157 з них, діагнозу «асфіксія» теж не було. Відомо, що близько 15 % новонароджених виділяють меконій у навколоплідні води, але саме асфіксія при пологах провокує пришвидшення дихальних рухів у плода, що тягне за собою аспірацію твердих часточок меконію у дихальні шляхи [16].

У цілому, частота тяжкої асфіксії при народженні або ГІЕ III ст. серед доношених новонароджених в Україні становить 0,34 %, при цьому найбільшу кількість випадків відмічено у Донецькій (1,9 %), Харківській (0,99 %), Херсонській (0,78 %) областях – регіонах, найбільш наближених до активних бойових дій та тимчасово окупованих територіях.

При вивченні кількості доношених немовлят, які переводяться в інші заклади (табл. 3), з'ясувалося, що діагноз «важка асфіксія» або «ГІЕ III ст.» був встановлений у 100 пацієнтів (17,8 %), тоді як при народженні у 563 дітей.

Таблиця 2

Кількість дітей, в ЕМЗ яких було зазначено діагноз асфіксія або стан з ним пов'язаний

Захворювання	Усього	I група (n=47220)	II група (n=1777)	III група (n=7521)	IV група (n=100)
Важка асфіксія, n (%)	587 (1,04)	358 (0,76)	130 (7,3)	98 (1,3)	1 (1,0)
Асфіксія без ГІЕ будь-якої стадії, n		178			
Помірна асфіксія, n (%)	2944 (5,2)	2267 (4,8)	135 (7,6)	539 (7,2)	3 (3,0)
ГІЕ III ст., n (%)	429 (0,75)	261 (0,55)	104 (5,8)	64 (0,85)	0
ГІЕ II ст., n (%)	3252 (5,7)	2156 (4,57)	1 (0,06)	1094 (14,54)	1 (1,0)
ГІЕ неуточнена, n (%)	2782 (4,91)	1943 (4,11)	139 (7,8)	695 (9,24)	5 (5,0)
Асфіксія (важка або помірна)+ГІЕ (II ст. або III ст. або неуточнена), n (%)	765 (1,35)	494 (1,05)	36 (2,02)	234 (3,11)	1 (1,0)
Асфіксія важка або ГІЕ важка, n (%)	960 (1,7 %)	563 (1,2)	234 (13,2)	162 (2,1)	1 (1,0)
Внутрішньочерепний нетравматичний крововилив у плода та новонародженого, n (%)	561 (0,99)	139 (0,34)	285 (16,03)	83 (1,10)	0
у т.ч. без діагнозу асфіксія, n (%)	446 (0,78)	126 (0,27)	245 (13,8)	75 (0,99)	0
Неонатальна аспірація меконію, n (%)	262 (0,46)	251 (0,53)	-	-	11 (11,0 %)
у т.ч. без діагнозу асфіксія, n (%)	157 (0,28)	150 (0,32)			7

Таблиця 3

Кількість доношених немовлят з асфіксією, які переводяться в інший заклад

Діагнози	Усього		I тип закладу		II тип закладу		III тип закладу	
	К-сть	Середня доба переведення	К-сть	Середня доба переведення	К-сть	Середня доба переведення	К-сть	Середня доба переведення
Асфіксія помірна, n	181	4,3	24	5,4	86	4,7	71	3,3
Важка асфіксія або ГІЕ III ст., n (%)	100 (17,8)	5,7	18	10,4	47	6,8	35	1,8
Внутрі-шньоче-репні кровови-ливи, n (%)	21 (3,7)	7,7	4	15,75	13	7,1	4	1,75

Згідно з кодуванням у ЕМЗ, найчастішими інтервенціями які застосовувалися серед пролікованих випадків доношених новонароджених з тяжкою асфіксією або ГІЕ були: ведення пацієнта при проведенні безперервної допоміжної ШВЛ, ≥ 96 годин – 191 (33,9 %), ведення пацієнта при проведенні безперервної допоміжної ШВЛ, ≥ 336 годин – 17 (3,02 %), лікувальна гіпотермія – 136 (24,15 %), електроенцефалографія – 129 (22,91 %), дослідження газового складу крові – 111 (19,71 %), що вказує на недостатню кількість задованих втручань, які мали б проводитися у новонароджених з даними діагнозами. Інноваційні стратегії та послуги охорони здоров'я можуть змінити менеджмент та створити новий тип партнерства між пацієнтами, постачальниками медичних послуг та системою охорони здоров'я [17].

За даними світової статистики 15-20 % немовлят, що перенесли асфіксію при народженні, помирають

у неонатальному періоді, а до 25 % тих, що вижили, мають постійний неврологічний дефіцит [3]. Саме тому частиною дослідження було вивчення несприятливих результатів лікування новонароджених з асфіксією (табл. 4). Встановлено, що летальність внаслідок тяжкої асфіксії або ГІЕ вище, ніж у новонароджених з нетравматичними крововиливами без асфіксії 14,4 % vs 7,9 % і середній вік настання летального випадку менший – 7,7 проти 18,1 доби. Більшість випадків смертності новонароджених у світі припадає на країни з низьким рівнем прибутку, де немовлята народжуються вдома з недостатнім допологовим менеджментом вагітних та з неадекватним перинатальним доглядом [4, 18]. Слід зазначити, що найбільша кількість смертей від неонатальної асфіксії, до 38 %, припадає на країни південної Африки [19-22]. У країнах з низьким рівнем прибутку неонатальна асфіксія є основною причиною захворюваності та смертності.

Таблиця 4

Кількість летальних випадків серед доношених новонароджених з тяжкою асфіксією або з тяжкою ГІЕ

Діагнози	Доношені діти	З них померли	Упродовж першої доби	Середній вік дитини, діб
Асфіксія важка або ГІЕ важка	563	81 14,4 %	40	50 % до померлих 7,7
Внутрішньочерепний нетравматичний крововилив у плода та новонародженого (без супутньої асфіксії)	126	10 7,9 %	3	30 % до померлих 18,1

За інформацією з секційного пакету здійснено 58 розтинів немовлят з діагнозом важка асфіксія, з них 36 (62,06 %) – летальні випадки упродовж 1 доби, при чому у 7 випадках є розбіжності за основним діагнозом, а у 16 випадках не знайдено ЕМЗ (проводилося співставлення: заклад, де помер, вік, стать, дата смерті).

Висновки

Близько 10000 жінок в Україні у 2023 році мали діагностований і, відповідно, закодований стрес [дистрес] плода, 8024 немовлят народилися з оцінкою за шкалою Апгар менше за 7 балів, у 600 із них розвинулась важка асфіксія. Щорічно в Україні біля 100 доношених немовлят з важкою асфіксією помирають упродовж раннього неонатального періоду.

Література:

1. Walas W, Wilińska M, Bekiesińska-Figatowska M, Halaba Z, Śmigiel R. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(8):1011-6. doi:10.17219/acem/124437
2. Lawn J, Lee A, Kinney M, Sibley L, Carlo W, Paul V, et al. Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: where, why, and what can be done? 2009;107(S1): S5-18. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.07.016
3. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy; 2017 update. *Arch Dis Childh Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(4): F346-58. doi: 10.1136/archdischild-2015-309639
4. Aminu M, Unkels R, Mdegela M, Utz B, Adaji S, van den Broek N. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. *BJOG.* 2014;121(S4):141-53. doi: 10.1111/1471-0528.12995
5. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(6):558-66. doi:10.1001/archpediatrics.2011.1772
6. Tsuber V, Kadamov Y, Tarasenko L. Activation of antioxidant defenses in whole saliva by psychosocial stress is more manifested in young women than in young men. *PLoS One*[Internet]. 2014[cited 2024 Feb 4];19;9(12): e115048. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0115048> doi: 10.1371/journal.pone.0115048
7. Знаменська ТК, Похилько ВІ, Подольський ВВ, Ципкун АГ, Ковальова ОМ, Мироненко КС, та ін. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого. Київ; 2010. 451с.
8. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, Say L, Chou D, Mathers C, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: systematic analysis. *Lancet Global Health*[Internet]. 2016[cited 2024 Apr 9];4(2): e98-108. Available from: doi: 10.1016/S2214-109X(15)00275-2
9. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet.* 2016;387(10018):587-603. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5
10. Admasu FT, Melese BD, Amare TJ, Zewude EA, Denku CY, Dejenie TA. The magnitude of neonatal asphyxia and its associated factors among newborns in public hospitals of North Gondar Zone, Northwest Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One*[Internet]. 2022[cited 2024 Apr 6];17(3): e0264816. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0264816> doi: 10.1371/journal.pone.0264816
11. Bayih WA, Yitbarek GY, Aynalem YA, Abate BB, Tesfaw A, Ayalew MY, et al. Prevalence and associated factors of birth asphyxia among live births at Debre Tabor General Hospital, North Central Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):653 doi: 10.1186/s12884-020-03348-2
12. Kamala BA, Ersdal HL, Dalen I, Abeid MS, Ngarina MM, Perlman JM, et al. Implementation of a novel continuous fetal Doppler (Moyo) improves quality of intrapartum fetal heart rate monitoring in a resource-limited tertiary hospital in Tanzania: An observational study. *PLoS One*[Internet]. 2018[cited 2024 Mar 2];13(10): e0205698. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0205698> doi: 10.1371/journal.pone.0205698
13. Odd D, Heep A, Luyt K, Draycott T. Hypoxic-ischemic brain injury: Planned delivery before intrapartum events. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(4):347-53. doi: 10.3233/NPM-16152
14. Herrera MI, Otero-Losada M, Udovin LD, Kusnier C, Kölliker-Frers R, Souza Wd, et al. Could Perinatal Asphyxia Induce a Synaptopathy? New Highlights from an Experimental Model. *Neural Plast*[Internet]. 2017[cited 2024 Apr 5];2017:3436943. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/3436943> doi: 10.1155/2017/3436943
15. World Health Organization. Guidelines on Basic Newborn Resuscitation[Internet]. WHO; 2012[cited 2024 Apr 5]. 61p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503693>
16. McMorran J, Crowther DC, McMorran S, Prince C, YoungMin S, Pleat J, et al. Meconium aspiration[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 5]. Available from: <https://gpnotebook.com/pages/paediatrics/meconium-aspiration>
17. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Haahtela T, Zuberbier T, Czarlewski W, et al. ARIA digital anamorphosis: Digital transformation of health and care in airway diseases from research to practice. *Allergy.* 2020;76:168-90. doi: 10.1111/all.14422
18. Level and Trends in Child Mortality. Fund UNCs[Internet]. 2017[cited 2024 Feb 7]. Available from: <https://data.unicef.org/resources/levels-trends-child-mortality-2017/>

Виходячи з отриманих результатів, необхідне подальше удосконалення системи навчальних тренінгів для акушерсько-неонатологічної служби, які повинні проводитися на постійній основі, розроблення рекомендацій щодо правильного кодування неонатальних станів, запровадження індикаторів, що стосується безпосередньо асфіксії, на національному рівні, а також їх постійний моніторинг та публічне висвітлювання. Слід акцентувати увагу на підвищенні відповідальності кожного лікаря за правильний облік наданих медичних послуг новонародженому.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

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

19. UNICEF. Committing to Child Survival: A Promise Renewed[Internet]. 2015[cited 2024 Mar 4]. Available from: <https://www.unicef.org/reports/committing-child-survival-promise-renewed>
20. Little G, Keenan W, Singhal N, Niermeyer S. Helping Babies Breathe: evolution of a global neonatal resuscitation program for resource-limited areas. *Neoreviews* [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 6];15: e369-80. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/15/9/e369/91634/International-Perspectives-Helping-Babies-Breathe?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/neo.15-9-e369
21. Moshiro R, Mdoe P, Perlman JM. A Global View of Neonatal Asphyxia and Resuscitation. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 6];7:489. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00489/full> doi: 10.3389/fped.2019.00489

PERINATAL ASPHYXIA AND ITS CONSEQUENCES: TODAY'S CHALLENGES IN UKRAINE

O. Kovalova¹, S. Dudnyk¹, V. Pokhilko², Yu. Chernyavska², S.Tsvirenko², A. Davydenko²

**Department of the strategy of universal coverage of the population with medical services of the National Health Service of Ukraine¹
(Kyiv, Ukraine),
Poltava State Medical University²
(Poltava, Ukraine)**

Summary.

Despite recent advances in perinatal medicine, neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, approximately 4 million babies worldwide are born asphyxiated each year. According to the World Health Organization (WHO), perinatal asphyxia is the third leading cause of neonatal death (23 %) and accounts for 8 % of all deaths in children under 5 years of age. Modern studies have identified a number of risk factors for birth asphyxia, which may vary according to the level of development of the health care system. Despite the difficulties in predicting and diagnosing neonatal asphyxia in settings with limited resources, there are potential opportunities to reduce neonatal mortality. Successful resuscitation, including early and effective positive pressure ventilation and/or tracheal intubation, and maintenance of normal body temperature are strategies that have the potential to reduce mortality.

The aim of the study was to determine the number of hypoxic/asphyxial states of the fetus/child in 2023 according to the data of EHCS (Electronic Health Care System), as well as to identify problematic issues of clinical and organizational nature facing the obstetric and neonatal service of Ukraine. To achieve the goal, the following tasks were defined: to analyze the frequency of hypoxic states of the fetus during pregnancy, the number of infants with a diagnosis of severe asphyxia, severe hypoxic-ischemic encephalopathy and diagnoses related to brain damage coded in the EMR (electronic medical records), and also to analyze the number of deaths among infants with severe asphyxia.

Materials and methods. The information base of the study became all the EMRs created by doctors according to the following packages «Medical assistance during childbirth»; «Medical care for newborns in complex neonatal cases» with the basis «born in a hospital» and «transferred from another institution» (hereinafter, the neonatal package); «Inpatient care for adults and children without surgical operations» with the basis «born in a hospital» (hereinafter, the therapeutic package) and «sectional examination». If two or more EMRs were created for a child, the information from these EMRs was combined into one treated case.

The results of the study showed that a total of 9,938 (5.7 %) women were coded with a diagnosis of «labor and delivery complicated by fetal distress,» while 72 women were coded with two diagnoses of the same rubric. This diagnosis is also reported in the EMR for women who gave birth prematurely. The main cause of fetal distress was a violation of the fetal heart rate in 77.9 % of cases, the presence of meconium and other fetal distress in 21.7 % of cases.

The next step in our research was to determine the number of children whose medical records indicated a diagnosis of asphyxia or a condition related to asphyxia. A total of 587 diagnoses with code P21.0 (severe asphyxia) were identified in the primary or secondary diagnoses of the EMR, or 1.04 %. It should be noted that 178 term infants had asphyxia without HIE of any stage according to EMR, which raises some doubts. Severe asphyxia or severe HIE – all EMRs with code P21.0 or code P91.63 (hypoxic-ischemic encephalopathy [HIE] in a newborn of stage 3) in the principal or secondary diagnoses occurred in 765 cases (1.35 %), which more realistically reflects the frequency of severe central nervous system damage in newborns due to asphyxia and hypoxia. In general, the incidence of severe birth asphyxia or HIE III stage among full-term newborns in Ukraine is 0.34 %, with the highest number of cases in Donetsk – 1.9 %, Kharkiv – 0.99 %, Kherson – 0.78 %, regions closest to active hostilities and temporarily occupied territories. Studying the number of full-term infants transferred to other institutions, it became clear that the diagnosis of «severe asphyxia» or «HIE III stage» was determined in 100 patients (17.8 %), while at birth in 563. According to the information from the autopsy package, 58 autopsies were performed on infants with the diagnosis of severe asphyxia, of which 36 (62.06 %) died within 1 day, while in 7 cases there are discrepancies in the main diagnosis, and in 16 cases no EMR was found (comparison: institution of death, age, sex, date of death).

Conclusions. About 10,000 women had diagnosed and coded fetal distress, 8,024 babies were born with Apgar score less than 7 points, 600 of them developed severe asphyxia. Every year in Ukraine about 100 full-term babies with severe asphyxia die in the early neonatal period. On the basis of the obtained results, it is necessary to further improve the educational system of obstetric and neonatal care, which should be carried out on a continuous basis, to develop recommendations for correct coding of neonatal conditions, to introduce at the national level indicators directly related to asphyxia, as well as their constant monitoring and public reporting. Emphasis should be placed on increasing the responsibility of each physician for the correct billing of medical services provided to the newborn.

Key words: Severe Asphyxia; Hypoxic-Ischemic Encephalopathy; Newborns; Electronic Medical Records, Mortality.

Контактна інформація:

Олена Ковальова – професор кафедри педіатрії № 1 із неонатологією (Полтавський державний медичний університет), головний спеціаліст відділу стратегічного розвитку програми медичних гарантій управління розробки програми медичних гарантій Департаменту стратегії універсального охоплення населення медичними послугами (м. Київ, Україна)

e-mail: slcogor@yandex.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2458-6865>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-6559-2017>

Світлана Дудник – начальник Департаменту стратегії універсального охоплення населення медичними послугами Національної служби здоров'я України послугами (м. Київ, Україна)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7012-424X>

Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57490933200>

Валерій Похилько – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HGU-3751-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=16245511700>

Юлія Чернявська – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

e-mail: ycherniavska32@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4522-7538>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/IAP-0661-2023>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700>

Світлана Цвіренко – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8062-057X>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/31234731>

Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602431937>

Аліна Давиденко – асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: roha21@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4042-644X>

Contact Information:

Olena Kovalova – professor of the department of Pediatrics #1 with neonatology (Poltava State Medical University), Chief Specialist of the Unit for Development Medical Guarantee Program of the Department Universal Health Coverage Strategy Development of National Health Service of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

e-mail: slcogor@yandex.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2458-6865>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204652374>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-6559-2017>

Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204652374>

Svitlana Dudnyk – chief of the Department Universal Health Coverage Strategy Development of National Health Service of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7012-424X>

Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57490933200>

Valerii Pokhylko – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).

e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HGU-3751-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=16245511700>

Yuliia Cherniavska – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).

e-mail: ycherniavska32@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4522-7538>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/IAP-0661-2023>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700>

Svitlana Tsvirenko – PhD, associate professor, head of Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology of Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8062-057X>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/31234731>

Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602431937>

Alina Davydenko – assistant professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: roha21@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4042-644X>

Надійшло до редакції 10.04.2024 р.

Підписано до друку 10.05.2024 р.



UDC: 616.1/8-036.868:615.8:355.271:342.9
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.3

DEVELOPMENT OF PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE IN UKRAINE DURING THE PERIOD OF MARTIAL STATUS

O. Polianska

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

The necessity to reform the health care system is inevitable due to an increased number of the wounded, injured and patients with functional disorders. The share of internally displaced persons (IDPs) has increased as well. Under the influence of stressful situations, they develop exacerbation of chronic diseases or occurrence of acute ones requiring rehabilitation measures. With severe combined injuries, restoration of lost or disturbed functions of the victims requires a specialized approach for rehabilitation, expensive equipment, availability of rehabilitation specialists, and current rehabilitation programs and protocols. The Ministry of Health of Ukraine carries out direct management of rehabilitation activities. It provides legal regulation on rehabilitation in health care, develops and approves legal acts, approves and implements protocol on giving rehabilitation aid in Ukraine. The Ministry monitors and evaluates the quality of rehabilitation performance at the rehabilitation institutions, participates in ensuring quality control over rehabilitation technical means, provides organization of rehabilitation aid at health care institutions, participates in international cooperation, ensures cooperation with rehabilitation institutions abroad. Its purpose is establishment and development an effective rehabilitation system in Ukraine, implementation of international protocols on giving rehabilitation aid, realization of rights of individuals with limited everyday functioning. The National Health Service in Ukraine (NHSU) has become a central executive body in the rehabilitation area. The NHSU implements the state policy in the field of medical care of the population ensured by the program of medical guarantees. The NHSU concludes contracts with health care institutions and purchases public medical services from them, monitors compliance with the terms of contracts and pays directly to institutions for rehabilitation services provided.

Key words: *Rehabilitation; Physical and Rehabilitation Medicine; Multidisciplinary Team; Legislative Acts; European Integration.*

The necessity to reform the health care system is inevitable due to an increased number of the wounded, injured and patients with functional disorders. The share of internally displaced persons (IDPs) has increased as well. Under the influence of stressful situations, they develop exacerbation of chronic diseases or occurrence of acute ones requiring rehabilitation measures [1].

With severe combined injuries, restoration of lost or disturbed functions of the victims requires a specialized approach for rehabilitation, expensive equipment, availability of rehabilitation specialists, and current rehabilitation programs and protocols.

Rehabilitation aid is provided by rehabilitation specialists employed by health institutions, scientific and teaching staff of higher educational (postgraduate) education, who have the right to provide medical aid, medical professional involved in rehabilitation as volunteers, and individuals possessing an appropriate license. It is important to admit that according to the law, rehabilitation aid can be provided outside the place of medical practice activity. The persons providing medical and rehabilitation aid are supposed to meet educational and professional qualification requirements. They must have relevant documents confirming their education and appropriate professional qualification [2,3]. Medical workers and rehabilitation specialists can participate in providing rehabilitation aid by means of telemedicine in case they are registered in the information-communication system ensuring provision of rehabilitation services.

The Ministry of Health of Ukraine carries out direct management of rehabilitation activities. It provides legal regulation on rehabilitation in health care, develops and approves legal acts, approves and implements protocol on giving rehabilitation aid in Ukraine. The Ministry monitors and evaluates the quality of rehabilitation

performance at the rehabilitation institutions, participates in ensuring quality control over rehabilitation technical means, provides organization of rehabilitation aid at health care institutions, participates in international cooperation, ensures cooperation with rehabilitation institutions abroad. Its purpose is establishment and development an effective rehabilitation system in Ukraine, implementation of international protocols on giving rehabilitation aid, realization of rights of individuals with limited everyday functioning [4].

The National Health Service in Ukraine (NHSU) has become a central executive body in the rehabilitation area. The NHSU implements the state policy in the field of medical care of the population ensured by the program of medical guarantees. The NHSU concludes contracts with health care institutions and purchases public medical services from them, monitors compliance with the terms of contracts and pays directly to institutions for rehabilitation services provided [5,6].

Within the scope of its powers, the NHSU ensures:

- 1) ordering and paying for rehabilitation services under the program of medical guarantees;
- 2) implementation of state target programs for the development of the rehabilitation system;
- 3) organization of rehabilitation at rehabilitation institutions and units based on the protocols of providing rehabilitation aid;
- 4) creation of conditions for providing individuals with limitations in everyday functioning with technical rehabilitation means, medical products and rehabilitation services during the whole period of rehabilitation;
- 5) providing individuals with limitations in life activity with conditions essential for their optimal level of functioning, providing access to social services.

Local executive bodies and local governments coordinate rehabilitation branch on a local level and among territorial communities. They ensure compliance with rehabilitation legislation on the territory of the community, promote formation of an adequate network of rehabilitation institutions and units, manage rehabilitation institutions, and organize their material-technical and financial supply. They approve target programs for the development of the rehabilitation system, create conditions for providing individuals with limitations in everyday functioning with rehabilitation services, technical rehabilitation means during the whole period of rehabilitation.

Rehabilitation is carried out by the multidisciplinary rehabilitation team (MDRT) united by a common goal and tasks of rehabilitation. The MDRT members provide rehabilitation aid at inpatient and outpatient departments during acute period, after it, and during longer rehabilitation terms [3]. The doctor specializing in physical medicine and rehabilitation (physiatrist) manages the MDRT. He is responsible for the organization of the teamwork and implementation of an individual rehabilitation plan. The team staff depends on limitations in everyday functioning of an individual requiring rehabilitation. The MDRT includes physical medicine and rehabilitation (PM&R) physician, physical therapist, occupational therapist, social worker, rehabilitation nurse, prosthetist-orthotist, speech therapist, and psychologist. The MDRT work includes drawing up an individual rehabilitation plan (IRP) and control over the implementation of rehabilitation measures. The MDRT can meet both off-line and on-line using information technologies ensuring observance of medical confidentiality. The MDRT approves IRP after every team member performed rehabilitation examination of an individual. They consider disorders available, limitations in everyday functioning, individual requirements and needs. They determine the rehabilitation prognosis and the place for carrying out rehabilitation measures. The plan should contain general purpose and tasks of rehabilitation, define the list of essential rehabilitation measures, quantitative needs for rehabilitation specialists, and needs for rehabilitation equipment.

The main tasks of the MDRT are:

- 1) ensuring the availability of rehabilitation at the first need;
- 2) determination of the rehabilitation prognosis, purpose and tasks of rehabilitation, drawing up an individual rehabilitation plan;
- 3) ensuring a comprehensive approach in providing rehabilitation aid;
- 4) ensuring a consistent and timely involvement of necessary specialists in the rehabilitation process;
- 5) making changes in the individual rehabilitation plan and discussion of patient's condition.

The rehabilitation specialist is obliged to provide an individual receiving rehabilitation aid with information about his health in an accessible form, limitations in everyday functioning available and other information, which provides the basis for drawing up the individual rehabilitation plan [4].

Rehabilitation measures in the field of health care involve pharmacological assistance within the competence of a physical medicine and rehabilitation physician,

physical therapy, occupational therapy, speech therapy, provision of prosthetics and orthotics, technical and other rehabilitation means according to the World Health Organization Recommendations. Rehabilitation in health care is financially provided at the expense of the state budget and local budgets, funds of legal entities and individuals, as well as other sources not prohibited by law [4].

Financing of rehabilitation aid is also carried out at the expense of introducing paid services in accordance with the list legally approved, under contracts with business entities, insurance organizations, target insurance funds, founders of rehabilitation institutions, charity funds donations, voluntary donations and other sources.

Medical, pharmaceutical workers and rehabilitation specialists are trained, retrained and take advanced training at relevant pre-higher and higher educational institutions, Internship, Medical Residency, Clinical Residency, Postgraduate and Doctorate studies in accordance with the legislation on education.

According to its international legal obligations, the state participates in the implementation of international programs on health care, exchanges ecological, medical and rehabilitation information, promotes professional and scientific contacts between health care workers, rehabilitation specialists, exchange of advanced methods and technologies, organizes joint training of specialists. Health care institutions, rehabilitation institutions and citizens have the right to conclude contracts with foreign legal entities and individuals.

Therefore, development and establishment of physical rehabilitation in Ukraine is going at a fast pace according to current requirements considering international experience. Rehabilitation institutions, depending on the scope of rehabilitation measures, are of the following types: rehabilitation in health care, medical-social rehabilitation, social rehabilitation, psychological-behavioral rehabilitation, vocational rehabilitation, occupational rehabilitation, physical-sports rehabilitation.

At the same time, there are a number of issues to be solved as soon as possible. First of all, it is training specialists through their specialization, thematic advanced training courses, training abroad. Development of national protocols, guidelines, methodological recommendations, algorithms to provide rehabilitation aid, improvement of the material and technical base for modern rehabilitation departments are necessary.

Conclusions. The war promoted the development and establishment of rehabilitation medicine in Ukraine. Development of rehabilitation medicine in Ukraine keeps pace with European integration considering the peculiarities of the wartime. The experience in its organization and comprehensive assessment of the results of implementation of rehabilitation medicine in Ukraine may be useful for the countries of the European Community, which have not yet faced such challenges.

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.

References:

1. Zakon Ukrainy pro reabilitatsiiu u sferi okhorony zdorov'ia [The Law of Ukraine on Rehabilitation in Healthcare]. Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy vid 2021r. № 8, st.59 [Internet]. 2021 [onovleno 2023 Ver 7; tsytovano 2024 Sich 1]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text> (in Ukrainian)
2. Kabinet Ministriv Ukrainy Kabinet Ministriv Ukrainy. Pytannia orhanizatsii reabilitatsii u sferi okhorony zdorov'ia [The organization of rehabilitation in the healthcare sector]. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 03.11.2021r. № 1268 [Internet]. Kyiv; 2021 [onovleno 2024 Kvi 6; tsytovano 2024 Kvi 10]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1268-2021-%D0%BF#Text> (in Ukrainian)
3. Bila Knyha z Fizychnoi ta Reabilitatsiinoi Medytsyny v Yevropi [White Paper on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe]. Ukrainyskiy zhurnal fizychnoi ta reabilitatsiinoi medytsyny. 2018;2(Dodatok):113-44. Dostupno: <http://www.whitebookprm.eu/wp-content/uploads/2019/03/WB-2018-3rd-Edition-UA-fin.pdf> (in Ukrainian)
4. Kabinet Ministriv Ukrainy. Deiaki pytannia orhanizatsii reabilitatsii u sferi okhorony zdorov'ia [Some issues of organizing rehabilitation in the healthcare sector]. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 16.12.2022r. № 1462 [Internet]. Kyiv; 2022 [onovleno 2023 Hru 12; tsytovano 2024 Sich 7]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1462-2022-%D0%BF#Text> (in Ukrainian)
5. Kabinet Ministriv Ukrainy. Poriadok realizatsii derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleння u 2023 rotsi [The procedure for implementing state guarantees of medical care for the population in 2023]. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 27 hrudnia 2022r. № 1464 [Internet]. Kyiv; 2022 [onovleno 2023 Lys 4; tsytovano 2024 Sich 7]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1464-2022-%D0%BF#Text> (in Ukrainian)
6. Kabinet Ministriv Ukrainy. Deiaki pytannia realizatsii prohramy derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleння u 2024 rotsi [Some issues of implementation of the program of state guarantees of medical care for the population in 2024]. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 22.12.2023r. № 1394 [Internet]. Kyiv; 2023 [tsytovano 2024 Sich 7]. Dostupno: <https://www.kmu.gov.ua/npas/deiaki-pytannia-realizatsii-prohramy-derzhavnykh-harantii-medychnoho-obsluhovuvannia-naseleння-u-2024-rotsi-i221223-1394> (in Ukrainian)
7. Ministerstvo Okhorony Zdorov'ia. Pro zatverdzhennia Nomenklatury spetsialnostei profesionaliv u haluzi okhorony zdorov'ia u zakladakh okhorony zdorov'ia, Pereliku tsyklyv spetsializatsii ta tematychnoho udoskonalennia za spetsialnostiamy profesionaliv u haluzi okhorony zdorov'ia u zakladakh okhorony zdorov'ia ta profesionaliv z vyshchoiu nemedychnoiu osvitoiu [On Approval of the Nomenclature of Specialties of Healthcare Professionals in Healthcare Institutions, the List of Specialization Cycles and Thematic Improvement in the Specialties of Healthcare Professionals in Healthcare Institutions and Professionals with Higher Non-Medical Education]. Nakaz MOZ vid 23.01.2024r. № 112 [Internet]. Kyiv; 2024 [tsytovano 2024 Ber 7]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0159-24#Text> (in Ukrainian)
8. Polianska OS, Polianskyi Iu, Hulaha OI, Moskaliuk II. Pidhotovka likariv fizychnoi ta reabilitatsiinoi medytsyny pid chas voiennoho stanu [Training of doctors of physical and rehabilitation medicine during martial law]. V: Materialy III Naukovo-praktychnoi internet-konferentsii Rozvytok pryrodnychkykh nauk yak osnova novitnykh dosiahnen u medytsyni [Internet]; 2023 Cher 21; Chernivtsi. Chernivtsi; 2023 [tsytovano 2024 Liut 8], s.410-1. Dostupno: <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/handle/123456789/24341> (in Ukrainian)

ФІЗИЧНА ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНА МЕДИЦИНА В УКРАЇНІ: РОЗВИТОК ТА ДОСЯГНЕННЯ

О. С. Полянська

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

Резюме.

На теперішній час відповідна служба здоров'я України, яка обслуговує населення за програмою медичних гарантій, підписує співпрацю з закладами охорони здоров'я та надає реабілітаційні послуги, контролює виконану роботу та фінансує реабілітаційні заклади за проведені медичні інтервенції.

Мета дослідження. Здійснення аналізу щодо розвитку та досягнень фізичної та реабілітаційної медицини в Україні.

Матеріал та методи дослідження. Аналіз нормативних документів та відповідної літератури щодо надання реабілітаційних послуг в Україні.

Результати. Реабілітаційна допомога населенню проводиться шляхом надання реабілітаційних послуг стаціонарно та амбулаторно. Національна служба здоров'я України впроваджує державні цільові програми для підвищення рівня реабілітації з використанням протоколів надання реабілітаційної допомоги із забезпеченням осіб з порушенням функціонування асистивними технічними засобами реабілітації та соціальними послугами. Територіальні громади сприяють формуванню оптимальної мережі реабілітаційних закладів, організують їх матеріально-технічне та фінансове забезпечення, затверджують цільові програми розвитку реабілітаційних послуг, допомагають пацієнтам з особливими потребами, у тому числі, забезпеченням допоміжними засобами реабілітації. Реабілітаційна допомога надається мультидисциплінарною реабілітаційною командою, що об'єднана спільною метою та завданнями реабілітації і надає реабілітаційні послуги стаціонарно та амбулаторно у гострому, післягострому та довготривалому періодах. При використанні телемедицини можуть залучатися фахівці з реабілітації через телеконсультування у режимі реального часу або відкладеного часу, теледіагностики, спостереження у вигляді віддаленого моніторингу з обов'язковим заповненням облікових форм.. Телеконсультування пацієнта з наявними порушеннями функціонування проводиться за допомогою комп'ютеру, спеціального програмного забезпечення для виконання вправ, електромеханічного або електронного тренажера чи пристроїв взаємодії. Система радіотелемоніторингу дає змогу одночасного контролю електрокардіограми та артеріального тиску при проведенні фізичного навантаження.

Висновки. Розвиток та становлення фізичної реабілітації в Україні йде швидкими темпами у відповідності до вимог сьогодення і з урахуванням міжнародного досвіду.

Ключові слова: медична реабілітація; фізична та реабілітаційна медицина; мультидисциплінарна команда; фахівці з реабілітації.

Contact Information:

Oksana Polianska – MD, Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: okspolyan@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3889-7568>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505477175>

Researcher ID: D-1450-2017

Контактна інформація:

Полянська Оксана Степанівна – д.мед.н., професор, професорка кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: okspolyan@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3889-7568>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505477175>

Researcher ID: D-1450-2017



Received for editorial office on 10/02/2024
Signed for printing on 15/04/2024

UDC 378.147.018.43-057.875:616-053.2:001.895
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.4

INNOVATIVE METHODS IN TEACHING
PEDIATRICS TO STUDENTS OF HIGHER
MEDICAL EDUCATION IN V AND VI YEARS:
DIALOGUE TEACHING

L. Vakulenko, L. Badogina,
O. Obolonska, A. Riznyk,
S. Samsonenko

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

Summary

The article substantiates the need to find and implement the latest learning technologies for students of higher medical education in the context of modern circumstances in Ukraine, which have caused the situation that a certain part of teaching is conducted remotely. This reduces the possibility for students to acquire the competencies defined by the discipline program. The principles of teaching with the use of dialogue technology were analyzed according to the literature. The positive effects of dialogic training on the development of communicative skills, the ability to express one's thoughts and ideas, and to listen to others have been identified. Meaningful dialogue contributes to a deeper understanding of the educational material and can be used as a basis for solving problem situations, working in groups, using the case method, in project technology. In addition, a dialogic approach to learning is an opportunity to support the development of critical thinking. Certain problems in the introduction of dialogic technology in higher medical education are also pointed out: the presence of diagnostic and treatment protocols in medicine somewhat limits discussions in the educational process. The implementation of the principles of dialogical learning in pediatrics teaching at the final stages of higher medical education and in students' research work is demonstrated. Conclusions. The search for alternative methods of education in higher medical education institutions is an urgent problem today. The dialogical method of learning, as a progressive method, should be included in the teaching process, as a method that promotes self-criticism, the development of students' communicative skills, and has a positive influence on cognitive activity. Effective dialog among students and between students and teachers is possible in any variant of the educational process: in the classroom, at a distance and in a mixed format. The successful implementation of the dialogical teaching method in clinical teaching requires its thorough methodical development. Scientific activity of students can be considered as one of the options of dialogical education.

Key words: Innovative Educational Methods; Higher Medical Education; Dialogical Learning.

Introduction

High-quality education of highly qualified, competitive specialists in the field of health care, ready to perform professional duties – the main goal of the higher medical educational institution. The realities of the last three academic years (the COVID-19 pandemic, military actions on the territory of Ukraine) have led to the situation that a significant part of the teaching is conducted remotely.

This type of study has certain positive qualities and even, from some points of view, advantages over the traditional one, since it is more flexible, more individualized, allowing the student to choose a time that is convenient for him and to be in a comfortable and safe place during the lesson. The last point is probably the most important today. However, the education of specialists in higher medical education institutions cannot be carried out completely at a distance. This is especially true for the teaching of clinical disciplines. The limitation, and in some cases the lack of contact between students and patients, reduces the opportunity for students to acquire the competencies defined by the discipline program. Even the most advanced computer simulators cannot replace «live» practice for future physicians. In addition, in distance learning, the personal contact of students with each other and with teachers is minimal, if not absent. Therefore, this form of training with a traditional approach does not ensure the development of communication skills, self-confidence, teamwork skills. There is also no doubt that there is a need to increase the motivation in the education of students of

the last courses of medical university during the period of long-term online education. All this determines the necessity to find and implement new, alternative methods of education.

The principle of dialogue in the system of alternative approaches to education. In the early 90s of the 20th century, I. C. Mc Manus noticed that students were critical of traditional medical education and asked the question: «What will medical education be like in 2021?» and believed that medical education will be professionalized [1]. Currently, this principle is reflected in the obligatory condition of modern medical education – acquisition of general and professional competencies by the student.

Modern pedagogy uses a wide range of different innovative teaching methods, which contribute to better assimilation of knowledge by students, development of their intellectual activity, formation of abilities and skills of critical understanding of the problem, ability to analyze the received information, formation of both general and professional competencies. Modern innovative technologies are complex changes and improvement of educational process, enrichment of traditional methods. Today, the pedagogical arsenal of higher medical education includes various learning technologies that are well tested and used in different countries to achieve specific goals of the educational program. In particular, it is a problematic technology, the essence of which is that the teacher creates a system of problematic clinical situations and manages the process of their solution by students [2], including

the method of «brainstorming», which is focused on the collective search for a solution to the problem; games (role-playing, business, plot, simulation games that allow to simulate various clinical situations) [3]; technologies of collective and group activity: Team learning has a great advantage in that learners find and make decisions as a team, which contributes to increased motivation for learning, creates conceptual reflection and contributes to deeper acquisition of knowledge [4], case method (solution of a specific clinical situation by students) [5], project technology, the feature of which is independent search for necessary information, its creative transformation to solve the given task [6].

One of the modern educational innovations is the principle of dialogic learning. Dialogic learning is a transformative approach to education in which the exchange of ideas and perspectives is continuous and rich in opportunity. Dialogic learning emphasizes the importance of dialogue and conversation as essential components.

The term was first introduced by Robin Alexander in the early 2000s [7]. The issues surrounding the implementation of dialogic teaching have been addressed in his subsequent publications [8, 9, 10]. Dialogic learning has been tried and tested by the Education Endowment Foundation, an independent charity whose aim is to improve teaching and learning in British education. The dialogic approach is based on the principles of dialogue and promotes the active exchange of information, thoughts, views and experiences between participants in communication. This approach promotes mutual understanding, cooperation, problem solving and the achievement of common goals, which involves transforming the dominant position of the teacher and the subordinate position of the student into personal and equal positions of people working together. The role of the teacher as a carrier of information is reduced in favor of the role of a coordinator in holding a discussion, justifying the own position of the participants of the dialogue, exchanging opinions.

The key principles of dialogic conversation are: engaging students in collaborative learning where knowledge is created through dialogue and collaboration; encouraging the free exchange of ideas when students listen to each other, ask questions, and respond thoughtfully; creating a safe and inclusive environment that allows students to express their thoughts and opinions without fear of criticism based on prior knowledge and understanding; and ensuring purposeful and meaningful classroom discussion with clear learning objectives.[11] Students participating in dialogic learning have the opportunity to express their thoughts and ideas as well as listen to others. They learn to argue and justify their views, which helps develop their communication skills. In addition, dialogic learning can help students develop empathy and the ability to listen and understand others, which are key skills in today's world. A dialogical approach in cross-curricular learning can be extremely useful in creating a meaningful dialogue that contributes to a deep understanding of the educational material [12].

It is obvious that all modern models and methods of teaching should be focused on the dialogical nature of student education, which includes the development

of systems of feedback between students and teachers, increasing the level of understanding between them. Dialogue can be the basis for solving problem situations, working in groups, using the case method, in project technology. In addition, a dialogical approach to learning is an opportunity to support the development of critical thinking, which is a key learning goal in higher education, and a dialogical approach to learning can optimize opportunities for students to engage in debate and articulate their opinions [13].

Socrates himself once suggested that educational practice be guided by the concept of dialog. His famous paradox «I know that I know nothing» reflects the presence and importance of reflection in the learning process – a method of introspection of knowledge and actions, their meanings and limits. Scientific reflection (from the Latin reflexio – «to turn back») is oriented toward criticism and awareness of theoretical knowledge; it also examines the ways and methods of cognition used in a particular field of research. Reflection also plays an important role in professional development. By analyzing our work and accomplishments, we can identify our strengths and weaknesses and focus our efforts on improvement. This process provides an opportunity to grow as a professional and reach greater heights in one's career. Thus, reflection, which is formed through dialog and discussion, is an important tool for personal and professional development. It helps the participants of the educational process to focus on themselves, to understand themselves better and to effectively influence their lives, which leads them to correct their activities, their interaction with others depending on the situation [14].

A large number of studies by pedagogues and psychologists are devoted to solving various problems related to the development of the idea of pedagogical interaction, which demonstrate the necessity of introducing dialogical learning technology into the practice of higher education [15, 16, 17, 18, 19, 20], including medical [21, 22, 23, 24]. Research by Mishra PP [21] showed that the introduction of the latest technologies, including group discussions, made it possible to improve the academic performance of 92 % of students. According to Ghiam, B. K., Loftus, S., & Kamel-ElSayed, S. [22], the dialogic approach to learning challenged students who were not used to public speaking and encouraged students to be well prepared. A Pilot Working Group (PWG) of staff from the Ontario Institute for Educational Research/University of Toronto and medical educators studied the preparation and implementation of dialogic teaching in clinical settings. The concepts and practice of dialogic learning received a positive response from the members of the PWG [24].

Own experience. At the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2 of Dnipro State Medical University students of the specialty «Medicine» study in the 2nd, 3rd, 5th and 6th years. Teaching at the university is still in a mixed format (partly offline and online). In addition, some students, for various good reasons, are out of town or out of the country, so they study remotely. This is particularly relevant for foreign students. The situation that has developed, more than usual, dictates

the need to implement the latest learning technologies to ensure that students acquire the competencies defined by the educational program. In the teaching of pediatrics to 5th and 6th year students, among other technologies, a dialogical approach is implemented. There is a certain sequence of relations between the teacher and the learner – from the maximum help of the teacher to the students in the first years of study in solving educational tasks to the gradual growth of their own activity in learning and the emergence of equal relations between them in the following years of study.

We offer a dialogical form of processing both the main and additional educational materials, where the student has an opportunity to argue his clinical position, which gives an understanding of the presence of different views on the clinical situation. The educational process is organized in such a way that almost all students are involved in the communication process, where they can exchange thoughts and ideas in conditions of emotional comfort and creative atmosphere in the class. Consideration of clinical situations takes place in the form of dialog or discussion. Dialogue in education acts not only as a means of knowledge acquisition, but also as an indispensable educational technology, and is also one of the main tools for mastering the necessary level of communication skills, contributes to the improvement of the ability to express thoughts in speech. Conducting a discussion with the participation of all students during the analysis of a clinical case allows the development of individual cognitive abilities of each student.

However, conducting dialog and discussion in the discussion of the clinical situation has some limitations, since there are certain positions defined by diagnostic and treatment protocols. This determines the need for a thorough methodological study of teaching with the inclusion of the dialogical method. In the conclusions of the pilot working group that studied the dialogic principle in medical education, it was noted that the successful implementation of this approach requires experience, desire and support for teaching knowledge and skills that are not traditionally included in medical curricula [24].

The implementation of innovative learning technologies in the higher educational institution is also relevant in connection with the fact that innovations, in addition to the educational process, also cover the scientific-research and organizational-learning process of educational activity [25]. The development of the skills of dialogue, discussion, advocacy of one's own opinion takes place through participation in student scientific circles, especially during joint meetings of circles of departments of various

profiles. At Dnipro State Medical University joint meetings of student scientific groups of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology and the Department of Pediatrics have already become a tradition. The views of the disease from the pathomorphological, pathophysiological and clinical point of view are presented. Meetings are held in a mixed format: speakers and discussants can either be present in the audience or present and discuss remotely.

An important role is also played by the participation of students with reports in the annual conferences of young scientists. The direction of the reports is chosen by the student, the teacher acts as a consultant. Presenting a report at a conference, answering questions, defending one's position is a significant contribution to the development of a student's communicative skills. The mixed format of the conferences allows students and young scientists from other countries to be its participants.

Thus, through dialogues and discussions, students develop a desire for cooperation, positive guidance in cognitive and research activities, and the ability to understand the requirements and advice of the teacher and supervisor. The teacher provides control and evaluation not only of the result, but above all of the learning process, the development of logic and confidence in teaching the material.

Conclusions

1. The search for alternative methods of education in medical schools is an urgent problem today.
2. The dialogical method of learning, as a progressive method, should be included in the teaching process, as a method that contributes to self-criticism, to the development of the students' communicative skills, and as a positive guide for cognitive activity.
3. Effective dialogue among students and between students and teachers is possible in any variant of the educational process: in the classroom, at a distance and in a mixed format.
4. Successful implementation of dialogical teaching method in clinical teaching requires its thorough methodical development.
5. Students' scientific activity can be considered as one of the options of dialogical learning.

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

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

References:

1. Mc Manus IC. How will medical education change? *Lancet*. 1991;337(8756):1519-21. doi: 10.1016/0140-6736(91)93205-N
2. Chang BJ. Problem-based learning in medical school: A student's perspective. *Ann Med Surg*. 2016;12:88-9. doi: 10.1016/j.amsu.2016.11.011
3. Adiyono S, Novianto S. Game Method Based on Genre Game as Higher Educational Learning: Systematic Literature Review with VOSviewer. *Suan Sunandha Science and Technology Journal*. 2023;10(1):23-33. doi: 10.53848/ssstj.v10i1.411
4. Burgess A, Bleasel J, Haq I, Roberts C, Garsia R, Robertson T, et al. Team-based learning (TBL) in the medical curriculum: better than PBL? *BMC Med Educ*. 2017;17(1):243. doi: 10.1186/s12909-017-1068-z
5. Korniiichuk OY, Bambyzov LM, Kosenko V M, Spaska AM, Tsekhmister YV. Application of the Case Study Method in Medical Education. *International Journal of Learning, Teaching and Educational Research*[Internet]. 2021[cited 2024 Feb 22];20(7):175-91. Available from: <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/14591/1/3927-15388-1-PB.pdf>

6. Liao SC, Lee MR, Chen YL, Chen HS. Application of project-based service-learning courses in medical education: trials of curriculum designs during the pandemic. *BMC Med Educ.* 2023;23(1):696. doi: 10.1186/s12909-023-04671-w
7. Alexander RJ. *Towards Dialogic Teaching. Rethinking Classroom Talk.* 4 st ed. York: Dialogos; 2008. 60p.
8. Alexander RJ, editor. *The CPRT/IEE Dialogic Teaching Project, Trial stage 2015-16: Handbook for schools.* York: University of York [Internet]. 2015[cited 2024 Mar 5]. Available from: https://robinalexander.org.uk/wp-content/uploads/2019/12/AERA-Alexander_P3-final-proof.pdf
9. Alexander RJ, Hardman F, Hardman J, Rajab T, Longmore M. *Changing Talk, Changing Thinking: interim report from the in-house evaluation of the CPRT/UoY Dialogic Teaching Project.* [Internet]. 2017[cited 2024 Mar 2]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/335969903_Changing_Talk_Changing_Thinking_Interim_report_from_the_in-house_evaluation_of_the_CPRTUoY_Dialogic_Teaching_project
10. Alexander RJ. *Developing dialogue: genesis, process, trial.* *Research Papers in Education* 2018;33(5):561-98. doi: 10.1080/02671522.2018.1481140
11. Main P. *Dialogic Teaching: A classroom guide for better thinking and talking* [Internet]. 2021[cited 2024 Mar 2]. Available from: <https://www.structural-learning.com/post/how-to-use-dialogic-pedagogy-the-key-to-powerful-teaching>
12. Ionescu A. *Creating meaning in interdisciplinary dialogues within Global Health: reflections from postgraduate teaching.* *Postgraduate Pedagogies.* 2023;3(1):242-60.
13. Heron M, Wason H. *Developing dialogic stance through professional development workshops.* *Innovations in Education and Teaching International*[Internet]. 2023[cited 2024 Mar 2]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/14703297.2023.2271892?needAccess=true>
14. Kovalchuk Z. *Osobistisna refleksija v umovah postitinih zmin* [Personal reflection in constant conditions social change]. *Social and legal studies.* 2021;4(14):177-83. doi: 10.32518/2617-4162-2021-4-177-183 (in Ukraine)
15. Tamarkina OL. *Dialogovi tehnologii navchanna* [Dialogue learning technologies][Internet]. 2016[cited 2024 Feb 20]. Available from: <http://eprints.zu.edu.ua/23142/1/9.pdf> (in Ukraine)
16. Bibler V. *Kultura. Dialog culture* [Culture. Dialogue of cultures]. Kyiv: Duh i Litera; 2018. 368p. (in Ukraine)
17. Stativka V. *Dialogove navchanna yak innovacina pedagogichna technologia* [Dialogic teaching as an innovative pedagogical technology]. *Zbirnyk naukovykh prats'. Actual problems of psychology in educational institutions.* 2018;8:166-73. doi: 10.31812/psychology.v0i0.7233 (in Ukraine)
18. Chung E, Fisher L. *A dialogic approach to promoting professional development: Understanding change in Hong Kong language teachers' beliefs and practices regarding vocabulary teaching and learning.* *System* [Internet]. 2022[cited 2024 Jan 6];110:102901. Available from: www.elsevier.com/locate/system doi: 10.1016/j.system.2022.102901
19. Moate J, Vass E. *Exploring dialogical spaces of discovery.* *Dialogic Pedagogy: A Journal for Studies of Dialogic Education.* 2023;11(1):39-59. doi: 10.5195/dpj.2023.504
20. Solodchuk A. *Dialohichne navchannia yak zasib formuvannia komunikativnykh zdbnostoni zdobuvachiv osvity u profilniishkoli* [Dialogical learning as a means of developing students' communicative skills in a specialized school]. *International Science Journal of Education and Linguistics.* 2023;2(4):19-31. doi: 10.46299/j.isjel.20230204.03 (in Ukraine)
21. Mishra PP, Mishra A, Prasad H, Kumar I, Bhushan S. *A study of medical education technology (MET) guidelines implementation in poorly performing first year medical students.* *Biomedicine.* 2021;41(2):502-4. doi: 10.51248/v41i2.1067
22. Ghiam BK, Loftus S, Kamel-ElSayed S. *Dialogical narrative approach to enhance critical thinking and student engagement during lecturebased classes. Focus on Health Professional Education. A Multi-Professional Journal.* 2019;20(3):30-43. doi: 10.11157/fohpe.v20i3.344
23. Grecu NC. *Engaging pre-med students in field-related dialogue: best practices for a dialogic approach to a health-specific oral communication course.* *Journal of Communication Pedagogy.* 2022;6:255-62. doi: 10.31446/JCP.2022.1.19
24. Kuper A, Boyd VA, Veinot P, Abdelhalim T, Bell MJ, Feilchenfeld Z, et al. *Dialogic Approach to Teaching Person-Centered Care in Graduate Medical Education.* *J Grad Med Educ.* 2019;11(4):460-7. doi: 10.4300/JGME-D-19-00085.1
25. Haidabrus B. *Information technology and management in higher education and science.* *FED.* 2022;2(4):29-41. doi: 10.57125/FED.2022.25.12.03

ІНОВАЦІЙНІ МЕТОДИ У ВИКЛАДАННІ ПЕДІАТРІЇ ЗДОБУВАЧАМ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ НА V ТА VI КУРСАХ: ДІАЛОГОВЕ НАВЧАННЯ

Л. І. Вакуленко, Л. П. Бадогіна, О. Ю. Оболонська, А. В. Різник, С. В. Самсоненко

Дніпровський державний медичний університет
(м. Дніпро, Україна)

Резюме.

В статті обґрунтовується необхідність пошуку та впровадження новітніх технологій навчання для здобувачів вищої медичної освіти у розрізі сучасних обставин в Україні, що призвели до ситуації, коли значна частина занять проводиться дистанційно. Це зменшує можливість набуття здобувачами освіти компетентностей, визначених програмою дисципліни. За даними літератури проаналізовані принципи проведення занять за діалоговою технологією. Визначені позитивні впливи діалогового навчання на розвиток комунікативних компетенцій. Визначений позитивний вплив навчання діалогу на розвиток комунікативних компетенцій, уміння висловлювати свої думки та ідеї, слухати інших. Змістовний діалог сприяє глибокому розумінню навчального матеріалу, і може бути покладений в основу розв'язання проблемних ситуацій, роботи в групах, використання кейс-методу, в проєктній технології. Крім того, діалогічний підхід до навчання – можливість для підтримки розвитку критичного мислення. Вказується також на певні проблеми у впровадженні діалогової технології у вищій медичній освіті: наявність в медицині протоколів діагностики та лікування дещо обмежує проведення дискусій у навчальному процесі. Демонструється впровадження принципів діалогового навчання при проведенні занять з педіатрії на останніх курсах навчання здобувачів вищої медичної освіти та в науково-дослідницькій роботі студентів. Висновки. Пошук альтернативних методів навчання в закладах вищої

медичної освіти – актуальна проблема сьогодення. Діалоговий метод навчання, як прогресивний має бути залучений при проведенні занять, як такий, що сприяє самокритиці, розвитку комунікативних компетенцій студента, формує позитивну настанову на пізнавальну діяльність. Проведення ефективного діалогу між студентами та між студентами та викладачем можливе при будь-якому варіанті навчального процесу: в аудиторії, дистанційно та в змішаному форматі. Успішне впровадження діалогового методу навчання при проведенні клінічних занять потребує їх ретельного методичного опрацювання. Наукова діяльність студентів може розглядатись як один з варіантів діалогового навчання.

Ключові слова: інноваційні методи освіти, вища медична освіта, діалогове навчання.

Contact Information:

L. Vakulenko – doctor of medicine, professor, head of the department of propaedeutics of children's diseases and pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)
e-mail: vakulenkol@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

L. Badogina – Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)
e-mail: lyudmila.badogina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-9815>

O. Obolonska – doctor of philosophy, assistant of the department of propaedeutics of children's diseases and pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)
e-mail: o_obolonskaja@ukr.net

A. Riznyk – Doctor of Medicine, Assistant Professor of the Department of Propedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)
e-mail: aliona.rezz@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0594-6842>

S. Samsonenko – doctor of philosophy, assistant professor of the department of propaedeutics of children's diseases and pediatrics 2 of the Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)
e-mail: ssindorella2@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>

Контактна інформація:

Вакулєнко Л. І. – д.мед.н., 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>

Бадогіна Л. П. – к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)
e-mail: lyudmila.badogina@gmail.com; тел +38 (050) 3612116
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-9815>

Оболонська О. Ю. – доктор філософії, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)
e-mail: o_obolonskaja@ukr.net

Різняк А. В. – к.мед.н., асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)
e-mail: aliona.rezz@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0594-6842>

Самсоненко С. В. – 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>



Received for editorial office on 11/03/2024
 Signed for printing on 10/05/2024

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 618.395-06:616.3-008.1]-071-074

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.5

О. С. Годованець, Ю. М. НечитайлоБуковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ТА МОЖЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ
ПОРУШЕНЬ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Резюме

Неонатальний період є визначальним щодо становлення постнатальної адаптації та формування здоров'я і якості життя. Передчасне народження дитини за умов гіпоксії та морфо-функціональної незрілості передбачає високий ризик порушень адаптації у постнатальному періоді, обумовлюючи формування функціональних та хронічних захворювань у подальші роки життя. Перебіг неонатального періоду може характеризуватися як перехідними станами внаслідок становлення фізіологічної адаптації, так і розвитком дисфункції систем органів, зокрема травної системи, що є наслідком патологічного пологового стресу при реалізації несприятливих факторів під час вагітності та пологів у матері. Своєчасне виявлення та корекція ранніх проявів гастроінтестинальної дисфункції при перинатальній патології дозволить удосконалити підходи до надання медичної допомоги новонародженим, зокрема передчасно народженим дітям, повинно бути спрямовано як на стабілізацію стану дитини, так і на попередження розвитку у подальшому її віддалених наслідків.

Мета дослідження. Вивчити особливості клініко-лабораторних показників порушень функціонального стану кишечника при перинатальній патології у передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи дослідження. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження передчасно народжених дітей гестаційного віку 34-36 тижнів, які мали ознаки порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи при перинатальній патології в ранньому неонатальному періоді. I групу склали 55 дітей з клінічними ознаками перинатальної патології важкого ступеня; II (контрольну) групу відповідно склали 50 умовно здорових дітей того ж гестаційного віку. Критеріями виключення були новонароджені діти, які мали діагностовано вроджені вади розвитку.

Перелік лабораторних показників функціонального стану кишечника включав: рівень $\alpha 1$ -антитрипсину (АІАТ), секреторного ІgА (sIgA), фекальної еластази I (ФЕ-I), PMN-еластази та альбуміну у копрофільтраті новонароджених дітей на першому тижні життя. Методики визначення показників: за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на базі українсько-німецької лабораторії «БУКІНТЕРМЕД» (м. Чернівці, Україна). 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 р. 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 з використанням t-критерію Стюдента, вірогідність відмінностей вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

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

Результати досліджень та їх обговорення. У передчасно народжених дітей з клінічними формами перинатальної патології було відмічено значну частоту синдрому вегето-вісцеральної дисфункції, яка супроводжувалася порушеннями функціонального стану гастроінтестинальної системи. Клінічними ознаками дисфункції були: відсутність або зниження смоктального рефлексу, зригування, стаз, парез кишечника, затримка відходження меконію, метеоризм, гепатомегалія. Із загальної кількості 43,6 % новонароджених мали ознаки поліорганної недостатності. Лабораторні дослідження копрофільтрату показали підвищення рівня показників АІАТ, sIgA, PMN-еластази, альбуміну при зниженні рівня ФЕ-I, що є взаємозалежними критеріями, які підтверджують наявність та певним чином пояснюють патофізіологічні механізми проявів дисфункції травної системи. Зокрема, зниження толерантності до ентерального харчування у новонароджених відбувається на фоні недостатньої активності протеолітичних ферментів підшлункової залози, активації місцевої алергічної реакції та підвищення проникливості слизової оболонки кишечника, що на тлі місцевого запалення спричиняє ризик підвищеної транслокації мікроорганізмів та токсинів у кров'яне русло, наслідком чого є поглиблення проявів ендотоксикозу при важких формах перинатальній патології.

Висновки.

1. Важкі захворювання перинатального періоду у передчасно народжених дітей, клінічними ознаками яких є поліорганна дисфункція, потребують своєчасної діагностики порушень функціонального стану травного тракту.

2. *Неінвазивні лабораторні маркери з використанням копрофільтрату (A1AT, ФЕ-1, sIgA, PMN-еластаза, альбумін), поряд з клінічними ознаками, надають можливість уточнення гастроінтестинальної дисфункції з урахуванням її патофізіологічних механізмів, що спрямовано на відповідну корекцію лікувальних заходів.*

Ключові слова: діти; передчасне народження; гастроінтестинальна система; травна дисфункція; порушення харчової толерантності; α 1-антитрипсин; фекальна еластаза 1, секреторний IgA, PMN-еластаза; альбумін.

Вступ

Неонатальний період є визначальним з точки зору формування адаптації організму дитини до умов постанального існування, формування здоров'я та якості життя. Даний період життя може характеризуватися як перехідними станами, що є проявами становлення фізіологічної адаптації, так і розвитком порушень функціонального стану систем органів, які є наслідком пристосування організму за умов патологічного пологового стресу при перинатальній патології. Своєчасне виявлення та корекція ранніх проявів дисфункції систем органів у постнатальному періоді повинно бути спрямовано не тільки на стабілізацію стану новонародженого, але й на попередження розвитку у подальшому функціональної та хронічної патології систем органів.

За останні роки в Україні зберігається тенденція до зростання кількості передчасних пологів. Передчасне народження дитини за умов гіпоксії та морфофункціональної незрілості організму передбачає високий ризик порушень адаптації у постнатальному періоді, обумовлюючи у подальшому формування порушень систем органів, зокрема гастроінтестинальної системи.

Захворювання органів травлення посідають одне з провідних місць в структурі соматичної патології дитячого віку. Поширеність хронічних захворювань органів гастродуоденальної зони зростає як в Україні, так і в країнах Західної Європи та Північної Америки. Структуру патології травної системи складають аномалії та вади розвитку, функціональні та органічні захворювання, а також новоутворення. [1] У дітей молодшого віку переважають функціональні порушення. Важливою патологією гастроінтестинальної системи у дитячому віці є включення у патологічний процес одночасно кількох відділів шлунково-кишкового тракту. Загалом в структурі захворювань хвороби органів травлення у дітей України складають 6,43 %, знаходяться на другому місці та мають тенденцію до зростання (+18,6 %). [2]

На сьогоднішньому етапі розвитку неонатальної допомоги питання доцільності проведення наукових досліджень, спрямованих на профілактику розвитку порушень функціонального стану травної системи у дітей від народження активно обговорюються у світових наукових джерелах [3,4,5]. Немає єдиного підходу до визначення клініко-лабораторних критеріїв харчової інтолерантності у новонароджених, зокрема у передчасно народжених дітей. Це обґрунтовує доцільність проведення наукових досліджень для визначення діагностичної та лікувальної тактики при різних формах перинатальної патології.

Мета дослідження. Вивчити особливості клініко-лабораторних показників порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження передчасно народжених дітей гестаційного віку 34-36 тижнів, які мали клінічні ознаки порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи при перинатальній патології в ранньому неонатальному періоді. I групу склали 55 дітей з клінічними ознаками перинатальної патології тяжкого ступеня; II (контрольну) групу відповідно склали 50 умовно здорових дітей того ж гестаційного віку. Критеріями виключення були новонароджені діти, які мали діагностовано вроджені вади розвитку.

У ході досліджень було проведено аналіз даних обмінних карт вагітних (Ф № 113/о), історій пологів (Ф № 096/о) та історій розвитку новонароджених (Ф № 097/о).

Для оцінки загального стану дітей при народженні проводилося клінічне обстеження з урахуванням бальної оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя, вивчалися особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації. Клінічну оцінку функціонального стану травної системи проведено за класичними методиками, рекомендованими для новонароджених дітей.

Лабораторні показники оцінки функціонального стану кишечника включали: визначення у випороженнях новонароджених рівнів альбуміну, α 1-антитрипсину (A1AT), секреторного IgA (sIgA), еластази, PMN-еластази. Методологія дослідження зазначених показників передбачала виконання методик за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на базі українсько-німецької лабораторії «БУ-КІНТЕРМЕД» (м. Чернівці, Україна). Дослідження мікробіоценозу вмісту порожнини товстого кишечника проводилися за мікробіологічними методиками на базі лабораторії кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету згідно інструкції для проведення бактеріологічних та мікробіологічних досліджень.

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 р. 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 з використанням t-критерію Стьюдента, вірогідність відмінностей вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

Дослідження проведені в рамках виконання наукової тематики 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» (0115U002768, термін виконання 01.2015 р. – 12.2019 р.); НДР «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (0122U002245, термін виконання 01.2020 р. – 12.2024 р.).

Результати та їх обговорення

Результати аналізу показників соматичного статусу та акушерсько-гінекологічної патології у матерів I групи спостереження засвідчили наявність певних захворювань, які ймовірно мали вплив на внутрішньоутробний розвиток плоду та характер пологів у матері, наслідком чого були порушення адаптації новонароджених на першому тижні життя. Серед переліку несприятливих факторів було відмічено вік матері більше 30 років (18,2 %) та поєднання соматичної та акушерсько-гінекологічної патології. А саме, було відмічено наявність в анамнезі хронічного пієлонефриту (40,0 %) та вегето-судинної дистонії (30,9 %); перенесені гострі респіраторно-вірусні інфекції (12,7 %), інфекції TORCH-комплексу (50,9 %); хронічний аднексит (27,3 %) та кольпіт (32,7 %). Спостерігався обтяжений

акушерський анамнез, а саме: штучне переривання вагітності (21,8 %), самовільні викидні (14,5 %); плацентарна недостатність (50,9 %), анемія II-III ступеня (12,7 %), а також, ургентний кесарев розтин (12,7 %).

Вивчення кореляційних зв'язків засвідчило, що групу ризику стосовно розвитку важкої перинатальної патології являють передчасно народжені діти, які внутрішньоутробно розвивалися за умов ПН, народилися при меншому терміні гестації ($r = -0,83$, $p < 0,05$), із меншою масою тіла ($r = -0,77$, $p < 0,05$) та низькою оцінкою за шкалою Апгар на 1-й ($r = -0,42$, $p < 0,01$) і 5-й ($r = -0,36$, $p < 0,01$) хвиликах життя.

У новонароджених I групи дослідження було відмічено значну частоту респіраторного дистрес-синдрому (98,2 %), гемодинамічних розладів (87,3 %), метаболічних порушень (81,2 %) та геморагічного синдрому (38,2 %). Важкі форми перинатальної патології супроводжувалися синдромом вегето-вісцеральної дисфункції, зокрема порушеннями функціонального стану травної системи. Це проявлялося відсутністю або зниженням смоктального рефлексу (100,0 % випадків); зниженням толерантності до ентерального харчування (96,4 % випадків), що супроводжувалося зригуваннями (87,3 %), стазом (87,3 %), парезом кишечника та затримкою відходження меконію (81,8 %); у 50,9 % дітей були ознаки метеоризму. Збільшення розмірів печінки було відмічено у 45,5 % випадків, 69,1 % мали ознаки неонатальної жовтяниці. 43,6 % новонароджених мали ознаки дисфункції гастроінтестинальної системи як один з проявів поліорганної недостатності.

У ході досліджень було проведено аналіз деяких лабораторних показників, які характеризують функціональний стан кишечника та певною мірою пояснюють механізми розвитку та клінічні прояви дисфункції.

Таблиця

Результати лабораторних показників у випорожненнях новонароджених груп дослідження на 1-2 добу життя (M±m)

Показники	Групи дослідження	
	I група (n=55)	II група (n=50)
A1AT (мг/г)	520,5±26,03 *	115,2±5,76
Фекальна еластаза 1 (мг/г)	67,0±3,35*	228,5±11,43
slgA (мг/г)	2437,4±121,87 *	1075,7±53,79
PMN-еластаза (мг/г)	78,6±3,93*	42,3±2,12
Альбумін (мг/г)	60,±3,03*	3,2±0,16

Примітка: *вірогідна відмінність показників у новонароджених груп дослідження, $p < 0,05$

Отримані дані показали, що у новонароджених I групи, які мали прояви порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи, порівняно з показниками II групи, спостерігалася вірогідне збільшення рівня A1AT. Підвищення рівня A1AT у випорожненнях новонароджених є маркером інтерстиціальної втрати білка та свідчить про значне підвищення проникливості слизової оболонки кишечника.

За даними літератури, A1AT синтезується в ендоплазматичному ретикулумі печінки, є основним інгібітором еластаз, які виділяються альвеолярними макрофагами та поліморфноядерними лейкоцитами, забезпечуючи до 90 % антиеластазної активності. Маючи невелику молекулярну масу, A1AT легко проникає

у тканини; виконуючи при цьому також транспортну функцію, він повертається разом зі зв'язаною протеазою у кров'яне русло, де піддається дії інших інгібіторів у межах ретикулоендотеліальної системи. A1AT відіграє ключову роль у вродженій імунній відповіді, виконуючи швидкі імуномодулюючі функції, запобігаючи клітинному апоптозу. Крім того, A1AT має протизапальну здатність, пригнічуючи хемотаксис і адгезію нейтрофілів, інгібуючи вивільнення прозапальних цитокінів з активованих гранулоцитів, поглинаючи активні форми кисню, регулюючи таким чином функції нейтрофілів і нейтрофільне запалення та зменшуючи пошкодження тканин.

За даними літератури, зростання рівня A1AT призводить до пригнічення активності багатьох про-

теолітичних ферментів: трипсину, хімотрипсину, плазміну, тромбіну, еластази, гіалуронідази, протеаз лейкоцитів, макрофагів тощо [5, 6, 7, 8]. Отримані дані показали суттєве зниження рівня фекальної еластази 1 у випорожненнях дітей I групи порівняно з контрольними показниками у новонароджених II групи. Тест на визначення концентрації фекальної еластази у випорожненнях є найбільш чутливим, найпростішим та доступним непрямим тестом для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ у дітей.[9, 10, 11, 12, 13] На нашу думку, знижений рівень фекальної еластази 1 при підвищеному показнику А1АТ у випорожненнях новонароджених з клінічними проявами перинатальної патології свідчить за недостатність функції підшлункової залози і певним чином пояснює зниження толерантності до ентерального харчування при важких формах перинатальної патології у передчасно народжених дітей.

Слизова оболонка кишечника вважається відкритою системою і являє певний механічний та функціональний бар'єр, який контактує зі значною кількістю бактерій, вірусів, харчових антигенів тощо, тому його функціонування є дуже важливим для організму в цілому. Імунна система кишечника фізіологічно повинна бути спроможна розрізняти патогенні та непатогенні антигени та мікроорганізми. [14, 15, 16] Отримані дані показали підвищений рівень sIgA у випорожненнях новонароджених I групи порівняно з умовно здоровими новонародженими II групи. Підвищення даного показника при важких формах перинатальної патології за наявності морфо-функціональної незрілості організму може спричинити порушення формування фізіологічного мікроекологічного середовища кишечника з переважання умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. Внаслідок цього антигенна стимуляція патогенними мікроорганізмами, викликаючи моноклеарну інфільтрацію слизової оболонки кишечника може призвести до зростання її локальної імунореактивності та спричинити підвищення проникливості місцевого бар'єру шлунково-кишкового тракту в цілому[17, 18].

Результати досліджень показали також суттєве підвищення у випорожненнях новонароджених I групи рівня PMN-еластази, що є підтвердженням міграції лейкоцитів та свідчить за активацію механізмів запалення слизової оболонки кишечника і є вельми небезпечним у комплексі із підвищенням рівня sIgA. PMN-еластаза виділяється у якості останньої лінії захисту з пошкоджених нейтрофілів. Хоча пероксидази та протеолітичні ферменти нейтрофілів, зокрема PMN-еластаза, вважаються дуже ефективними у знищенні патогенів, проте вони не в змозі відрізнити клітини господаря від бактеріальних мішеней. Надмірне або аномальне вивільнення подібних речовин у позаклітинний простір може призводити до значного пошкодження епітелію та прогресування патології кишечника. Тканинне пошкодження епітелію, спричинене надлишком позаклітинної PMN-еластази, контролюється А1АТ. [19, 20]

У випорожненнях новонароджених, які мали ознаки дисфункції травної системи, порівняно з контрольними

показниками, виявлено суттєве збільшення рівня альбуміну, що підтверджує підвищення проникливості кишечної стінки. За даними літератури, 60 % загального альбуміну втрачається через кишечник разом із невідчужуваною втратою сироваткових білків (імуноглобуліну, фібриногену, ліпопротеїну, трансферину), незалежно від їх молекулярної маси, оскільки вони мають нижчу швидкість катаболізму. [21] На нашу думку це є дуже важливим фактором, який свідчить за високу ймовірність транслокації умовно-патогенної мікрофлори та ендотоксинів з просвіту кишечника до кровотоку за наявності важких форм перинатальної патології.

З урахуванням представлених результатів вивчення особливостей розвитку гастроінтестинальних порушень при перинатальній патології у передчасно народжених дітей доцільно звернути увагу на наступні аспекти розвитку клінічних ознак патології:

- зниження толерантності до ентерального харчування відбувається на фоні недостатньої продукції та активності протеолітичних ферментів підшлункової залози, що потребує подальших досліджень для визначення доцільності використання замісної терапії;
- однією з ланок патогенезу запалення слизової оболонки кишечника за умов гіпоксії на фоні морфо-функціональної незрілості організму у передчасно народжених дітей є активація місцевої алергічної реакції кишечника за рахунок зростання продукції sIg A;
- підвищення проникливості слизової оболонки кишечника на фоні місцевого запалення спричиняє високий ризик транслокації мікроорганізмів та токсинів у кров'яне русло, наслідком чого є поглиблення проявів ендотоксикозу;
- підвищення рівня у копрофільтраті А1АТ, sIgA, PMN-еластази, альбуміну при зниженні концентрації ФЕ-1 є взаємозалежними критеріями дисфункції травної системи, що можуть бути лабораторними маркерами порушень харчової толерантності при перинатальній патології у передчасно народжених дітей.

Висновки

1. Важкі захворювання перинатального періоду у передчасно народжених дітей, клінічними ознаками яких є поліорганна дисфункція, потребують своєчасної діагностики порушень функціонального стану травного тракту.

2. Неінвазивні лабораторні маркери з використанням копрофільтрату (А1АТ, ФЕ-1, sIgA, PMN-еластаза, альбумін), поряд з клінічними ознаками, надають можливість уточнення гастроінтестинальної дисфункції з урахуванням її патофізіологічних механізмів, що спрямовано на відповідну корекцію лікувальних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямом подальших досліджень є розширення пошуку ефективних лабораторних маркерів порушень функціонального стану травної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей для удосконалення медичної допомоги на етапі неонатального періоду.

Література.

1. Волошин КВ, Ковалівська СО, Крутенко НВ, Цюра ОМ, Шлєнко ГО. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:22-31. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-02
2. Литвинова ОН, Крилова ГО. Аналіз особливостей поширеності та захворюваності хвороб органів травлення серед дітей. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2023;4:18-22. doi: 10.11603/1681-2786.2023.4.14421
3. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, James M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients*. 2015;7(1):423-42. doi: 10.3390/nu7010423
4. Evidence-Based Medicine Group, Neonatologist Society, Chinese Medical Doctor Association. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of feeding intolerance in preterm infants. *Chinese J Contemp Pediatr*. 2020;22(10):1047-55. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2008132
5. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1149-72. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.002
6. 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
7. Arévalo Sureda E, Pierzynowska K, Weström B, Sangild PT, Thymann T. Exocrine Pancreatic Maturation in Pre-term and Term Piglets Supplemented With Bovine Colostrum. *Front Nutr [Internet]*. 2021[cited 2023 Aug 13];8:687056. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.687056/full> doi: 10.3389/fnut.2021.687056
8. Wiecezorek-Filipiak M, Drzymała-Czyż S, Szczepanik M, Miśkiewicz-Chotnicka A, Wenska-Chyży E, Moczko JA, et al. Fecal elastase-1 in healthy children up to 2 years of age: a cross-sectional study. *Dev Period Med*. 2018;22(2):123-7. doi: 10.34763/devperiodmed.20182202.123127
9. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):144-53. doi: 10.1097/MPG.0000000000000830
10. Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol*. 2019;12(1):67-73. doi: 10.1136/fgastro-2018-101171
11. Münch A, Garten L, Bühner C. Protracted maturation of pancreatic-specific elastase 1 excretion in preterm infants of extremely low gestational age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):532-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e31827fb091
12. Khan A, Vege SS, Dudeja V, Chari ST. Staging exocrine pancreatic dysfunction. *Pancreatology*. 2022;22(1):168-72. doi: 10.1016/j.pan.2021.11.005
13. Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1119-30. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4524-z>
14. Siddiqui I, Majid H, Abid S. Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):39-46. doi: <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.39>
15. Kosek M, Haque R, Lima A, Babji S, Shrestha S, Qureshi S, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and permeability associated with the subsequent acquisition of linear growth deficits in infants. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(2):390-6. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0549
16. Campeotto F, Kapel N, Kalach N, Razafimahefa H, Castela F, Barbot L, et al. Low levels of pancreatic elastase 1 in stools of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(3):F198-9. doi: 10.1136/fn.86.3.f198
17. Rodríguez-Benítez MV, Gámez-Belmonte R, Gil-Campos M, Hernández-Chirlaque C, Bouzas PR, Sánchez de Medina F, et al. Premature birth infants present elevated inflammatory markers in the meconium. *Frontiers in Pediatrics [Internet]*. 2021[cited 2024 Jan 8];8:627475. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.627475/full> doi: 10.3389/fped.2020.627475
18. Mahdally SM, Izquierdo M, Viscardi RM, Magder LS, Crowley HM, Bafford AC, et al. Secretory-IgA binding to intestinal microbiota attenuates inflammatory reactions as the intestinal barrier of preterm infants matures. *Clin Exp Immunol*. 2023;213(3):339-56. doi: 10.1093/cei/uxad042
19. Chen YY, Tun HM, Field CJ, Mandhane PJ, Moraes TJ, Simons E, et al. Impact of Cesarean Delivery and Breastfeeding on Secretory Immunoglobulin A in the Infant Gut Is Mediated by Gut Microbiota and Metabolites. *Metabolites [Internet]*. 2023[cited 2024 Feb 7];13(2):148. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/13/2/148> doi: 10.3390/metabo13020148
20. Howarth C, Banerjee J, Eaton S, Aladangady N. Biomarkers of gut injury in neonates—where are we in predicting necrotising enterocolitis. *Frontiers in Pediatrics [Internet]*. 2022[cited 2024 Feb 7];10:1048322. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1048322/full> doi: 10.3389/fped.2022.1048322
21. Lenz M, Maiberger T, Armbrust L, Kiwit A, Von der Wense A, Reinshagen K, et al. cfDNA and DNases: New Biomarkers of Sepsis in Preterm Neonates – A Pilot Study. *Cells [Internet]*. 2022[cited 2024 Jan 2];11(2):192. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/2/192> doi: 10.3390/cells11020192

CLINICAL CHARACTERISTICS AND POSSIBILITIES OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF GASTROINTESTINAL DISEASES IN PERINATAL PATHOLOGY OF PREMATURE INFANTS

O. Godovanets, Yu. Nechytailo

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

Summary.

The neonatal period is crucial for the development of postnatal adaptation and the formation of health and quality of life. Premature birth of a child in conditions of hypoxia and morphological and functional immaturity implies a high risk of adaptation disorders in the postnatal period, causing the formation of functional and chronic diseases in the later years of life. The course of the neonatal period can be characterized both by transient states due to the formation of physiological adaptation and the development of dysfunction of organ systems, in particular the digestive system, which is a consequence of pathological labor stress in the implementation of adverse factors during pregnancy and childbirth in the mother. Timely detection and correction of early manifestations of gastrointestinal dysfunction

in perinatal pathology will improve approaches to the provision of medical care to newborns, especially premature infants, should be aimed at both stabilizing the child's condition and preventing the development of its long-term consequences.

Aim of the study. To study the peculiarities of clinical and laboratory indicators of intestinal dysfunction in perinatal pathology in premature infants.

Materials and methods. A comprehensive clinical and laboratory examination of premature infants of gestational age 34-36 weeks who had signs of disorders of the functional state of the gastrointestinal system in perinatal pathology in the early neonatal period was carried out. Group I consisted of 55 children with clinical signs of severe perinatal pathology; group II (control) consisted of 50 conditionally healthy children of the same gestational age. Exclusion criteria were newborns with diagnosed congenital malformations.

The list of laboratory indicators of the functional state of the intestine included: the level of α 1-antitrypsin (A1AT), secretory IgA (sIgA), fecal elastase 1 (FE-1), PMN elastase and albumin in the coprofiltrate of newborns in the first week of life. Methods of indicators determination: using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on the basis of Ukrainian-German laboratory «BUKINTERMED» (Chernivtsi, Ukraine). The scientific research 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 for the Ethical Principles of Research Involving Human Subjects (1964-2008), the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of September 23, 2009 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 of July 12, 2012). Protocol of the research study of the Biomedical Ethics Committee of BSMU dated 12.09.2015. 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 research.

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, the probability of differences was considered statistically significant at $p < 0.05$.

The study was conducted within the framework of the scientific theme of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University: Research work «Improvement of directions of prognostication, diagnosis and treatment of perinatal pathology in newborns and young children, optimization of schemes of catamenial observation and rehabilitation» (0115U002768, term of execution 01.2015-12.2019); Research work «Chronobiological and adaptive aspects and features of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups» (0122U002245, term of execution 01.2020-12.2024).

Research results and discussion. In premature infants with clinical forms of perinatal pathology, a significant incidence of autonomic dysfunction syndrome was noted, which was accompanied by disorders of the functional state of the gastrointestinal system. Clinical signs of dysfunction were: absence or decrease of sucking reflex, regurgitation, stasis, intestinal paresis, delayed passage of meconium, flatulence, hepatomegaly. Of the total number, 43.6 % of newborns had signs of multiple organ failure. Laboratory studies of coprofiltrate showed an increase in the level of A1AT, sIgA, PMN-elastase, albumin with a decrease in the level of FE-1, which are interdependent criteria that confirm the presence and in some way explain the pathophysiological mechanisms of digestive system dysfunction. In particular, a decrease in tolerance to enteral nutrition in newborns occurs against the background of insufficient activity of pancreatic proteolytic enzymes, activation of a local allergic reaction and increased permeability of the intestinal mucosa, which, against the background of local inflammation, entails the risk of increased translocation of microorganisms and toxins into the bloodstream, resulting in deepening of endotoxemia in severe forms of perinatal pathology.

Conclusions.

1. Severe diseases of the perinatal period in premature infants with clinical signs of multiorgan dysfunction require timely diagnosis of disorders of the functional state of the digestive tract.

2. Non-invasive laboratory markers using coprofiltrate (A1AT, FE-1, sIgA, PMN-elastase, albumin), together with clinical signs, provide an opportunity to clarify gastrointestinal dysfunction, considering its pathophysiological mechanisms, which is aimed at appropriate correction of treatment measures.

Key words: Children; Preterm Birth; Gastrointestinal System; Digestive Dysfunction; Food Intolerance; α 1-Antitrypsin; Fecal Elastase 1, Secretory IgA, PMN Elastase; Albumin.

Контактна інформація:

Годованець Олексій Сергійович – к.мед.н., 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>

Нечитайло Юрій Миколайович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: Yunech02@i.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218173927>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-4404-2017>

Contact Information:

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

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>

Yuriy Nechytailo – MD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: Yunech02@i.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218173927>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-4404-2017>

Надійшло до редакції 11.02.2024 р.

Підписано до друку 10.04.2024 р.



УДК: 616.34-009.74-008.87-06:615.33]-053.36
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.6

FEATURES OF MICROBIAL COLONIZATION IN THE INTESTINES IN COLIC IN INFANTS WITH A HISTORY OF ANTIBIOTIC THERAPY

O. Moshtuk, M. Kiselyova

Lviv National Medical University named after Danylo
Halytskyi (Lviv, Ukraine)

Summary

Research on the problem of colic in infants shows inconsistencies in conclusions regarding its etiology, pathogenesis, diagnosis, and management. They suggest that colic remains a hot topic for further research. Experimental evidence does not support the claim that colic is a self-limiting and safe process. On the contrary, the described possible consequences of the effects of colic on the behavior and quality of the disturbed digestion indicate that this is an understudied phenomenon.

The aim of the study: to evaluate the comparative relationship between qualitative microbial colonization and the state of digestive processes in the intestine and the development of colic in infants aged 2 weeks to 6 months who were treated with antibiotics from birth to 5 months of age, taking into account the clinical severity of colic manifestations, by studying the comparative characteristics of clinical and demographic indicators and qualitative results of bacteriological examination of feces.

Research materials and methods. The study included 103 infants with colic diagnosed according to Rome IV criteria, aged 2 weeks to 6 months, mean age 2 months, with a history of antibiotic treatment. The main group consisted of infants with severe colic ($n=43$), and the comparison group consisted of infants with mild clinical manifestations of colic ($n=34$). The peculiarities of the microbial colonization of the intestine and the functional state of digestion were determined on the basis of the results of the study of the colic coprogram. To achieve this goal, we performed macroscopic and microscopic examination of feces, assessment of clinical and anamnestic indicators: obstetric history, gestational age, sex, anthropometric data, history of diseases, nosologic characteristics of diseases and treatment received by infants.

The materials of the publication concerning examination, laboratory and scientific research and treatment of patients comply with the norms of bioethics, as confirmed by the conclusion of the Bioethics Commission of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi (Protocol No. 1 dated January 25, 2021). The materials of the publication regarding the observance of ethical, moral and legal principles while performing the work correspond to the norms of bioethics, as evidenced by the conclusion of the Bioethics Commission of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi (Protocol No. 3 dated 18.03.2024).

Informed written consent was obtained from the parents of the patients before the start of the study, explaining the purpose, tasks, and methods of the laboratory research. Statistical analysis was performed using descriptive and analytical statistics. In connection with the non-Gaussian distribution of the obtained data (testing with the Shapiro-Wilks test), the mean values were presented as median with 1 and 3 quartiles ($Me [25\%; 75\%]$). Their comparison between the studied groups was performed using the Mann-Whitney (U) test. Percentages are presented as fractions with the mean arithmetic error ($P \pm mp, \%$). To compare frequencies in groups, Fisher's exact test (F) was used for small samples and Pearson's test (X^2) for larger samples. The Tau-Kendall test was used to evaluate the correlation of non-parametric and rank characteristics. $p < 0.05$ was considered as the minimum value of reliability of all obtained data.

The complex of researches was carried out within the framework of the planned topics of research work of the Department of Pediatrics and Neonatology of the FPDO of Lviv National Medical University (LNMU) named after Danylo Halytskoho: «Study of the influence of ecological-social and micro-ecosocial factors on the development of a pathological condition in children by improving the methods of early diagnosis, treatment and prevention» (2019-2023, state registration number: 0114U000108).

Results. The results of our microbiological examination of the feces are consistent with the fact that the imbalance of the microbial «landscape» of the intestine is the probable source of the formation of an excessive amount of gases in it and the bright clinical manifestation of colic in infants with a history of antibiotic therapy. Babies with a severe clinical course of colic compared to babies who had a mild course of colic were distinguished by the severity of colic manifestations by the duration of periods of «causeless» crying (hours): in the main group, more than half of children ($55.81 \pm 7.57\%$) had 3 degrees of severity and more than a third ($37.21 \pm 7.37\%$) – 2 degrees, while in the comparison group all children (100%) had 1 degree of severity of the condition ($p < 0.001$). Bifidobacteria, lactobacilli, and Escherichia coli were significantly decreased in the feces of children with severe colic, which in turn led to a significant activation of opportunistic enterobacteria and enterococci, and with the presence in the coprogram of iodophilic bacteria indicated that colic is a type of functional indigestion, fermentative dyspepsia, especially in infants aged 2 weeks to 6 months who had a history of antibiotic therapy. There was a significant difference between the indicators of coprogram in children of the studied groups, namely the reaction of feces in infants was acidic, $p < 0.001$. Of the total number of subjects, children of the main group (81.40%) had neutral fat in stool samples, fatty acids were detected (67.44%), $p < 0.001$. The presence of iodophilic flora was observed in children of the main group 88.37% compared to 61.76%, ($p = 0.008$), soaps were present in 88.37% in the main group and 26.47% in the comparison group ($p < 0.001$) and mucus 83.72% in the main group and 0 in the comparison group, $p < 0.001$. These data indicate differences in digestive processes, changes in the composition of the microbiota and digestive insufficiency in the small intestine, which precede fermentative dyspepsia. The results of our research added to the evidence that pathological microbial colonization and functional disturbances of digestive processes in all parts of the intestine contribute to the strengthening of fermentation processes in the large intestine and are a probable cause of excessive formation of intestinal gases in infants and the manifestation of colic. Further studies on the study of the pathogenetic mechanisms of colic and the determination of the causal relationship between etiological factors and the brightness of clinical manifestations of colic, taking into account the effect of antibiotic therapy in the first 5 months of life on the intestinal microbiome, will allow to develop effective strategies for prevention and treatment of colic in infants.

Conclusions. 1. *The results of our microbiological examination of feces are consistent with the fact that the imbalance of the microbial «landscape» of the intestine is the probable source of the formation of an excessive amount of gases in it and the bright clinical manifestation of colic in infants with a history of antibiotic therapy.*

2. *Babies with severe clinical course of colic, compared with babies who had a mild course of colic, differed in the severity of colic manifestations according to the duration of periods of «causeless» crying (hours): in the main group, more than half of children ($55.81 \pm 7.57\%$) had the 3rd degree of severity and more than a third ($37.21 \pm 7.37\%$) had the 2nd degree, while in the comparison group, all children (100 %) had the 1st degree of severity of the condition ($p < 0.001$).*

3. *Bifidobacteria, lactobacilli, and Escherichia coli were significantly decreased in fecal bacteriology of children with severe colic, which in turn caused significant activation of opportunistic enterobacteria and enterococci.*

4. *There was a significant difference between the indicators of the coprogram in children of the studied groups, namely the reaction of feces in infants was acidic. Of the total number of subjects studied, the main group had neutral fat in stool samples, detected fatty acids, and the presence of iodophilic flora, soap and mucus. These data indicate differences in digestive processes, changes in the composition of the microbiota, and insufficiency of digestion in the small intestine, which precedes fermentative dyspepsia.*

Key words: *Infants; Cramps; Microbial Colonization of the Intestines.*

Introduction

The ambiguity in the conclusions of studies on colic in infants, the continuation of research in the areas of developmental prognosis, etiology, pathogenesis, diagnosis and management of this functional digestive disorder in infants indicate that colic remains a relevant topic for study [1,2].

Experimental data do not support the notion that colic is a self-limiting and benign process, as possible adverse effects of colic on behavior and the quality of digestive processes have been described, suggesting that colic is a poorly understood phenomenon that is equally likely to occur in breastfed and formula-fed infants [3]. Different feeding styles and crying can cause large amounts of air to enter the gastric lumen, suggesting that excessive aerophagy may be associated with colic. Abnormal microbial colonization and fermentation processes in the colon are another proposed source of excessive intestinal gas production in infants and colic.

The aim of the study was to evaluate the comparative relationship between the quality of microbial colonization and the state of digestive processes in the intestine and the development of colic in infants aged 2 weeks to 6 months who were treated with antibiotics from birth to 5 months of age, taking into account the clinical severity of colic manifestations, by studying the comparative characteristics of clinical and demographic indicators and the qualitative results of fecal bacteriological examination.

Materials and methods

The study included 103 infants aged 2 weeks to 5 months, with a mean age of 2 months, who had a history of antibiotic treatment.

Colic was diagnosed according to the Rome IV criteria [5,6,7]. Infantile colic is a multi-etiological syndrome of functional origin that disrupts the general condition of the child and is characterized by prolonged episodes of crying, anxiety, or irritability in a child under 5 months of age that occur and disappear suddenly, cannot be prevented or eliminated by the parents or a person responsible for the child, and are not accompanied by manifestations of developmental delay or other disease [8,9,10].

The study considered: the child's age at the onset of symptoms, the intensity and duration of crying, facial expressions and behavioral changes during colic, sleep

disturbances, and the number of days per week with signs of colic.

The infants in the study were divided into two groups according to the severity of the clinical manifestations of colic.

The main group consisted of infants with severe colic ($n=43$). In these children, signs of colic were observed every day for a week, the duration of continuous crying reached 3.5 hours, which was characterized by a grimace of pain on the face according to the criteria of Hockenberry MJ, Wilson D., 2011 – a bulge and vertical grooves were visualized on the forehead, eyebrows were lowered, brought together, eyes were tightly closed, nasolabial fold was deepened, cheeks were raised, nose was dilated, convex, mouth was open, square. The child cried with a loud cry with short pauses of silence up to 10 minutes; the child's irritability, accompanied by pulling the legs to the body during the day, exceeded 4 hours. During the night the child woke up at least 5 times and showed restlessness.

Infants with mild clinical manifestations of colic were included in the comparison group ($n=34$). In these children, the duration of irritability did not exceed 3 hours; the intensity of crying was moderate – a moderate cry with pauses of silence for up to 30 minutes. Irritability in children was observed for up to 2 hours, nocturnal restlessness in the form of crying and waking was observed twice during the night. Colic episodes in children in the comparison group were observed on three days per week.

The infants received antibiotic therapy for the underlying disease, i.e., infants in the main group were treated for perinatal and intrauterine infections from 14 days of age to one month; infants aged one month to six months were treated for respiratory system diseases, such as acute respiratory viral infection, acute bronchitis, pneumonia, COVID-19; gastrointestinal diseases, namely functional bowel disorders; nervous system pathology, such as hypoxic-ischemic encephalopathy.

In the comparison group, infants were treated for acute tracheitis and bronchitis. The average duration of antibiotic therapy before the onset of colic in infants was 5 days. Treatment of the underlying disease in the comparison group was done at home, in contrast to the children in the intervention group.

To achieve this goal, we performed macroscopic and microscopic examination of feces, assessment of clinical and anamnestic parameters: obstetric history, gestational

age, sex, anthropometric data, medical history, nosologic characteristics of diseases and treatment received by infants.

Descriptive and analytical statistics were used for statistical analysis. Due to the non-Gaussian distribution of the data obtained (checked with the Shapiro-Wilks test), the mean values were presented as medians with 1st and 3rd quartiles (Me [25 %; 75 %]). They were compared between study groups using the Mann-Whitney test (U). Percentages are presented as proportions with the mean arithmetic error ($P \pm m_r$, %). To compare frequencies between groups, Fisher's exact test (F) was used for small samples and Pearson's test (X^2) for larger samples. The Tau-Kendall test was used to assess the correlation of nonparametric and rank characteristics. The minimum

level of reliability of all data obtained was considered to be $p < 0.05$.

Research results and discussion

Infants in both groups were fed enterally. The analysis showed a significant difference in the number of infants who were breastfed naturally compared to the children in the comparison group – 12 infants in the main group were breastfed, while in the comparison group – 18, $p = 0.025$. There were no differences between the groups according to the type of feeding: artificial and complementary feeding. Artificial feeding: in the main group – 20 compared to the comparison group – 9, mixed: main group – 11, comparison group – 7 (Table 1).

Table 1

Basic anamnestic data of children in the study groups

Indicators	Main group (n=43)	Comparison group (n=34)	p
Age, months	2,00 [0,70; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,847
Gender			
Man	29 (67,44±7,15 %)	24 (70,59±7,81 %)	0,767
Women	14 (32,56±7,15 %)	10 (29,41±7,81 %)	0,767
Severity of colic manifestations by the duration of periods of «unreasonable» crying (hours)			
2 h	3 (6,98±2,88 %)	34 (100,00 %)	<0,001
3 h	16 (37,21±7,37 %)	0	
3.5 hours	24 (55,81±7,57 %)	0	
Feeding			
Thoracic	12 (27,91±6,84 %)	18 (52,94±8,56 %)	0,025
Artificial	20 (46,51±7,61 %)	9 (26,47±7,57 %)	0,072
Mixed	11 (25,58±6,65 %)	7 (20,59±6,93 %)	0,607

There were no significant differences by age and sex: in the main group 67.44 % of boys and 32.56 % of girls, in the comparison group 70.59 % of boys and 29.41 % of girls ($p > 0.05$). In the main group more than half of the children (55.81±7.57 %) showed «inappropriate» crying for more than 3.5 hours and more than a third (37.21±7.37 %) – 3 hours, while in the comparison group all children (100 %) had «inappropriate» crying for less than 2 hours ($p < 0.001$). Crying is one of the first and strongest forms of communication for infants who, at an early stage of development, are not yet able to satisfy their own needs. Through crying, a child informs parents about various changes in its state of health, and therefore it should not be ignored. Most often, crying is a reaction to hunger, discomfort (e. g. a wet diaper), or parental separation, and in this case, it stops when the child's needs are met, e. g. after feeding, changing a diaper, etc. However, sometimes the child cannot be soothed after routine needs and comforting are met and the crying continues for longer than usual, which is most likely a symptom of colic [11].

Colic is a common manifestation of gastrointestinal (GI) dysfunction, affecting 5-40 % of infants worldwide and accounting for 10-20 % of pediatric visits in the first weeks of life. [12,13,14]. The etiology of colic is influenced by immaturity of the nervous system, sleep disturbances, environmental hypersensitivity, sensory overload, food allergies, lactose intolerance, GERD, inflammatory changes in the GI tract, increased serotonin secretion, and intestinal dysbiosis (D. Jeremy et al., 2015; V. Sung et al., 2014; A. Ali, 2012) [15].

To evaluate the characteristics of qualitative and quantitative results of fecal bacteriology and the clinical course of colic in infants of the main and comparison groups, aged 2 weeks to 6 months, who were treated with antibiotics from birth to 5 months of age, taking into account the clinical severity of colic, bacteriological examination of a fecal sample was performed. The number of microorganisms detected in the test material was taken into account: titer of bifidobacteria and lactobacilli: 0- $\geq 10^9$ (normal), 1- $10 \cdot 10^5$, 2- $\leq 10^5$, total E. coli: 0-200-300 million/g, 1-300-1000 million, 2- ≥ 1 million, 3- ≤ 1 million; lactose-negative E. coli: 0-10 % and less (normal), 1-20-30 %, 2- ≥ 30 %; opportunistic enterobacteria: 0-absent, 1-one microorganism species, 2-two species, 3-three or more species; enterococci: 0- 10^4 - 10^7 , 1-108, 2-109 and more; coagulase-positive staphylococci: 0-103, 1-10-1045; 2- $\geq 10^6$, 3- $\geq 10^7$, fungi – 0-103, 1-10-1045; 2- $\geq 10^6$, 3- $\geq 10^7$. To determine the composition and characteristics of feces, the stool sample was analyzed for the main elements of feces, evaluated by microscopic examination, using a semi-quantitative scale of 0-1: 0-detected, 1-detected.

The study revealed a decrease in the level of Escherichia coli with altered biochemical properties ($p = 0.238$) and lactose-negative Escherichia coli ($p = 0.044$) in two groups, in children of the main study group, a decrease in the total number of Escherichia coli in infants of group 3 by severity of colic was observed – 62.79 in contrast to the comparison group 2.94, $p < 0.001$. Our results indicate the presence of a reduced indicator in the main group with severe colic, overall $p < 0.001$ (Table 2, Fig. 1).

Table 2

Data on the level of *E. coli* contamination detected during the bacteriological examination of faeces in children of the study groups (P±mp, %)

Indicators.		Main group (n=43)	Comparison group (n=34)	p	Total p
Total number of <i>E. coli</i>	0	3 (6,98±3,88 %)	9 (26,47±7,57 %)	0,019	<0,001
	1	8 (18,60±5,93 %)	11 (32,35±8,02 %)	0,165	
	2	5 (11,63±4,89 %)	13 (38,24±8,33 %)	0,006	
	3	27 (62,79±7,37 %)	1 (2,94±0,90 %)	<0,001	
Escherichia coli with altered biochemical properties.	0	41 (95,35±3,21 %)	29 (85,29±6,07 %)	0,128	0,238
	1	1 (2,33±1,13 %)	5 (14,71±6,07 %)	0,044	
	2	1 (2,33±1,13 %)	0	0,371	
Lactose-negative Escherichia coli	0	22 (51,16±7,62 %)	10 (29,41±7,81 %)	0,054	0,044
	1	11 (25,58±6,65 %)	21 (61,76±8,33 %)	0,001	
	2	10 (23,26±6,44 %)	3 (8,82±4,36 %)	0,093	

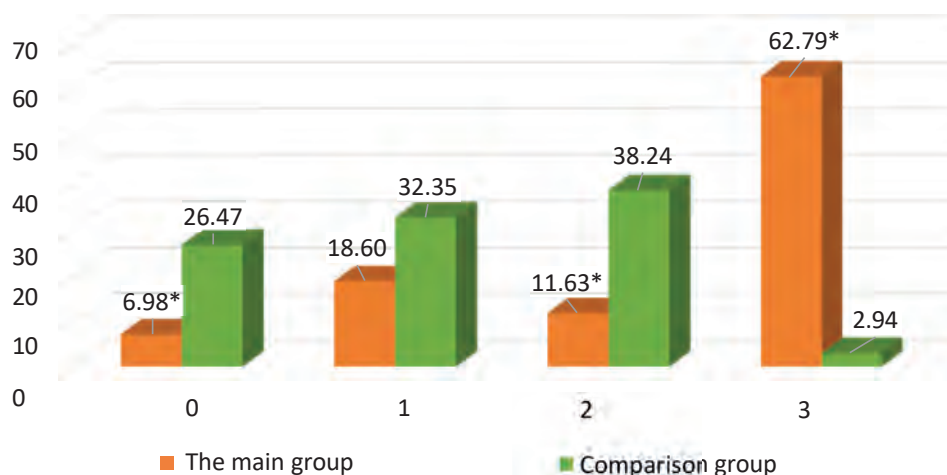


Fig. 1. Distribution of the total number of *E. coli* in faeces in children of the study groups (%)

Note: * – there is a significant ($p < 0.05$) difference with the comparison group

Analyzing the following indicators of conditionally pathogenic flora of bacteriological examination of feces, a significant decrease in bifidobacteria and lactobacilli was observed in all infants of the main group, in total $p < 0.001$. There was a significant activation of opportunistic enterobacteria 65.12 % and enterococci in the main group

83.72 %, in the comparison group – 38.24 % (two types of microorganisms were observed). Significant activation of enterococci was observed in one child due to extremely severe course of colic, 1 to 0, ($p = 0.371$), overall $p < 0.001$. We observed the detection of coagulopositive staphylococci in the infants of the main group, $p < 0.001$ (Table 3).

Table 3

Other indicators of fecal bacteriological examination in children of the study groups (P±mp, %)

Indicators		Main group (n=43)	Comparison group (n=34)	p	Total p
Enterobacteriaceae opportunistic pathogens	0	0	1 (2,94±0,90 %)	0,258	<0,001
	1	2 (4,65±2,21 %)	17 (50,00±8,57 %)	<0,001	
	2	3 (6,98±3,48 %)	14 (41,18±8,44 %)	<0,001	
	3	10 (23,26±6,44 %)	2 (5,88±2,04 %)	0,037	
	4	28 (65,12±7,27 %)	0	<0,001	
Enterococci	0	4 (9,30±4,43 %)	13 (38,24±8,33 %)	0,002	<0,001
	1	2 (4,65±2,21 %)	8 (23,53±7,27 %)	0,014	
	2	36 (83,72±5,63 %)	13 (38,24±8,33 %)	<0,001	
	3	1 (2,33±1,13 %)	0	0,371	
Bifidobacteria	1	0	8 (23,53±7,27 %)	0,001	<0,001
	2	0	26 (76,47±7,27 %)	<0,001	
	3	43 (100 %)	0	<0,001	
Lactobacilli	1	0	22 (64,71±8,20 %)	<0,001	<0,001
	2	0	12 (35,29±8,20 %)	<0,001	
	3	43 (100 %)	0	<0,001	
Coagulopositive staphylococci		1 (2,33±1,13 %)	11 (32,35±8,02 %)		<0,001
Fungi		9 (20,93±6,20 %)	1 (2,94±0,90 %)		0,036
Non-enzymatic gram-negative rods		2 (4,65±2,21 %)	0		0,203
Haemolytic Escherichia coli		0	1 (2,94±0,90 %)		0,258

Analyzing the indicators of opportunistic enterobacteria, there was a significant activation in infants of the main group – 65.12 % with severe colic, which corresponds to the fourth stage of dysbiosis [9], with a tendency to decrease in infants with uncomplicated dysbiosis, which corresponds to the third stage – 23.26 %, the second – 6.98, and the pre-shy – 4.65 %. In contrast to the indicators in

the infants of the main group, the indicators in the infants of the comparison group indicated the presence of mild colic corresponding to the first (50.00 %) and second (41.18 %) stages of dysbiosis, changes in microflora indicators corresponding to the third stage of dysbiosis were 5.88 %, and no signs of the fourth stage of dysbiosis were detected (Fig. 2).

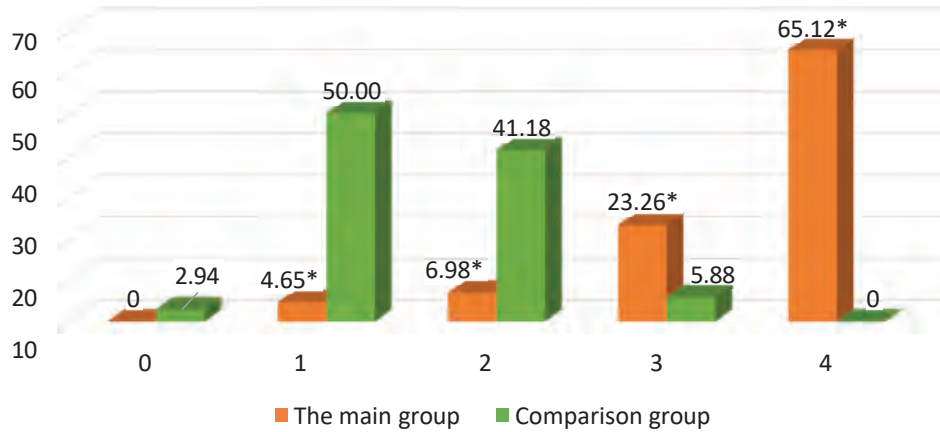


Fig. 2. Distribution by the degree of fecal contamination with opportunistic enterobacteria in children of the study groups (%)

Note: * – there is a significant ($p < 0.05$) difference with the comparison group

Analyzing the coprogram indicators, the reaction of the infants' feces was acidic, $p < 0.001$. Of the total number of subjects in the main group (81.40 %) had neutral fat in stool samples, fatty acids were detected (67.44 %), $p < 0.001$. We observed the presence of iodophilic flora in the children of the main group 88.37 compared to 61.76 % ($p = 0.008$), the presence of soap 88.37 % in the main group

and 26.47 % in the comparison group ($p < 0.001$) and mucus 83.72 % in the main group and 0 in the comparison group, $p < 0.001$ (Table 4, Fig. 3).

The results of our microbiological study show that an imbalance in the intestinal microbial landscape is a predictable source of excessive gas formation and clinical manifestation of colic.

Table 4

Indicators of the coprogram in children of the study groups (P±mp, %)

Available substances	Main group (n=43)	Comparison group (n=34)	p
Fecal reaction	24 (55,81±7,57 %)	0	<0,001
Neutral fat	35 (81,40±5,93 %)	1 (2,94±0,90 %)	<0,001
Fatty acids	29 (67,44±7,15 %)	9 (26,47±7,57 %)	<0,001
Iodophilic flora	38 (88,37±4,89 %)	21 (61,76±8,33 %)	0,008
Extracellular starch	5 (11,63±4,89 %)	0	0,048
Yeast-like fungi	5 (11,63±4,89 %)	0	0,048
Soaps	38 (88,37±4,89 %)	9 (26,47±7,57 %)	<0,001
Mucus	36 (83,72±5,63 %)	0	<0,001
Detritus	2 (4,65±2,21 %)	0	0,203

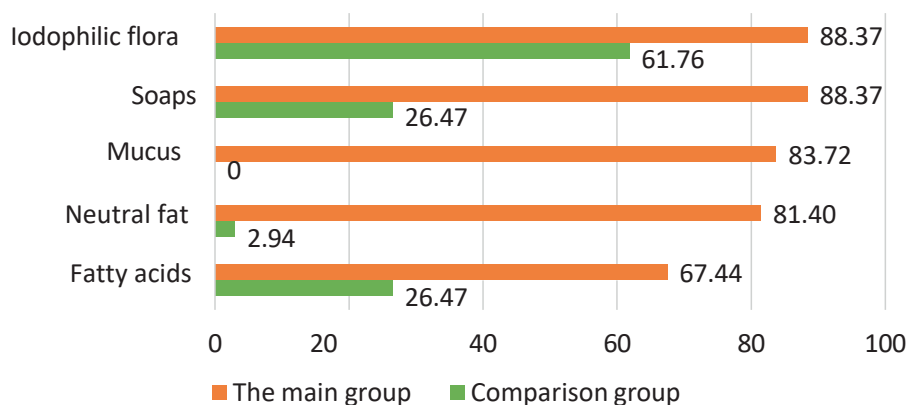


Fig. 3. Main indicators of the coprogram in children of the study groups (%) (There is a significant ($p < 0.05$) difference with all indicators of the comparison group)

Conclusions

1. The results of our microbiological examination of feces are consistent with the fact that an imbalance in the microbial «landscape» of the intestine is a predictable source of excessive gas formation and a vivid clinical manifestation of colic in infants with a history of antibiotic therapy.

2. Infants with severe clinical course of colic differed from infants with mild colic in the severity of colic manifestations by the duration of periods of «causeless» crying (h): in the main group, more than half of the children (55.81 ± 7.57 %) had grade 3 and more than a third (37.21 ± 7.37 %) had grade 2, whereas in the comparison group, all children (100 %) had grade 1 ($p < 0.001$).

3. In infants with severe colic, bacteriological examination of feces showed a significant decrease in bifidobacteria, lactobacilli, *Escherichia coli*, which in turn led to a significant activation of opportunistic enterobacteria and enterococci, and the presence of iodophilic bacteria in the coprogram indicated that colic is a type of functional digestive disorders, fermentative dyspepsia, in particular, in infants aged 2 weeks to 6 months., who had a history of antibiotic therapy.

4. A significant difference between the indicators of the coprogram in children of the study groups was obtained, namely, the reaction of the feces in infants was acidic, $p < 0.001$. Of the total number of subjects in the main group (81.40 %) had neutral fat in stool samples, fatty acids were

detected (67.44 %), $p < 0.001$. We observed the presence of iodophilic flora in infants of the main group 88.37 compared to 61.76 % ($p = 0.008$), the presence of soap 88.37 % in the main group and 26.47 % in the comparison group ($p < 0.001$) and mucus 83.72 % in the main group and 0 in the comparison group, $p < 0.001$. These data indicate differences in digestive processes, changes in the composition of the microbiota and insufficient digestion in the small intestine, which precedes fermentative dyspepsia [9].

Prospects for further research. Based on their own published data and literature confirming the important role of the gut microbiota in functional disorders of the gastrointestinal tract in infants, the authors consider it appropriate to direct future scientific clinical trials to the mandatory use of a coprogram, which allows a better understanding of the state of the digestive tract of infants, and a bacteriological examination of feces aimed at identifying disorders in the composition of intestinal microorganisms, such as an increase or decrease in the number of beneficial bacteria, the presence of papillomaviruses and the presence of pancreatic infections. These diagnostic methods allow us to objectively assess the state of the intestinal microbiota, diagnose disorders in time and determine the optimal treatment strategy for the patient, as well as to adequately inform parents of infants about the causes of colic, a type of functional digestive disorder.

References:

1. Indrio F, Dargenio VN, Francavilla R, Szajewska H, Vandenplas Y. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*. 2023 Jan 25;15(3):615. doi: 10.3390/nu15030615. PMID: 36771322; PMCID: PMC9921915.
2. Ouald Chaib A, Levy EI, Ouald Chaib M, Vandenplas Y. The influence of the gastrointestinal microbiome on infant colic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct;14(10):919-932. doi: 10.1080/17474124.2020.1791702. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32633578
3. Indrio F, Dargenio VN, Giordano P, Francavilla R. Preventing and Treating Colic. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:49-56. doi: 10.1007/5584_2018_315. PMID: 30656551.
4. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arbolea Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017 Nov 8;81(4): e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17. PMID: 29118049; PMCID: PMC5706746.
5. Iwanczak B, Iwanczak F. (2017). Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego u niemowląt i małych dzieci. IV Kryteria Rzymskie. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 43 (253): 35-40.
6. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;11(3):193-201. doi: 10.1080/17474124.2017.1282820. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28092724.
7. Murphy TW, Freking BA, Bennett GL, Keele JW. Development, selection criteria, and performance of Composite IV sheep at the U. S. Meat Animal Research Center. *Transl Anim Sci*. 2020 Dec 22;4(Suppl 1): S150-S154. doi: 10.1093/tas/txaa125. PMID: 33381741; PMCID: PMC7754236.
8. Indrio F, Dargenio VN, Francavilla R, Szajewska H, Vandenplas Y. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*. 2023 Jan 25;15(3):615. doi: 10.3390/nu15030615. PMID: 36771322; PMCID: PMC9921915.
9. Шадрін О. Г., Горянська М. Г. Сучасні підходи до корекції функціональних розладів кишечника в дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2024.1.41-48
10. Khan A. An infant with inconsolable crying. *Am J Emerg Med*. 2022 May;55:227.e5-227.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2021.12.066. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34996648.
11. Нестеровська О. Кольки у дітей: стан проблеми та підходи до лікування. *Здоров'я України [Інтернет]*. Педіатрія; Травень 2021. Доступно на <https://health-ua.com/article/68501-kolki-udtej-stan-problemi-tapdhodi-dolkuvannya>
12. Banks JB, Rouster AS, Chee J. Infantile Colic. 2023 Oct 29. In: *StatPearls [Internet]*.
13. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30085504.
14. Indrio F, Dargenio VN, Francavilla R, Szajewska H, Vandenplas Y. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*. 2023 Jan 25;15(3):615. doi: 10.3390/nu15030615. PMID: 36771322; PMCID: PMC9921915.
15. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2015 Jan;35(1):63-72. doi: 10.1177/0333102414534326. Epub 2014 May 22. PMID: 24853164.

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОЇ КОЛОНІЗАЦІЇ КИШЕЧНИКУ ПРИ КОЛЬКАХ У НЕМОВЛЯТ, В АНАМНЕЗІ ЯКИХ БУЛА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ*О. С. Моштук, М. М. Кісельова***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
(м. Львів, Україна)****Резюме.**

Дослідження, присвячені проблемі кольок у немовлят, показують неоднозначність у висновках щодо їх етіології, патогенезу, діагностики та менеджменту. Вони свідчать про те, що кольки залишаються актуальною темою для подальших досліджень. Експериментальні дані не підтверджують твердження про те, що кольки є самообмежувальним і безпечним процесом. Навпаки, описані можливі наслідки впливу кольок на поведінку та якість травлення, що порушуються, свідчать про те, що це маловивчений феномен.

Мета дослідження: оцінити порівняльний зв'язок між якісною мікробною колонізацією та станом процесів травлення у кишечнику і розвитком кольок у немовлят віком від 2 тижнів до 6 міс, яких лікували антибіотиками в період від народження до 5 міс віку, з урахуванням клінічної важкості проявів кольок, шляхом вивчення порівняльних характеристик клініко-демографічних показників та якісних результатів бактеріологічного дослідження калу.

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні, в яке було залучено 103 немовлят з кольками, діагностованими за Римськими критеріями IV, віком з 2-х тижнів життя до 6 місяців, середній вік 2 місяці, в анамнезі яких було лікування антибіотиками. Основну групу сформували немовлята з важким перебігом кольок (n=43), немовлята з легкими клінічними проявами кольок увійшли в групу порівняння (n=34). Визначали особливості мікробної колонізації кишечнику та функціонального стану травлення за результатами вивчення копрограми при кольках. Для досягнення поставленої мети нами проведено макроскопічне і мікроскопічне дослідження калу, оцінку клініко-анамнестичних показників: акушерського анамнезу, терміну гестації, статі, антропометричних даних, анамнезу захворювання, нозологічної характеристики захворювань та отриманого немовлятами лікування.

Матеріали публікації щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень та лікування хворих відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 від 25.01.2021 року). Матеріали публікації щодо дотримання етичних та морально – правових принципів при виконанні роботи відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 3 від 18.03.2024 року).

Інформована письмова згода від батьків пацієнтів була отримана перед початком дослідження з роз'ясненням мети, завдань та методів лабораторного дослідження. Статистичний аналіз проводили з використанням методів описової і аналітичної статистики. У зв'язку з негаусівським розподілом отриманих даних (перевірка за допомогою критерію Шапіро-Вілкса) середні величини подавали як медіану із 1 та 3 квартилями (Me [25 %; 75 %]). Їх порівняння між досліджуваними групами проводили за допомогою критерію Манна-Уїтні (U). Відсоткові показники представлено у вигляді часток із середньою арифметичною похибкою (P±mp, %). Для порівняння частот у групах застосовували точний критерій Фішера (F) у малих вибірках та критерій Пірсона (X²) у більших вибірках. Для оцінки кореляції непараметричних і рангових характеристик використовували критерій Тау-Кендала. Мінімальним значенням достовірності усіх отриманих даних вважали p<0,05.

Комплекс досліджень проведено у межах виконання запланованих тем науково-дослідних робіт кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Данила Галицького: «Вивчення впливу еколого-соціальних та мікроеко-соціальних чинників на розвиток патологічного стану у дітей шляхом удосконалення методів ранньої діагностики, лікування, профілактики» (2019-2023, № державної реєстрації: 0114U000108).

Результати. Результати проведеного нами мікробіологічного дослідження калу узгоджуються з тим, що порушення балансу мікробного «пейзажу» кишечнику є передбачуваним джерелом утворення надмірної кількості газів у ньому та яскравої клінічної маніфестації кольок у немовлят, в анамнезі яких була антибіотикотерапія. Немовлят з важким клінічним перебігом кольок порівняно з немовлятами, кольки у яких мали легкий перебіг, відрізняла тяжкість проявів кольок за тривалість періодів «безпричинного» плачу (год.): в основній групі більше половини дітей (55,81±7,57 %) мали 3 ступінь тяжкості та більше третини (37,21±7,37 %) – 2 ступінь, тоді як у групі порівняння в усіх дітей (100 %) була 1 ступінь тяжкості стану (p<0,001). У немовлят з важким перебігом кольок при бактеріологічному дослідженні калу спостерігалось значне зменшення бифідобактерій, лактобацил, кишкової палички, що у свою чергу, обумовлювало суттєву активізацію умовно-патогенних ентеробактерій та ентерококів, а з присутністю в копрограмі йодофільних бактерій вказувало на те, що кольки є різновидом функціональних розладів травлення, бродильної диспепсії, зокрема, у немовлят віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія. Отримано достовірну різницю між показниками копрограми у дітей досліджуваних груп, а саме реакція калу у немовлят була кисла, p<0,001. Із загальної кількості досліджуваних осіб діти основної групи (81,40 %) мали нейтральний жир у зразках випорожнень, виявлені жирні кислоти (67,44 %), p<0,001. Спостерігали наявність йодофільної флори у немовлят основної групи 88,37 відносно 61,76 %, (p=0,008), наявні мила 88,37 % в основній групі та 26,47 % – у порівняльній (p<0,001) та слизу 83,72 % в основній та 0 в групі порівняння, p<0,001. Ці дані свідчать про відмінності в процесах травлення, зміни у складі мікробіоти та недостатність перетравлення в тонкій кишці, що передують бродильній диспепсії. Результати проведеного нами дослідження доповнили дані про те, що патологічна мікробна колонізація та функціональні порушення процесів травлення у всіх відділах кишечнику сприяють підсиленню процесів бродіння в товстому кишечнику та є передбачуваним джерелом надмірного утворення кишкових газів у немовлят і маніфестації кольок. Подальші дослідження з вивчення патогенетичних механізмів кольок і визначення причинно-наслідкового взаємозв'язку між етіологічними чинниками і яскравістю клінічних проявів кольок, з урахуванням впливу антибіотикотерапії в перші 5 місяців життя на мікробіом кишечника, дозволить розробити ефективні стратегії профілактики та лікування кольок у немовлят.

Висновки. 1. Результати проведеного нами мікробіологічного дослідження калу узгоджуються з тим, що порушення балансу мікробного «пейзажу» кишечнику є передбачуваним джерелом утворення надмірної кількості газів у ньому та яскравої клінічної маніфестації кольок у немовлят, в анамнезі яких була антибіотикотерапія.

2. Немовлят з важким клінічним перебігом кольок, порівняно з немовлятами, кольки у яких мали легкий перебіг, відрізнялася тяжкістю проявів кольок за тривалістю періодів «безпричинного» плачу (год): в основній групі більше половини дітей ($55,81 \pm 7,57\%$) мали 3 ступінь тяжкості та більше третини ($37,21 \pm 7,37\%$) – другу, тоді як в групі порівняння в усіх дітей (100 %) була 1 ступінь тяжкості стану ($p < 0,001$).

3. У немовлят з важким перебігом кольок при бактеріологічному дослідженні калу спостерігалось значне зменшення біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички, що, в свою чергу, зумовлювало суттєву активізацію умовно-патогенних ентеробактерій та ентерококів.

4. Отримано достовірну різницю між показниками копрограми у дітей досліджуваних груп, а саме реакція калу у немовлят була кисла. Із загальної кількості досліджуваних осіб основної групи мали нейтральний жир у зразках випорожнень, виявлені жирні кислоти, наявна йодофільна флора, мила та слиз. Ці дані свідчать про відмінності в процесах травлення, зміни у складі мікробіоти та недостатність перетравлення в тонкій кишці, що передують бродильній диспепсії.

Ключові слова: немовлята; кольки; мікробна колонізація кишечнику.

Contact Information:

Oksana Moshtuk – Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Lviv National Medical University named after Danylo Halatskyi (Lviv, Ukraine)

e-mail: moshtuk.oksana3@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9718-0073>

Maria Kiselyova – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

e-mail: drmaria@online.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9954-5443>

Контактна інформація:

Моштур Оксана Степанівна – Асистент кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

e-mail: moshtuk.oksana3@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9718-0073>

Кісельова Марія Миколаївна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

e-mail: drmaria@online.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9954-5443>



Received for editorial office on 11/02/2024

Signed for printing on 10/04/2024

УДК: 616.344-002-031.84-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.7

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ПЕРИАНАЛЬНОЇ ХВОРОБИ КРОНА У ДІТЕЙ

О. М. Горбатюк¹, Д. С. Солейко²,
К. М. Шатрова¹, Н. П. Солейко³

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика¹ (м.Київ, Україна);
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова²,
КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
Вінницької обласної Ради»³
(м. Вінниця, Україна)

Резюме

Мета роботи – удосконалення лікувальної тактики при періанальній ХК у дітей з метою покращення результатів лікування шляхом використання мультидисциплінарного комбінованого підходу з застосуванням малоінвазивних хірургічних методик та консервативної терапії.

Матеріали та методи дослідження. Проаналізовані результати діагностики, лікування та спостереження 12 педіатричних пацієнтів із періанальною ХК. Всім пацієнтам здійснювався збір скарг, анамнестичних даних, виконувалось лабораторне, фізикальне та необхідні інструментальні методи дослідження та морфологічне вивчення зразків клінічного матеріалу (тканин видалених норицевих ходів, поліпів, прямокишкових крипт, кондиллом тощо). При поступленні у пацієнтів досліджуваної групи вираховували значення показників лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) та гематологічного показника інтоксикації (ГПІ).

У роботі використані загальноприйняті методи статистичної обробки даних медико-біологічних досліджень.

Результати та їх обговорення. У досліджуваній групі 66,7 % склали хлопчики, 33,3 % – дівчатка. У 25 % хворих ХК діагностована у віці 2-12 років, у 75 % – 13-15 років. Під час госпіталізації всі пацієнти мали скарги та локальну симптоматику, характерну для періанальної ХК відповідної локалізації, знаходились в тяжкому стані або стані середньої тяжкості з ознаками інтоксикації. У 75 % хворих визначений широкий спектр позакишкових проявів ХК. Середні значення показників ЛІІ та ГПІ склали 4,26 та 6,82. У всіх пацієнтів визначена наявність анемії, лейкоцитозу, підвищення ШОЕ, рівня С-реактивного білка, фекального кальпротектину, гіпоальбумінемії, гіпер- γ -глобулінемії (IgG), дисбактеріозу кишечника із колонізацією *Candida albicans*. Необхідне фізикально-інструментальне обстеження, для визначення анатомії періанальних уражень, здійснювалось під анестезією. Дренування розкритих гнійних вогнищ та норицевих ходів здійснювалось перманентною дренажною лігатурою із подальшим видаленням через 3-6 місяців за відсутності ознак запалення та визначення загоєння ураженої ділянки. Призначення та корекція специфічної та протирецидивної терапії ХК, анемії, лабораторно-підтверджених запальних змін, дієтичного харчування здійснювалось сумісно із гастроентерологом, гематологом та імунологом. Всі пацієнти консультовані генетиком.

Висновки.

1. Переважна кількість випадків періанальної ХК у дітей припадає на підлітковий вік – 75 % пацієнтів досліджуваної групи мали вік 13-15 років.

2. Діагностичний пошук та лікувальний процес при періанальній формі ХК у дітей потребує мультидисциплінарного підходу за участі гастроентеролога, дитячого хірурга, гематолога, генетика, імунолога, морфолога тощо. Нагляд зазначених спеціалістів за пацієнтом, з метою своєчасної корекції проявів ХК, має здійснюватись як при стаціонарному, так і амбулаторному лікуванні.

3. У лікуванні дітей із періанальною ХК перевага має надаватись малоінвазивним методам, а не агресивним хірургічним втручанням.

4. Хірургічне лікування доцільне у випадках складних високих ректоперитонеальних нориць, при неефективності специфічного консервативного лікування.

5. Використання сетонних дренажів в хірургічному лікуванні періанальної ХК у дітей, в поєднанні із патогенетичною консервативною терапією, призводить до загоєння періанальних уражень, скорочення термінів стаціонарного лікування, покращення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: діти; періанальна хвороба Крона; діагностика; сетонні дренажі; комплексне лікування.

Вступ

Хвороба Крона (ХК) – хронічне рецидивуюче захворювання шлунково-кишкового тракту неуточної етіології, яке характеризується прогресуючим трансмуральним сегментарним запаленням будь-якого відділу ШКТ та призводить до розвитку локальних і системних ускладнень [1,2,3,4]. У дорослих, дітей і підлітків періанальна локалізація ХК, що зустрічається у 25-80 % випадків, значно погіршує перебіг захворювання, зни-

жує якість життя пацієнта та призводить до інвалідизуючих наслідків [5,6].

У 1932 році Crohn В. В. вперше надав опис випадку захворювання у підлітка, а через 10 років повідомив про 48 спостережень. Він визначив наявність кишкових стриктур та нориць у пацієнтів із ХК, проте періанальні прояви захворювання в публікації не згадувались [7]. Першим дослідником цієї проблеми був Bissell A. D., який визначив зв'язок між «регіональ-

ним ентеритом» і перианальною ХК [8]. За даними Грау В. К. та співавторів, при наявності активної форми абдомінальної ХК, перианальні ураження можуть бути безпосереднім проявом дистального коліту. Це свідчить про те, що локалізація ХК у товстій кишці досить часто супроводжується перианальними ураженнями [9]. Наведені клінічні спостереження, в подальшому, були підтверджені повідомленнями інших дослідників ХК та клініцистів [10,11,12].

Актуальність проблеми перианальної ХК обумовлена відсутністю загальної уніфікованої тактики лікування, узгодженої медикаментозної терапії, співвідношенням позитивного терапевтичного ефекту та можливих ускладнень тривалого прийому пацієнтами протизапальних, глюкокортикоїдних, імуномодельюючих препаратів, відсутністю доказів ефективності застосування біопрепаратів, недостатністю наукового та клінічного обґрунтування запропонованих методів хірургічного лікування. Необхідність розуміння лікарських взаємодій та побічних ефектів медикаментозних препаратів мають доводити практичним лікарям безпрецедентну значущість тісної взаємодії між хірургами та терапевтами для оптимізації лікування хворого із ХК [17]. На цей час користь та ефективність методів лікування активно досліджується та обговорюється фахівцями в усьому світі, а ХК відноситься до захворювань, лікування яких викликає значні практичні труднощі у практичних лікарів [13,14,15,16]. Лікування ХК у дітей є тривалим, матеріально-витратним, потребує фундаментальної теоретичної підготовки фахівців різних профілів та потужної матеріально-технічної бази [17].

Мета дослідження – удосконалення лікувальної тактики при перианальній ХК у дітей з метою покращення результатів лікування шляхом використання мультидисциплінарного комбінованого підходу з застосуванням малоінвазивних хірургічних методик та консервативної терапії.

Матеріал та методи дослідження. В роботу включені результати діагностики, лікування та спостереження 12 пацієнтів дитячого віку із перианальними ураженнями, що виникли на тлі ХК. Всім пацієнтам здійснювався збір скарг, анамнестичних даних, виконувалось фізикальне, лабораторне та необхідні ендоскопічні, рентгенологічні методи обстеження, УЗД, морфологічне дослідження клінічного матеріалу (тканин видалених норицевих ходів, поліпів, прямокишкових крипт, кондилом тощо). При поступленні у пацієнтів досліджуваної групи вираховували значення показників лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) та гематологічного показника інтоксикації (ГПІ).

Робота є фрагментом ініціативно-пошукової наукової роботи кафедри дитячої хірургії НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Розробка нових методів лікування та їх оцінка при вродженій та набутій хірургічній патології у дітей» (державний реєстраційний номер – 0118U003564) та науково-технічної роботи кафедри дитячої хірургії ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Розробка сучасних та вдосконалення існуючих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічної патології у дітей» (державний реєстраційний номер – 0123U102436).

Дослідження виконано у відповідності до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні засади проведення наукових медичних досліджень за участю людини, схвалено комітетами з етики та біоетики НУОЗ України імені П. Л. Шупика та ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

У роботі використані загальноприйняті методи статистичної обробки даних медико-біологічних досліджень. Використовувались непараметричні методи через непередставницьку вибірку і перевагу аналізу якісних, а не кількісних ознак. Цифрові показники представлені у абсолютних величинах та у процентному співвідношенні.

Результати дослідження та обговорення.

В досліджуваній групі пацієнтів хлопчиків було 8, що склало 66,67 %, дівчаток – 4 (33,33 %) (рис. 1). 7 пацієнтів (58,33 %) мали в анамнезі товстокишкову локалізацію ХК (коліт та ілеоколіт), у інших 5 (41,67 %) пацієнтів перианальні ураження були першими клінічними проявами ХК, наявність якої було діагностовано нами в процесі стаціонарного лікування (рис. 2).

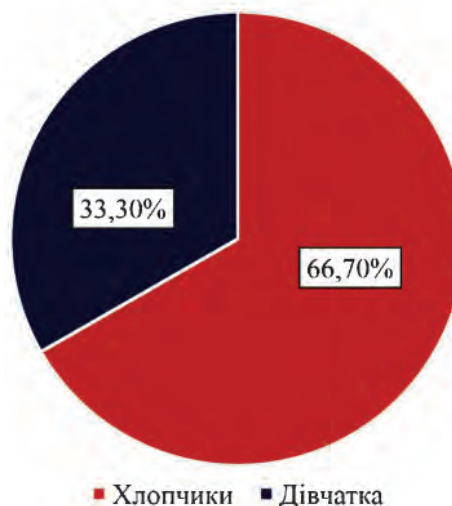


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за статтю



Рис. 2. Розподіл пацієнтів за часом визначення діагнозу ХК

Звертає на себе увагу те, що у 3 (25 %) хворих діагноз ХК був виставлений у віці 2-12 років, а у 9 (75 %) – у віці 13-15 років (рис. 3).

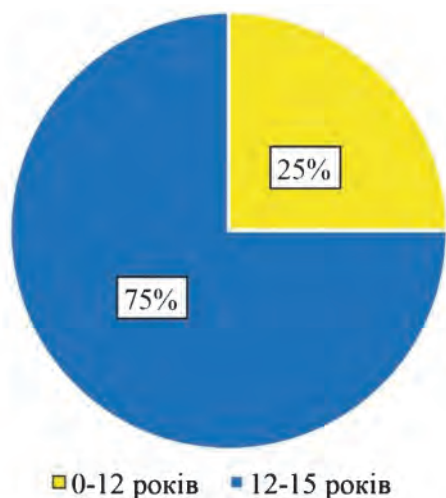


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за віком

Результати наших досліджень корелюють з результатами інших досліджень, згідно яких в структурі ЗЗК 80 % складають діти підліткового віку [3, 4,18].

Виникнення ЗЗК в дитячому віці в 3 рази збільшує ризик смерті пацієнта від ускладнень основного захворювання в дорослому віці, не зважаючи на розробку та впровадження в лікувальну тактику нових адресних препаратів. [19, 20].

Всі пацієнти з перианальною ХК під час первинного огляду знаходились у важкому чи середньої тяжкості стані. При госпіталізації у хірургічний стаціонар діти мали ознаки інтоксикації різного ступеню вираженості (за клінічними ознаками та відповідно до значень ЛШ та ГШ), скаржились на біль в животі, блювоту, наявність рідких випорожнень, підвищення температури тіла, здуття живота, наявність гнійно-геморагічних виділень із прямої кишки. При візуальному та інструментальному огляді виявлялись нориці в ділянці сідниць, промежини, піхви, ерозії прямої кишки, ознаки перианального дерматиту. 9 (75 %) пацієнтів мали позакишкові прояви ХК: ураження слизових оболонок ротової порожнини у вигляді афтозного стоматиту (4), ураження очей – іридоцикліт (1), вузлувату еритему шкіри (3), остеомаліцію (1), що збігається з даними літератури (рис. 4) [18].

У всіх пацієнтів в загальному та біохімічному аналізах крові визначались запальні зміни – підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, високий рівень С-реактивного білка. Підвищення рівня фекального кальпротектину свідчило про активність запального процесу слизової кишечника і мало місце в кожному клінічному випадку. Середнє значення ЛШ складало 4,26 (N-0,8), ГПІ – 6,82 (N-0,6) (Рис. 5).

Наявність у пацієнтів досліджуваної групи позакишкових проявів ХК, підвищеного рівня С-реактивного білка та фекального кальпротектину свідчить про активність хронічного неспецифічного трансмурального гранулематозного процесу, а кореляція важкості стану із об'єктивними ознаками інтоксикації, локальними запальними проявами, збільшенням значень ЛШ та ГПІ – про септичний характер перебігу захворювання. В свою чергу, об'єктивними оціночними мар-

керами активності та важкості запального процесу є підвищення рівня С-реактивного білка та ШОЕ.

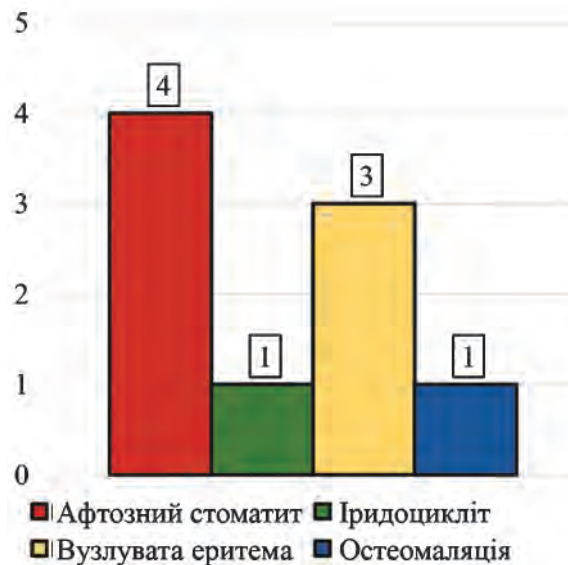


Рис. 4. Позакишкові прояви ХК

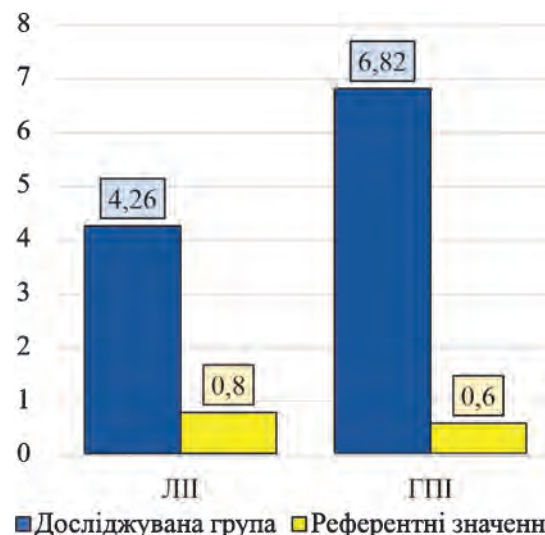


Рис. 5. Порівняльна характеристика ЛШ та ГПІ

Звертає на себе увагу той факт, що у дітей із ХК мав місце дефіцит заліза, про що свідчило зниження його рівня в сироватці крові.

Однією із найпоширеніших причин госпіталізації дітей із ХК є анемія, частота якої при ХК складає 10,2-72,7 % [21,22]. У досліджуваної групи дітей з перианальною ХК анемію мали 9 пацієнтів, що складало 75 %. Найпоширенішим типом анемії при ЗЗК є залізодефіцитна анемія, що негативно впливає на якість життя дитини і призводить до аномалій розвитку та когнітивних порушень [23]. Дефіцит заліза при ХК спричинений недостатнім надходженням поживних речовин, порушенням всмоктування і хронічною кровотратою з виразок слизової оболонки уражених відділів кишечника, системною секвестрацією заліза, токсичною дією ліків та хірургічними маніпуляціями [24,25]. Етіопатогенез анемії при ХК у дітей є мультифакторним [22]. Корекція анемії у хворих досліджуваної групи проводилась сумісно із гематологом, перевага надавалась в/в введенню препаратів.

У всіх пацієнтів досліджуваної групи мали місце гіпоальбумінемія та гіпер- γ -глобулінемія (IgG) [26, 27]. Зміною цих показників при ХК нехтувати не допустимо, тому що, гіпоальбумінемія в поєднанні із збільшенням показників маркерів запалення, анемії, гіпокальціємії та гіпопротеїнемії свідчить про загрозу маніфестації амілоїдозу. Вторинний амілоїдоз є нечастим, але дуже серйозним ускладненням при тривалому перебігу ХК. Частота асоціації вторинного амілоїдозу у пацієнтів із ХК складає 0,5 % - 8 % [28]. Лабораторне визначення гіпоальбумінемії та протеїнурії, через певний часовий проміжок після маніфестації ХК є одним із діагностичних критеріїв вторинного амілоїдозу, який слід розглядати, як ускладнення основного захворювання [29]. Серед досліджуваної групи пацієнтів з перианальною ХК амілоїдоз виявлено у 1 дитини (8,33 %).

Всім госпіталізованим пацієнтам досліджуваної групи з ХК проводилась анатомічна діагностика ураженої ділянки з уточненням локалізації запальних вог-

нищ відносно сфінктера. Фізикально-інструментальне обстеження здійснювалось під загальним знеболенням, шляхом проведення обстеження під анестезією – Exam Under Anesthesia (EUA).

Ретельна оцінка ступеня ураження кишечника ХК та /або іншої перианальної патології необхідна для визначення тактики лікування. Комплекс діагностичних заходів складається із збору анамнестичних даних, фізикального огляду пацієнта, обстеження тонкої кишки, колоноскопії та комбінації ендоректального УЗД (EUS) або магнітно-резонансної томографії (MRI) таза, фізикально-інструментального обстеження під анестезією, дослідження бактеріального паспорту кишечника. Визначення ступеня ураження захворювання надає інформацію щодо ураження прямої кишки та інших відділів кишечника, яка визначає склад, етапність та послідовність лікування.

Зазначений комплекс діагностичних заходів виявив у пацієнтів досліджуваної групи широкий спектр перианальних уражень (рис. 6,7).

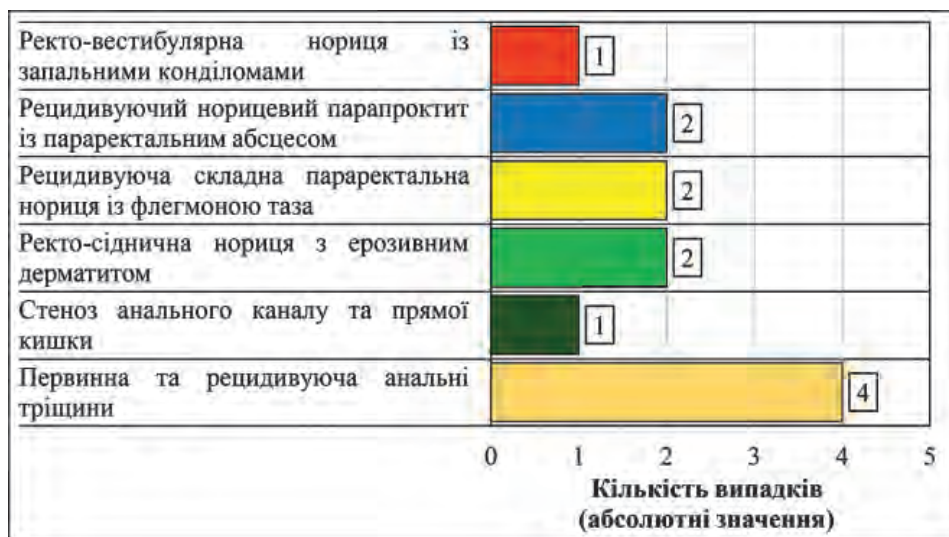


Рис. 6. Спектр перианальних уражень у пацієнтів досліджуваної групи із перианальною ХК.

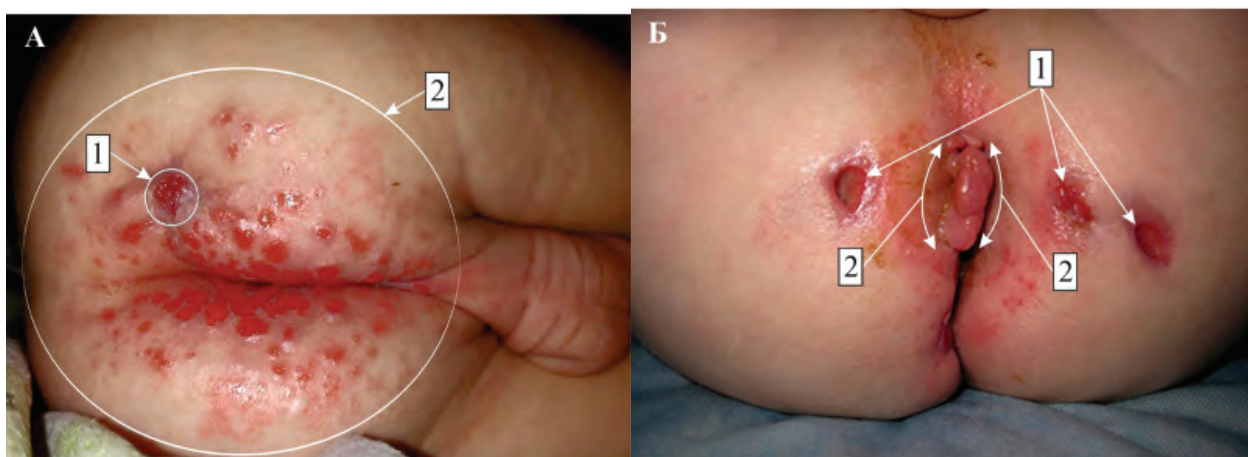


Рис. 7. Клінічні прояви перианальної ХК у пацієнтів досліджуваної групи.

А – Пацієнт А., 3 роки. Перианальна ХК, складна ректо-сіднична нориця, ерозивний дерматит:

1 – зовнішній отвір ректо-сідничної нориці,

2 – прояви ерозивного дерматиту перианальної та сідничної локалізації.

Б – Пацієнт Д., 4 роки. Перианальна ХК, складні множинні ректо-сідничні нориці, плоскі конділоми перианальної ділянки:

1 – зовнішні отвори ректо-сідничних нориць,

2 – конділоми перианальної ділянки.

Анальні тріщини, що діагностовані у 4 пацієнтів, були рецидивуючими, великих розмірів, розташовувались в ділянці зовнішнього анального сфінктера. Краї таких нориць мали виражені запальні та фіброзні зміни. Тріщини розташовувались позаду та латерально від ануса, в кожному випадку були множинними. Як наслідок тривалого існування анальних тріщин та їх рецидивуючого перебігу, у 1 хворого сформувався стеноз відхідника, анального каналу та н/З прямої кишки.

Процес формування та патогенез перианальних нориць остаточно не досліджений. За анатомічною класифікацією Parks A. et al. розрізняють прості і складні нориці, а в залежності від локалізації відносно анального сфінктера – поверхневі, між-, інтра-, транс- та екстрасфінктерні [30]. Простими є поверхневі, низькі, трансфінктерні нориці, які мають єдиний зовнішній вихідний отвір, прямий хід норицевого каналу без запалення у параректальній клітковині і прямій кишці. До складних нориць відносяться високі супра- та трансфінктерні нориці із ознаками абсцедування. Вони мають розгалужений та викривлений хід, декілька зовнішніх норицевих отворів, асоціюються зі стенозом ануса, ректальною стриктурою та(або) параректальними абсцесами. Відповідно до однієї запропонованої теорії, нориця формується як наслідок поступової пенетрації глибокої ректальної виразки. Відповідно до іншої, причиною утворення нориць є криптіти, які пенетрують у міжсфінктерний простір. Наявність нориць завжди є небезпекою можливого існування у пацієнта параректального абсцесу. Чим більша складність норицевих ходів, тим вищий ризик абсцедування. При цьому, симптомами є класичні прояви запального процесу: гіперемія, локальна гіпертермія, набряк тканин ураженої ділянки, больовий синдром.

Параректальні абсцеси проявляються у вигляді гострих і хронічних рецидивуючих запальних процесів, які можуть бути ізольованими або асоційованими із норицями.

Морфологічні дослідження біоптатів прямої кишки визначили велику кількість патологічних запальних змін у зразках клінічного матеріалу: лімфо-плазмодитарну інфільтрацію власної пластинки слизової оболонки прямої кишки, вогнищевий фіброз, наявність фолікулів, гіперпластичні зміни слизового шару, гіперпластичні зміни підслизового шару.

Дослідження бактеріального паспорту кишечника виявили зменшення рівню біфідум- та лактофлори наявність патогенних та умовно-патогенних бактеріальних м/о: *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aeruginosa*, *Enterococcus Aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Candida albicans*. У всіх пацієнтів досліджуваної був виключений ієрсиніоз.

Доведено, що при ЗЗК має місце колонізація кишечника *Candida albicans* і *Malassezia restricta*, наявність яких призводить до загострення кишкового запалення [31]. Пацієнти досліджуваної групи із кандидозним ураженням кишечника отримували протигрибкові препарати із фунгістатичною та фунгіцидною дією.

Суперечливість результатів застосування пробіотичних штамів у групах хворих на ВК та ХК призвела

до того, що Європейське товариство з клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) не рекомендує і не заохочує використовувати пробіотики в комплексному лікуванні ХК. Також, жодне інше дослідження не підтвердило ефективність пребіотиків в комплексній терапії у пацієнтів із ХК [31]. Cochrane Review – огляд електронних баз даних про рандомізовані контрольовані дослідження, які порівнювали пробіотики з плацебо або будь-яким іншим непробіотичним втручанням для індукції ремісії при ХК, не виявив позитивного лікувального ефекту від їх застосування [32]. Хоча і опубліковані позитивні результати певних досліджень комплексного застосування ексклюзивного ентерального харчування (EEN), інших дієт, вживання кисломолочних продуктів та оральних пробіотиків при ХК, фахівці єдині в думці про недостатню кількість наукових досліджень і дискусійність цього питання. Зважаючи на викладене, ми не призначали пацієнтам досліджуваної групи пробіотики та пребіотики. Сумісно із гастрологами, хворим призначалось індивідуальне EEN, яке вважається золотим стандартом в комплексному лікуванні ХК у дітей, та щоденне вживання кисломолочних продуктів.

Для лікування у пацієнтів досліджуваної групи неускладнених запальним процесом тріщин застосовувалось місцеве лікування – ректальні супозиторії с НПЗЗ та/чи метронідазолом, ванночки із антисептиками, мазеві аплікації із антисептичними та антибактеріальними засобами, фізіотерапевтичні процедури.

Пацієнтам із параректальними абсцесами виконували розкриття та дренивання гнійних вогнищ за малоінвазивною методикою дренивання – введенням перманентної дренируючої лігатури (non-cutting seton). Сутність цієї хірургічної маніпуляції полягає у введенні дрениуючої лігатури (non-cutting seton) в норицевий хід для запобігання скупичення гною і загоєння нориці навкруги лігатури. Лігатура зав'язувалась у вигляді кільця і знаходилась у норицевому ході від 3 до 6 місяці. В подальшому, відсутність ознак запалення та наявність ознак загоєння норицевого ходу були показом до видалення лігатури (рис. 8).

Застосування традиційного дренивання гумовими дренажами при перианальній ХК не призводить до загоєння нориць і створює умови для виникнення нових абсцесів та норицевих ходів. Проте, використання методики дренивання non-cutting seton надає хірургу можливість досягнути позитивного результату лікування за оптимальний проміжок часу.

Покази до хірургічного лікування при перианальній ХК у педіатричних пацієнтів обмежені випадками, що не піддаються консервативному лікуванню. Так, у 1 дитини з рецидивуючою складною аноректальною норицею та флегмоною таза першим етапом хірургічного лікування було накладання колостоми. Тимчасова колостомія ізолювала уражену ділянку від подальшої бактеріальної інвазії з калового вмісту і значно підвищила шанси на позитивний результат лікування нориці.

При стенозі відхідника, анального каналу і прямої кишки, пацієнту проводилось бужуванням ураженої ділянки з метою її дилатації.

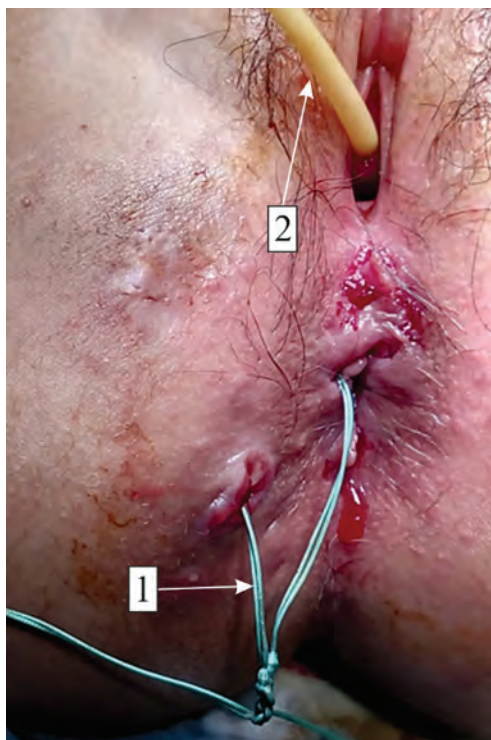


Рис. 8. Дренування ректо-сідничної норичці у дитини С., 12 років

1 – дренуюча лігатура non-cutting seton,
2 – катетер Фолея.

В якості специфічної терапії ХК, при первинних перианальних ураженнях і простих норичцях, хворі отримували антибактеріальні препарати та імуномодулятори (азатиоприн чи 6-меркаптопурин). Призначення імуномодулюючих препаратів здійснювалось спільно із імунологом. При вторинних перианальних ураженнях (абсцес, складна норичця) до зазначеного лікування додавався інфліксимаб (біологічна терапія). Всі пацієнти досліджуваної групи отримували протирецидивну терапію у перед- та післяопераційному періоді та консультовані генетиком.

Література

1. Пода О. А. Хвороба Крона у дітей: актуальні аспекти діагностики та лікування згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями. *Здоров'я дитини*. 2021; 16(1): 75-83. Doi: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226461.
2. Gomollon F. 3ed European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and management. *J. Crohn's Colitis*. 2017; 11 (1): 3-25. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw 168.
3. Ushing Kelly, Haggling Peter D. R. Management of Crohn Disease. *JAMA* 2021; 325(1):69-80. Doi: 10.1001/jama.2020.18936.
4. Karabulut Alpaslan, Kaya Muhammed. Crohn's disease from past to present: research trends and global outcomes with scientometric analysis during 1980 to 2022. *Medicine* 2023; 102(35): p e34817. Doi: 10.1097/MD. 00000000000034817.
5. K Forsdick, Sharman P Tan Tanny, Sebastian K King. Medical and surgical management of pediatric perianal Crohn's disease: a systematic review. *J. Ped. Surg.* 2019; 54(12): 2554-2558. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.08.036.
6. Annika Mutanen, Mikko P Pakarinen. Perianal Crohn's Disease in children and adolescents. *Eur, J, Pediatr, Surg.* 2020; 30(5): 395-400. Doi: 10.1055/s-0040-1716724.
7. Crohn B.V., Ginzburg L., Oppenheimer G. D. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *J Am Med Assoc.* 1932; 99 (16): 1323-1329. Doi: 10.1001/jama.1932. 02740680019005.
8. Bissell A. D. Localised chronic ulcerative colitis. *Ann Surg.* 1934; 99: 957-966. Doi: 10.1097/00000658-193406000-00011.
9. Gray B.C., Lockhart-Mummery H. E., Morson B. C. Crohn's disease of the anal region. *Gut* 1965; 6: 515-524.
10. Sachar D.B., Bodian C. A., Goldstein E. S. et al. Is perianal Crohn's disease associated with intestinal fistulization? *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100(7): 1547-1549. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40980.x.
11. Thia K.T., Sandborn W. J., Harmsen W. S. et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology.* 2010; 139 (4): 1147-1155. Doi:10.1053/j.gastro.2010.06.070.
12. Manreet Kaur, Deepa Panikkath, Xiaofei Yan et al. Perianal Crohn's disease is associated with distal colonis disease, structuring disease behavior, IBD-associated serologies and genetic variation in the JAK-STAT pathway. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(4): 862-869. Doi: 10.1097/ MIB. 0000000000000705.

Результатом мультидисциплінарного комбінованого лікування педіатричних пацієнтів досліджуваної групи із перианальною ХК було загоєння перианальних уражень, тривалий період ремісії, покращення показників фізичного стану та якості життя.

Висновки

6. Переважна кількість випадків перианальної ХК у дітей припадає на підлітковий вік – 75 % пацієнтів досліджуваної групи мали вік 13-15 років.

7. Діагностичний пошук та лікувальний процес при перианальній формі ХК у дітей потребує мультидисциплінарного підходу за участі гастроентеролога, дитячого хірурга, гематолога, генетика, імунолога, морфолога тощо. Нагляд зазначених спеціалістів за пацієнтом, з метою своєчасної корекції проявів ХК, має здійснюватись як при стаціонарному, так і амбулаторному лікуванні.

8. У лікуванні дітей із перианальною ХК перевага має надаватись малоінвазивним методам, а не агресивним хірургічним втручанням.

9. Хірургічне лікування доцільне у випадках складних високих ректоперитонеальних норичць, при неефективності специфічного консервативного лікування.

10. Використання сетонних дренажів в хірургічному лікуванні перианальної ХК у дітей, в поєднанні із патогенетичною консервативною терапією, призводить до загоєння перианальних уражень, скорочення термінів стаціонарного лікування, покращення якості життя пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень: планується визначити віддалені результати комплексного лікування перианальної ХК у пацієнтів дитячого віку досліджуваної групи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

13. Gerhard Rogler. Medical management of ulcerative colitis. *Dig Dis.* 2009; 27: 542-549. Doi: 10.1159/000233295.
14. Tozer P. J. Review article: medical, Surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33 (1): 5-22. Doi:10.1111/j.1365-2036.2010. 04486.x.
15. Abraham B.P., Mehta S., El-Serag H. B. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J. Clin. Gastroenterology.* 2012; 46 (7): 581-589. Doi: 10.1097/MCG.0b013e318247c32f
16. Soleiko DS, Horbatiuk OM, Soleiko NP, Soleiko VV. Crohn's disease in childhood: modern approaches to treatment (a literature review). *Zaporozhye medical journal [Internet].* 2021Apr.16 [cited 2024Feb.27];23(2):309-18. Doi:10.14739/2310-1210.2021.2.207286.
17. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A; Review Team:. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Nov/Dec;50(10):803-818. doi: 10.1097/MCG.0000000000000660.
18. von Allmen D. Pediatric Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018 Mar;31(2):80-88. doi: 10.1055/s-0037-1609022.
19. Olén O, Askling J, Sachs MC, Frumentio P, Neovius M, Smedby KE, Ekbom A, Malmborg P, Ludvigsson JF. Increased Mortality of Patients With Childhood-Onset Inflammatory Bowel Diseases, Compared With the General Population. *Gastroenterology.* 2019 Feb;156(3):614-622. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.028.
20. Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, Fumery M, Salleron J, Lerebours E, Ligier K, Vasseur F, Dupas JL, Mouterde O, Spyckerelle C, Djeddi D, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2013 Oct;108(10):1647-53. doi: 10.1038/ajg.2013.242.
21. Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2002; 116 Suppl 7A:44S-49S. Doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.011.
22. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Eder P, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Nov 10;13(11):4008. doi: 10.3390/nu13114008.
23. Shah Y, Patel D, Khan N. Iron deficiency anemia in IBD: an overlooked comorbidity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jul;15(7):771-781. doi: 10.1080/17474124.2021.1900730.
24. Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015;2015:728925. doi: 10.1155/2015/728925.
25. Elimeleh Y, Zittan E, Levy M, Rinawi F. Adherence to ECCO Guidelines for Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Diseases Among Israeli Adult and Pediatric Gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Nov 1;77(5):634-639. doi: 10.1097/MPG.00000000000003913.
26. Lo MS, Zurakowski D, Son MB, Sundel RP. Hypergammaglobulinemia in the pediatric population as a marker for underlying autoimmune disease: a retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013 Nov 1;11(1):42. doi: 10.1186/1546-0096-11-42.
27. Matar M, Rinawi F, Shamir R, Assa A. Hypergammaglobulinemia is a marker of extraintestinal manifestations in pediatric inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol.* 2017 Mar;28(2):131-134. Doi: 10.5152/tjg.2017.16562.
28. Denis MA, Cosyns JP, Persu A, Dewit O, de Galocsy C, Hoang P, Maldaque P, Wallemacq P, Zerbib F, Fiasse R. Control of AA amyloidosis complicating Crohn's disease: a clinico-pathological study. *Eur J Clin Invest.* 2013 Mar;43(3):292-301. Doi: 10.1111/eci.12045.
29. Basturk T, Ozagari A, Ozturk T, Kusaslan R, Unsal A. Crohn's disease and secondary amyloidosis: early complication? A case report and review of the literature. *J Ren Care.* 2009 Sep;35(3):147-50. Doi: 10.1111/j.1755-6686.2009.00106.x.
30. Parks A.G., Gordon P. H., Hardcastle J. D. A classification of fistula – in – ano. *Br. J. Surg.* 1976; 63(1): 1-12. Doi: 10.1002/bjs.1800630102.
31. Núñez-Sánchez MA, Melgar S, O'Donoghue K, Martínez-Sánchez MA, Fernández-Ruiz VE, Ferrer-Gómez M, Ruiz-Alcaraz AJ, Ramos-Molina B. Crohn's Disease, Host-Microbiota Interactions, and Immunonutrition: Dietary Strategies Targeting Gut Microbiome as Novel Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 28;23(15):8361. Doi: 10.3390/ijms23158361.
32. Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, Adepoju AA. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 17;7(7): CD006634. Doi: 10.1002/14651858.CD006634.pub3.

COMPLEX TREATMENT OF PERINATAL CROHN'S DESEASE IN CHILDREN

O. Gorbatyuk¹, D. Soleiko², K. Shatrova¹, N. Soleiko³

Shupyk National Healthcare University of Ukraine¹

(Kyiv, Ukraine),

National Pirogov Memorial Medical University²

(Vinnytsya, Ukraine),

Communal non-profit enterprise «Vinnytsya Regional Children's Clinical Hospital of the Vinnytsya Regional Council»³

(Vinnytsya, Ukraine)

Summary.

Aim of the study – To improve the treatment tactics of perianal CK in children with the aim of improving the treatment results by using a multidisciplinary combined approach with the use of minimally invasive surgical techniques and conservative therapy.

Materials and methods. The results of the diagnosis, treatment, and follow-up of 12 pediatric patients with perianal CK were analyzed. Complaints, anamnestic data were collected for all patients. Laboratory, physical and necessary instrumental examinations and morphologic study of samples of clinical material (tissues of removed fistula ducts, polyps, rectal crypts, condylomas, etc.) were performed. The leukocyte index of intoxication (LII) and the hematological index of intoxication (HPI) were calculated for each of the studied group of hospitalized patients.

The work uses generally accepted methods of statistical processing of medical and biological research data.

The results. In the studied group, 66.7 % were boys, 33.3 % were girls. In 25 % of patients HC was diagnosed at the age of 2-12 years, in 75 % – at the age of 13-15 years. On hospitalization all patients had complaints and local symptoms characteristic for perianal HC of the corresponding localization, were in severe or moderate condition with signs of intoxication. 75 % of patients have a wide range

of extraintestinal manifestations of CK. The mean values of LII and GPI indicators were 4.26 and 6.82, respectively. In all patients the presence of anemia, leukocytosis, increased ESR, level of C-reactive protein, fecal calprotectin, hypoalbuminemia, hyperglobulinemia (IgG), intestinal dysbiosis with *Candida albicans* colonization were determined. The necessary physical and instrumental examinations to determine the anatomy of the perianal lesions were performed under anesthesia. Drainage of open purulent foci and fistulae was performed with permanent draining ligature, which was removed after 3-6 months in the absence of inflammation and determination of healing of the affected area. Determination and correction of specific and anti-relapse therapy for CK, anemia, laboratory-confirmed inflammatory changes, dietary nutrition was carried out jointly with a gastroenterologist, a hematologist and an immunologist. A geneticist was consulted for all patients.

Conclusions.

1. The majority of cases of perianal HC in children occur during adolescence – 75 % of patients in the study group were 13-15 years old.
2. The diagnostic search and treatment process of perianal HC in children requires a multidisciplinary approach with the participation of a gastroenterologist, a pediatric surgeon, a hematologist, a geneticist, an immunologist, a morphologist, etc. Supervision of the patient by the specified specialists should be carried out both during inpatient and outpatient treatment with the aim of timely correction of the manifestations of HC.
3. In the treatment of children with perianal CK, minimally invasive methods should be preferred to aggressive surgical interventions.
4. Surgical treatment is appropriate in cases of complex high rectoperitoneal fistulae when specific conservative treatment is ineffective.
5. The use of seton drains in the surgical treatment of perianal HC in children, in combination with pathogenetic conservative therapy, leads to healing of perianal lesions, shortening of hospital treatment terms and improvement of patients' quality of life.

Key words: children, perianal Crohn's disease, diagnosis, seton, complex treatment.

Контактна інформація:

Горбатюк Ольга Михайлівна – д-р мед. наук, професор, професор каф. 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: <http://orcid.org/0000-0003-3970-8797>

SCOPUS: 6603205822

Researcher ID (Web of Science): AEA-1722-2022

Солейко Дмитро Сергійович – к.мед.н., доцент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: logo22logo23@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8663-990X>

SCOPUS: 57219771325

Researcher ID (Web of Science): AAB-3158-2021

Шатрова Клавдія Михайлівна – к.м.н., доцент, доцент кафедри морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. (м. Київ, Україна).

e-mail: pathology-nmapo@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2916-5098>

Солейко Наталія Петрівна – лікар дитячий хірург хірургічного відділення № 1 КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради» (м. Вінниця, Україна).

e-mail: nsolejko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6072-2633>

Contact information:

Olga Gorbatyuk – MD, Doctor of Medical Science, Full Professor, Honored Doctor of Ukraine, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Traumatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8797>

SCOPUS: 6603205822

Researcher ID (Web of Science): AEA-1722-2022

Dmytro Soleiko – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery of National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine).

e-mail: logo22logo23@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8663-990X>

SCOPUS: 57219771325

Researcher ID (Web of Science): AAB-3158-2021

Klavdiya Shatrova – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: pathology-nmapo@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2916-5098>

Nataliya Soleiko – a Pediatric Surgeon at Surgical Department No.1 of Communal Non-Profit Enterprise «Vinnytsya Regional Children's Clinical Hospital of the Vinnytsya Regional Council», (Vinnytsya, Ukraine)

e-mail: nsolejko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6072-2633>



Надійшло до редакції 11.01.2024 р.
Підписано до друку 10.04.2024 р.

UDC: [612.311.1+616.314-007.1]:616-053.4/5
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.8

REGIONAL FEATURES OF THE TERMS
OF PERMANENT TEETH ERUPTION IN EARLY
MIXED DENTITION AMONG CHILDREN
OF ODESA

V. Horokhovskiy¹, O. Dienha², S. Skulska³,
V. Pochtar²

Odesa National Medical University¹ (Odesa, Ukraine),
State Establishment «The Institute of Stomatology and
Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical
Sciences of Ukraine»² (Odesa, Ukraine),
Municipal non-profit enterprise of the Bila Tserkva City
Council «Children's Dental Clinic»³ (Bila Tserkva, Ukraine)

Summary

The eruption of permanent teeth in children is a complex physiological process that is important for the development of the dentoalveolar system. The timing of eruption is a key indicator of biological age and prenatal diagnosis of children's health. The need to update research on this topic is due both to changes in society and the importance of modern data for pediatric dentistry and public health.

The aim of the study was to determine the regional characteristics of the terms of eruption of permanent teeth in early mixed dentition among children of Odesa.

Material and methods. Dental examination was performed on children aged 4 to 8 years of both sexes. The examination was performed according to the generally accepted methodology, using standard dental instruments included in the examination kit. The children were divided into groups according to age and sex. Patients were examined on the basis of age and period of teeth eruption.

Results. The results of the study of the eruption of the permanent teeth of the upper and lower jaws in children aged 4.5-8.5 years in Odesa indicate an earlier eruption of the permanent teeth in girls. Thus, in girls the eruption of the first permanent molars began at the age of 4.5 years and ended at the age of 6 years. In boys, the age of onset of first molar eruption was 5 years and the age of completion was 6.5 years. It was found that the timing of the beginning and the end of the eruption of the central permanent incisors of the upper jaw was the same in boys and girls (6 years), but the average duration of eruption was different. The timing of the beginning and end of eruption of the upper lateral incisors was identical in boys and girls. However, differences in the average terms of eruption of permanent upper lateral incisors were obtained. The analysis of the results of the terms of eruption of the central permanent incisors of the lower jaw in boys and girls shows the same terms of beginning of eruption and average terms of eruption of these teeth. However, there were differences in the time of the end of eruption. The beginning of the eruption of the permanent central incisors of the upper jaw was noted earlier (at the age of 6 years) than the data given in the modern dental manuals of Ukraine and was completed at the age of 8 years. The age of the beginning and the end of eruption was one year earlier than the generally accepted data. The data on the time of eruption of the first permanent molars and incisors obtained as a result of the study are necessary for planning programs for prevention of dental caries in children in the period of early replacement dentition. The data obtained as a result of the study indicate the need for further epidemiological studies in other regions of Ukraine in order to establish the current national norms for the eruption of permanent teeth in children.

Conclusion. The discrepancy between the dates of eruption of permanent incisors and molars in Odesa children and the standard dates of eruption of teeth was revealed, which indicates the need to clarify them in each region. Gender differences were found – earlier eruption of permanent teeth in girls. The data of the conducted research substantiate the necessity to revise the terms of caries prophylaxis in Odessa children and the necessity to conduct in-depth examination of children with violation of the terms of teeth eruption.

Key words: Terms of the Eruption of Teeth; Incisors; Molars; Children.

Introduction

The eruption of permanent teeth is a complex, not fully understood physiological process that is an important stage in the development of the child's dentoalveolar system [1-3, 16-18, 21-24]. This process, along with growth indicators, is an important criterion for determining a child's developmental level and biological age [4]. Changes in the timing of eruption may indicate possible disorders of physical development and are included in the International Classification of Diseases, 10th Revision (K00.6 Disturbances in tooth eruption) [5]. In addition, biological maturity and tooth eruption are among the main criteria for prenatal diagnosis of early health deterioration in children [4, 6]. This determines special attention to dental eruption as an important indicator of

sanitary and epidemiological condition of the region, possible anthropogenic environmental pollution, social and economic status of the population. Taking into account the ongoing processes of acceleration of children and socio-economic changes in Ukraine, the regional data of tooth eruption should be updated and adjusted [7].

The analysis of literature shows that the last fundamental studies on the timing of eruption of teeth in children in the city of Odesa were carried out long enough ago, which indicates the necessity of such studies and the relevance of the task at hand.

The timing of eruption presented in modern educational materials has certain differences [8-10]. Table 1 shows the current norms for eruption of permanent teeth in children, which are included in modern dental teaching aids in Ukraine.

Table 1

Norms for the eruption of permanent first molars and incisors in children as presented in modern Ukrainian teaching aids

Teeth	Kaskova L.F. et al. 2011	Melnik V.S. et al. 2019		Khomenko L.O. et al. 2018	
		Lower jaw	Upper jaw	Lower jaw	Upper jaw
Central incisor	6-8	6-7	7-8	6-7	7-8
Lateral incisor	8-9	7-8	8-9	7-8	8-9
First molar	6	5-7	5-7	5-6	6-7

In somatically healthy children, the eruption of permanent teeth should occur at specific time intervals [11, 12]. Changes in the timing of eruption may indicate the influence of a number of factors. These include the child's diet, region of residence, presence of general medical conditions, and climatic conditions of residence [12-14, 18, 20, 25]. In addition, the process of tooth eruption is genetically determined [15, 19].

In view of the above, it seems to be an important task of pediatric dentistry to determine the real modern dates of tooth eruption, without which it is impossible to fully determine the age groups for the implementation of community prevention programs in pediatric dentistry aimed at preventing the development of major dental diseases in children.

Aim of the study – to determine the regional terms of molars and incisors eruption in children of the city of Odesa at the present time.

Material and methods

We conducted a dental examination of children aged 4 to 8 years of both sexes. The dental examination was conducted in the dental office at the clinical base of the Department of Pediatric Dentistry of Odesa National Medical University (Department of Pediatric Dental Health of the Multidisciplinary Medical Center of ONMedU) and the Department of Epidemiology and Prevention of Major Dental Diseases, Pediatric Dentistry and Orthodontics of SE «Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (SE «ISMFS NAMS»). The data of the examination were recorded in the charts of dental examination of the oral cavity of the child developed in the Department of pediatric dentistry of SE «ISMFS NAMS». The examination was performed according to the generally accepted methodology using standard dental instruments included in the examination kit. Children were divided into groups according to age and sex. Patients were examined according to the following scheme: the child's full day age, dental formula, and the degree of eruption of permanent teeth were recorded. The age at which a tooth erupted in 5 % of the patients was considered as the beginning of eruption; the age at which a tooth erupted in 50 % of the patients was considered as the mean age of eruption; the age at which a tooth erupted in 95 % or more of the patients was considered as the end of eruption.

The results were processed by variational statistical analysis methods using Microsoft Office Excel 2016 software.

Results and discussion

The results of the children's examination presented in the tables 2 (eruption of permanent teeth of upper jaw in children 4,5-8,5 years old in Odesa, %) and 3 (eruption of permanent teeth of lower jaw in children 4,5-8,5 years old in Odesa, %) indicate earlier eruption of permanent teeth in girls. Thus, the first permanent molars of the upper jaw erupted in 8 % of the girls aged 4.5 years, the right lower permanent molar was found in 6 % of the examined girls, and the right one in 8 % of the girls. At the same age, the lower first permanent molars erupted in 4 % of the boys and the upper first permanent molars in 2 % of the boys examined at the age of 4.5 years. It is worth noting that in some children the lower central incisors erupted before the molars.

The eruption of the lower central incisors was often asymmetrical (unpaired), with the left lower central incisor erupting first more often in girls. Thus, in 4 % of girls, the left central incisor was identified, while the right central incisor had not yet changed. It should be emphasized that the violation of the pairing was observed more often in the eruption of the lower permanent incisors than in the eruption of the first permanent molars. In addition, a tendency to earlier eruption of the right central incisor of the lower jaw than the left one was observed in boys. Thus, the lower right central incisor erupted in 68 % of the boys studied at the age of 5.5 years, and the left central incisor erupted in only 60 % of the boys at this age. The opposite trend was observed in girls. The left lower central incisor erupted in 66 % of the girls examined at the age of 5.5 years, and the right lower incisor erupted in only 60 % of the girls examined.

It should be noted that the process of physiological change of teeth of upper frontal sextant in both boys and girls is characterized by violation of symmetry of eruption of central and lateral incisors. At the same time, there was no violation of the eruption sequence in the upper frontal sextant. The eruption of the upper lateral incisors occurred after the eruption of the central incisors.

The eruption of permanent maxillary central incisors in girls was more symmetrical than the change of maxillary lateral incisors. Thus, 84 % of the examined girls at the age of 7.5 years had both right and left permanent maxillary incisors, right maxillary lateral incisors in 60 %, and left maxillary lateral incisors in 66 % of the examined girls at this age. The upper lateral incisors erupt later than any other teeth in the upper jaw. None of the children examined under the age of 6 years had permanent upper lateral incisors.

Table 2

The eruption of permanent teeth of the upper jaw in children 4.5-8.5 years old in Odesa (%)

Age	Sex	Tooth					
		1.6	1.2	1.1	2.1	2.2	2.6
4,5	Boys (n=50)	2	0	0	0	0	2
	Girls (n=50)	8	0	0	0	0	8
5	Boys (n=50)	34	0	0	0	0	36
	Girls (n=50)	52	0	0	0	0	50
5,5	Boys (n=50)	74	0	0	0	0	70
	Girls (n=50)	78	0	2	2	0	72
6	Boys (n=50)	86	2	8	6	0	84
	Girls (n=50)	96	4	10	12	6	98
6,5	Boys (n=50)	98	16	34	30	16	98
	Girls (n=50)	96	20	50	54	18	96
7	Boys (n=50)	98	38	64	68	36	98
	Girls (n=50)	98	46	72	72	48	98
7,5	Boys (n=50)	98	44	80	78	40	98
	Girls (n=50)	100	60	84	84	66	100
8	Boys (n=50)	100	80	98	96	84	100
	Girls (n=50)	100	86	98	98	92	100
8,5	Boys (n=50)	100	96	98	96	96	100
	Girls (n=50)	100	98	98	98	98	100

Table 3

The eruption of permanent teeth of the lower jaw in children 4.5-8.5 years old in Odesa (%)

Age	Sex	Tooth					
		4.6	4.2	4.1	3.1	3.2	3.6
4,5	Boys (n=50)	4	0	4	2	0	4
	Girls (n=50)	6	0	0	4	0	8
5	Boys (n=50)	40	0	34	30	0	42
	Girls (n=50)	44	0	38	44	0	42
5,5	Boys (n=50)	76	0	68	60	0	72
	Girls (n=50)	78	0	60	66	0	78
6	Boys (n=50)	88	20	74	70	22	88
	Girls (n=50)	96	28	72	70	20	96
6,5	Boys (n=50)	96	40	86	86	38	98
	Girls (n=50)	96	44	98	96	44	96
7	Boys (n=50)	98	52	96	96	50	96
	Girls (n=50)	98	74	100	98	76	98
7,5	Boys (n=50)	98	82	98	100	84	100
	Girls (n=50)	100	88	100	100	84	98
8	Boys (n=50)	100	90	100	100	92	100
	Girls (n=50)	100	94	98	98	94	100
8,5	Boys (n=50)	100	96	100	100	96	100
	Girls (n=50)	100	98	100	100	98	100

As a result of the conducted research the terms of beginning, completion and average terms of teeth eruption in the early mixed dentition of Odesa children have been determined. Earlier terms of teeth eruption in girls than in boys are noted. Thus, in girls the eruption of the first permanent molars began at the age of 4.5 years and ended at the age of 6 years. In boys, the age of the beginning of the eruption of the first molars was 5 years, and the age of its completion was 6.5 years (Fig. 1).

It was found that the time of the beginning and the end of the eruption of the central permanent incisors of the upper jaw coincided in boys and girls (6 years), but the average

period of eruption differed (Fig. 2). Thus, the average period of eruption of 1.1 and 2.1 teeth was 6.5 years in girls and 7 years in boys. The age of the end of eruption of permanent central incisors in the upper jaw was 6.5 years in girls and 7 years in boys. The end of eruption of 1.1 and 2.1 teeth should be considered at the age of 8 years. It is also worth noting the identical timing of the beginning and the end of eruption of upper lateral incisors in boys and girls (beginning at 6.5 years and ending at 8.5 years). However, there were differences in the average dates of eruption of permanent lateral incisors in the upper jaw. Thus, in girls the average time of eruption of teeth 1.2 and 2.2-7.5 years, and in boys – 8 years.

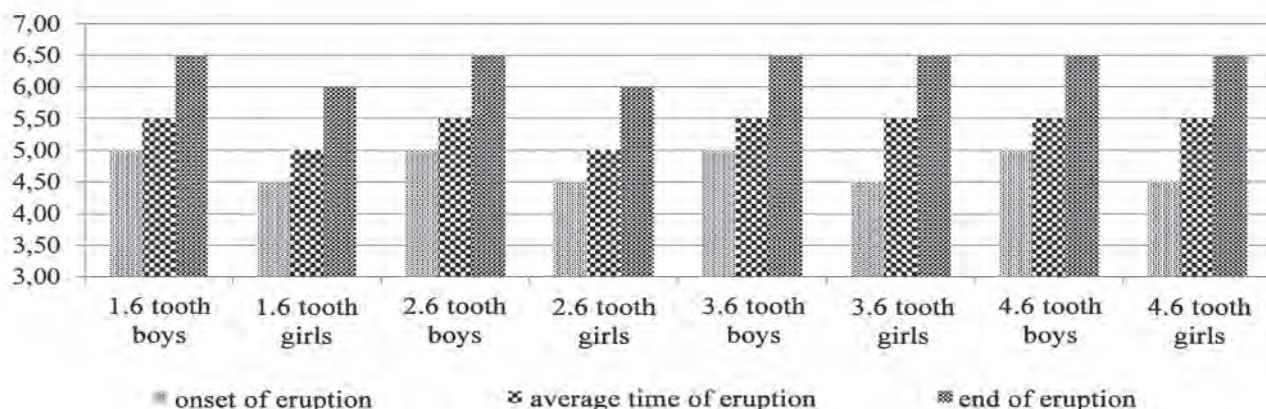


Fig. 1. Terms of eruption of the first permanent molars in Odesa children

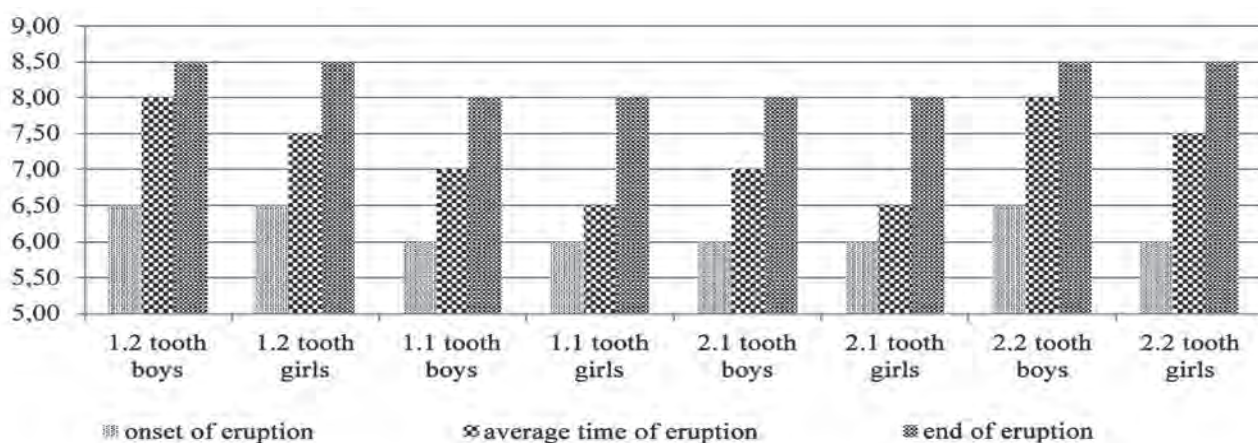


Fig. 2. Terms of eruption of permanent incisors of the maxilla in Odesa children

The analysis of the results of the terms of eruption of the central permanent incisors of the lower jaw in boys and girls shows the same time of the beginning of eruption and the average time of eruption of these teeth (Fig. 3). However, there were differences in the timing of the end of eruption. The established age of end of eruption of 3.1 and 4.1 teeth was 7 years in boys and 6.5 years in girls. The ages of beginning, middle, and end of eruption of 3.2 and 4.2 teeth in boys and girls coincided.

As a result of the study the regional terms of eruption of teeth in Odesa children in early dentition were determined, which are presented in Table 4. Analyzing the eruption terms

determined as a result of the study and the data given in modern dental teaching aids (Table 1), it is necessary to note the discrepancies in the eruption terms of some teeth. Thus, an earlier onset of eruption of the first permanent molars in children (4.5 years of age) and no significant difference between the eruption dates of upper and lower molars were noted. An earlier onset of eruption of the lower permanent central incisors (5 years of age) was found. The eruption of the lower lateral incisors also showed some differences. Earlier onset of eruption of 3.2 and 4.2 teeth (6 years of age) was noted. The lower lateral incisors had the longest period between the beginning and the end of eruption (from 6 to 8.5 years).

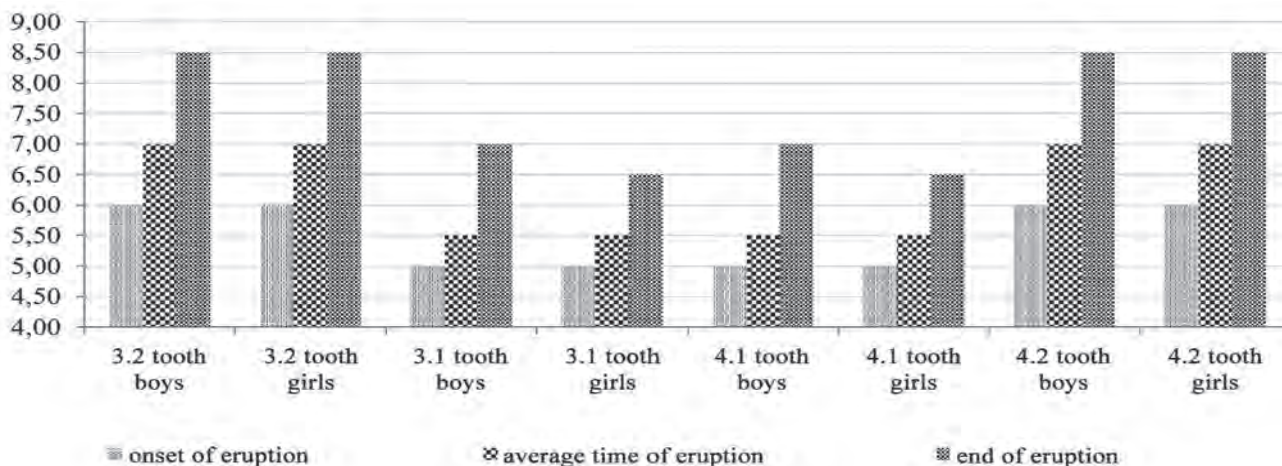


Fig. 3. Terms of eruption of permanent mandibular incisors in Odesa children

Table 4

Terms of tooth eruption in children of Odesa

Term	Teeth											
	1.6	1.2	1.1	2.1	2.2	2.6	3.6	3.2	3.1	4.1	4.2	4.6
Initial	4,5	6,5	6	6	6,5	4,5	4,5	6	5	5	6	4,5
Middle	5,5	7,5	7	7	7,5	5,5	5,5	7	5,5	5,5	7	5,5
Ending	6,5	8,5	8	8	8,5	6,5	6,5	8,5	7	7	8,5	6,5

The beginning of the eruption of the permanent central incisors of the upper jaw was noted earlier (at the age of 6 years) than the data given in the modern dentistry manuals of Ukraine, and it was completed at the age of 8 years. The ages of the beginning and the end of the eruption of 1.2 and 2.2 teeth were 6.5 and 8.5 years, respectively, which is one year earlier than the generally accepted data.

The data obtained as a result of the study on the timing of eruption of the first permanent molars and incisors are necessary for planning programs for prevention of dental caries in children during the early replacement dentition. The current data on tooth eruption should be taken into account in the planning of work in the children's dental clinic, as well as in the comprehensive assessment of the child's development.

The data obtained as a result of the study indicate the need for further epidemiological studies in other regions of Ukraine in order to establish modern national norms for the eruption of permanent teeth in children.

Conclusions

1. The conducted studies on eruption conditions of permanent incisors and molars in Odesa children show their discrepancy with the standard eruption conditions, which indicates the necessity of their clarification in each region.

References:

- Richman JM. Shedding new light on the mysteries of tooth eruption. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(2):353-5. doi: 10.1073/pnas.1819412116
- Shiyan H, Nanquan R, Shuhao X, Xiaobing L. Research progress on the cellular and molecular mechanisms of tooth eruption. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2016;34(3):317-21. doi: 10.7518/hxkq.2016.03.020
- Jain P, Rathee M. Anatomy, Head and Neck, Tooth Eruption. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024[update 2023 Sep 20; cited 2024 Jan 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549878/>
- Nimante D. Family and Environmental Factors Influencing Child Development. In: 81th International Scientific Conference of the University of Latvia; 2023 Feb 10; Riga. Riga; 2023, p.103-16. doi: 10.22364/htqe.2023.07
- Zhang YQ, Li H, Wu HH, Zong XN. Timing of permanent tooth emergence and its association with physical growth among children aged from four to seven years in nine cities of China. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020;58(3):206-12. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.009
- Dimaisip-Nabuab J, Duijster D, Benzian H, Heinrich-Weltzien R, Homsavath A, Monse B, et al. Nutritional status, dental caries and tooth eruption in children: a longitudinal study in Cambodia, Indonesia and Lao PDR. BMC Pediatr[Internet]. 2018[cited 2024 Jan 17];18(1):300. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1277-6> doi: 10.1186/s12887-018-1277-6
- Danilenko HM, Shvets AM, Shvets Yu M. Fizychnyi rozvytok kharkivskykh pidlitkiv v dynamitsi za 30 rokiv [Physical development of kharkiv teenagers in 30 years dynamic]. Svit medytsyny ta biolohii. 2017;1(59):48-50. (in Ukrainian)
- Khomenko LO, Bidenko NV. Dytiacha terapevtychna stomatolohiia[Pediatric therapeutic dentistry]. T 1. Kyiv: Knyha-plius; 2018. 396s. (in Ukrainian)
- Kaskova LF, redaktor. Profilaktyka stomatolohichnykh zakhvoriuvan. Pidruch. dlia stud. vyshchykh med. navch. Zaki[Prevention of dental diseases]. Kharkiv: Fakt; 2011. 392s. (in Ukrainian)
- Melnyk VS, Horzov LF, Bilyshchuk LM. Profilaktyka stomatolohichnykh zakhvoriuvan[Prevention of dental diseases]. Vyd. 3-tie. Uzhhorod: Vyd-vo «FOP Danylo SI»; 2019. 136s. (in Ukrainian)
- Almonaitiene R, Balciuniene I, Tutkuviene J. Factors influencing permanent teeth eruption. Part one – general factors. Stomatologija. 2010;12(3):67-72.
- Bona G, Savastio S. Teething: from symptomatology to practical approach. Minerva Pediatr. 2018;70(1 Suppl 1):1-10. doi: 10.23736/S0026-4946.17.05159-3

2. As a result of the conducted researches, gender differences have been established – earlier eruption of permanent teeth in girls.

3. The data of the conducted research substantiate the necessity to revise the terms of dental caries prophylaxis for children in Odesa and the necessity to conduct in-depth examination of children with violations of the eruption terms.

Prospects for further research. A detailed study of the factors influencing the development of the dentition in the region: Since studies have shown discrepancies between the standards for permanent tooth eruption in Odesa children and generally accepted norms, it is important to find out the factors that may influence these differences. These may include genetic, environmental, and other factors that influence the development of the dentition in this particular region. A thorough study of these aspects can make a significant contribution to the study of the mechanisms of dental growth and development in children and help to adapt the standards of eruption to local features.

Conflict of interest: none (There are no actual or potential conflicts of interest related to this publication).

Financing: self-financing (The article was published without any financial support).

13. Yilmaz AE, Dogan G, Akelma AZ, Karabel M, Karabel D, Akca H, et al. Teething and affecting factors: experiences from Turkey. *Minerva Pediatr.* 2016;68(6):427-34.
14. Wong HM, Peng SM, Yang Y, King NM, McGrath CPJ. Tooth eruption and obesity in 12-year-old children. *J Dent Sci.* 2017;12(2):12632. doi: 10.1016/j.jds.2016.10.004
15. Jin Y, Wang C, Cheng S, Zhao Z, Li J. MicroRNA control of tooth formation and eruption. *Arch Oral Biol.* 2017;73:302-10. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.08.026
16. Kreiborg S, Jensen BL. Tooth formation and eruption – lessons learnt from cleidocranial dysplasia. *Eur J Oral Sci.* 2018;126(Suppl 1):72-80. doi: 10.1111/eos.12418
17. Massignan C, Cardoso M, Porporatti AL, Aydinov S, Canto GdeL, Mezzomo LAM, et al. Signs and Symptoms of Primary Tooth Eruption: A Meta-analysis. *Pediatrics*[Internet]. 2016[cited 2024 Feb 2];137(3): e20153501. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/137/3/e20153501/81436/Signs-and-Symptoms-of-Primary-Tooth-Eruption-A?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2015-3501
18. Warren JJ, Levy SM, Xu Y, Daly JM, Eckert GJ, Clements D, et al. Tooth Eruption and Early Childhood Caries: A Multisite Longitudinal Study. *Pediatr Dent.* 2021;43(4):287-9.
19. Mao SY, Duan XH. Analysis of amelogenesis imperfecta with abnormal tooth eruption caused by FAM83H mutation. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2023;58(9):933-7. doi: 10.3760/cma.j.cn112144-20230318-00094
20. Cieślińska K, Zaborowicz K, Buchwald Z, Biedziak B. Eruption Pattern of Permanent Canines and Premolars in Polish Children. *Int J Environ Res Public Health*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 2];19(14):8464. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/14/8464> doi: 10.3390/ijerph19148464
21. Sobkowska Ł, Sobkowska J, Dudek D, Grabarek BO, Czajka-Jakubowska A, Przystańska A. Symptoms of the Eruption of Permanent Teeth. *Int J Environ Res Public Health*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 2];19(6):3301. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/6/3301> doi: 10.3390/ijerph19063301
22. Fekonja A. Evaluation of the eruption of permanent teeth and their association with malocclusion. *Clin Exp Dent Res.* 2022;8(4):836-42. doi: 10.1002/cre2.544
23. Jolaoso IA, Kumar J, Moss ME. Does fluoride in drinking water delay tooth eruption? *J Public Health Dent.* 2014;74(3):241-7. doi: 10.1111/jphd.12053
24. Xavier TA, Madalena IR, da Silva RAB, da Silva LAB, Silva MJB, De Rossi A, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for delayed tooth eruption associated with persistent primary tooth. *Acta Odontol Scand.* 2021;79(8):600-5. doi:10.1080/00016357.2021.1918762
25. Bawazir OA, Abahussain NW, Alduwayan TA, Sulimany AM. Delayed eruption of permanent maxillary first molars among Saudi children: A cross-sectional study. *Saudi Dent J.* 2023;35(8):981-4. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.10.001

РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТЕРМІНІВ ПРОРІЗУВАННЯ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У РАНЬОМУ ЗМІШАНОМУ ПРИКУСІ В ДІТЕЙ МІСТА ОДЕСИ

В. В. Гороховський¹, О. В. Деніга², С. В. Скульська³, В. М. Почтар²

Одеський національний медичний університет¹

(м. Одеса, Україна)

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»²

(м. Одеса, Україна)

Комунальне некомерційне підприємство Білоцерківської міської ради «Дитяча стоматологічна поліклініка»³
(м. Біла Церква, Україна)

Резюме.

Прорізування постійних зубів у дітей – складний фізіологічний процес, важливий для розвитку зубощелепної системи. Терміни прорізування є ключовим показником біологічного віку та донозологічної діагностики здоров'я дітей. Необхідність актуалізації досліджень на цю тему обумовлена як змінами в суспільстві, так і важливістю сучасних даних для дитячої стоматології та охорони здоров'я.

Мета дослідження – визначити регіональні особливості термінів прорізування постійних зубів у ранньому змішаному прикусі у дітей міста Одеси.

Матеріал і методи. Проведено стоматологічне обстеження дітей віком від 4 до 8 років обох статей. Обстеження проводили за загальноприйнятою методикою з використанням стандартного стоматологічного інструментарію, що входить до набору для обстеження. Діти були розподілені на групи відповідно до віку та статі. Пацієнтів обстежували на основі значень віку та періоду прорізування зубів.

Результати. Результати обстеження прорізування постійних зубів верхньої та нижньої щелепи у дітей 4,5-8,5 років м. Одеси свідчать про більш раннє прорізування постійних зубів у дівчаток. Так, у дівчаток прорізування перших постійних молярів почалося у віці 4,5 років і закінчилося у віці 6 років. У хлопчиків вік початку прорізування перших молярів становив 5 років, а вік завершення – 6,5 років. Встановлено, що терміни початку і закінчення прорізування центральних постійних різців верхньої щелепи збігалися у хлопчиків і дівчаток (6 років), але середній період прорізування відрізнявся. Терміни початку і закінчення прорізування верхніх бічних різців у хлопчиків і дівчаток були ідентичними. Однак були отримані відмінності в середніх термінах прорізування постійних бічних різців верхньої щелепи. Аналіз результатів термінів прорізування центральних постійних різців нижньої щелепи у хлопчиків і дівчаток свідчить про однакові терміни початку прорізування та середні терміни прорізування цих зубів. Проте спостерігалися відмінності в термінах закінчення прорізування. Початок прорізування постійних центральних різців верхньої щелепи відзначався раніше (в 6 років), ніж терміни, наведені в сучасних стоматологічних посібниках України, і завершувався у 8 років. Вік початку і закінчення прорізування зубів був на рік раніше загальноприйнятих даних. Отримані в результаті дослідження дані про терміни прорізування перших постійних молярів та різців необхідні при плануванні

програм профілактики карієсу зубів у дітей в період раннього змінного прикусу. Встановлені в результаті дослідження дані свідчать про подальшу необхідність проведення епідеміологічних досліджень в інших регіонах України з метою встановлення сучасних національних норм прорізування постійних зубів у дітей.

Висновок. Виявлено невідповідність термінів прорізування постійних різців і молярів у дітей м. Одеси стандартним датам прорізування зубів, що свідчить про необхідність їх уточнення в кожному регіоні. Встановлено гендерні відмінності – більш раннє прорізування постійних зубів у дівчаток. Дані проведеного дослідження обґрунтовують необхідність перегляду термінів профілактики карієсу зубів у дітей м. Одеси та необхідність проведення поглибленого обстеження дітей з порушенням термінів прорізування зубів.

Ключові слова: терміни прорізування зубів; різці; моляри; діти.

Contact Information:

Vladyslav Horokhovskiyi – Dean of the Faculty of Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: gorohovskiyv@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-3946>

Oksana Dienha – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Major Dental Diseases, Pediatric Dentistry and Orthodontics, State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Odesa, Ukraine).

e-mail: oksanadenga@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8630-9943>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-6264-2019>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506724149>

Svitlana Skulska – Doctor of Medical Sciences, Director, KNP BMR «Dytyacha Stomatolohichna Poliklinika» (Municipal non-profit enterprise of the Bila Tserkva City Council «Children's Dental Clinic») (Bila Tserkva, Ukraine).

e-mail: skulska.stomat@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9451-2326>

Viktoriiia Pochtar – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Consultative and Outpatient Department, State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Odesa, Ukraine).

e-mail: v.pochtar@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7350-1012>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57369565800>

Контактна інформація:

Гороховський Владислав Васильович – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої стоматології, Одеський національний медичний університет (м. Одеса, Україна).

e-mail: gorohovskiyv@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-3946>

Деньга Оксана Василівна – доктор медичних наук, професор, завідувача відділом епідеміології та основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонції, Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса, Україна).

e-mail: oksanadenga@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8630-9943>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-6264-2019>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506724149>

Скульська Світлана Василівна – доктор медичних наук, директор Комунального некомерційного підприємства Білоцерківської міської ради «Дитяча стоматологічна поліклініка» (м. Біла Церква, Україна).

e-mail: skulska.stomat@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9451-2326>

Почтар Вікторія Миколаївна – доктор медичних наук, професор, завідувача консультативно-поліклінічним відділенням Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса, Україна).

e-mail: v.pochtar@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7350-1012>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57369565800>



Received for editorial office on 10/02/2024
Signed for printing on 10/04/2024

UDC: 618.39-021.3618.14-002

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.9

PREREQUISITES FOR EARLY PREGNANCY
LOSS IN WOMEN WITH CHRONIC
ENDOMETRITISV. Likhachov¹, O. Taranovska¹,
I. Zhabchenko², V. Oksiuta³, V. Palapa³,
E. Krutikova¹Poltava State Medical University¹ (Poltava, Ukraine),
SE «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology
named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of
Ukraine»² (Kyiv, Ukraine)³Communal Institution of Higher Education «Rivne
Medical Academy « of the Rivne Regional Council
Ministry of Health of Ukraine (Rivne, Ukraine)**Summary**

The incidence of chronic endometritis is particularly high in women with spontaneous abortions, especially habitual ones. There are insufficient data on the mechanisms of miscarriage in women whose pregnancy occurred along with this pathology.

Aim: to assess the level of synthesis of cytokines and endometrial proteins in women with CE in the preconceptional stage and in the early stages of pregnancy; to identify pathogenetic aspects of the impact of imbalance of these substances on the processes of pregnancy loss; to assess the possibility of correcting the identified changes in the preconceptional stage.

Materials and methods. The study was conducted in 2 phases. In the first phase, 426 women with CE were studied (168 patients (group I) were treated for CE in the preconception period, and the rest, 258 patients (group II), did not receive treatment). The control group consisted of 30 healthy women. The levels of cytokines TNF- α , INF- γ , and IL-10 in cervical mucus and glycodeilin in menstrual blood were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. In the second phase of the study, women who became pregnant were followed: 135 women from group I who received preconceptional treatment for CE; 168 women from group II who became pregnant along with untreated CE; and 20 healthy women from the control group who became pregnant and subsequently had no complications. At 5-6 weeks of gestation, serum glycodeilin concentration and cervical content levels of TNF- α , INF- γ and IL-10 were determined. The data were processed using mathematical statistical methods, Student's t-test, Pearson's correlation coefficient (r) and odds ratio were evaluated using the STATISTICA program of StatSoft Inc. (USA). The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committee of PSMU for all women enrolled in this study.

The article is extracted from the initiative scientific research project of the Obstetrics and Gynecology Department No 2 of the Poltava State Medical University «Optimization of approaches to pregnancy management in women at high risk of obstetric and perinatal pathology» (term: 2022-2027; state registration number 0122U201228).

Results and Discussion. At the preconceptional stage, patients with CE showed a significant decrease in glycodeilin levels by 2.9 times ($p < 0.05$), an increase in proinflammatory cytokines (INF- γ by 2.8 times ($p < 0.001$), TNF- α by half ($p < 0.001$)), and a decrease in IL-10 by 2 times ($p < 0.001$) compared to the levels in healthy non-pregnant women. A decrease in the level of glycodeilin in menstrual blood of women with CE is inversely correlated with an increase in the level of proinflammatory cytokines in cervical mucus (both INF- γ ; $r = -0.77$; $p < 0.05$, and TNF- α ; $r = -0.69$; $p < 0.05$). At 5-6 weeks of gestation, the level of serum glycodeilin was 14.5 % lower ($p < 0.05$) in patients with pregestational untreated CE and 58.6 % lower ($p < 0.001$) in women with early pregnancy loss. The level of this protein in menstrual blood of women with CE before pregnancy was positively correlated with its concentration in serum at 5-6 weeks of pregnancy ($r = 0.61$; $p < 0.01$). Such a relationship was also characteristic for INF- γ ($r = 0.68$; $p < 0.05$) and TNF- α ($r = 0.78$; $p < 0.05$). An inverse correlation was also found between a decrease in glycodeilin levels in the blood of pregnant women with a history of untreated CE at 5-6 weeks of pregnancy and an increase in TNF- α ($r = -0.63$; $p < 0.05$) and INF- γ ($r = -0.57$; $p < 0.05$) in the cervical mucus of these pregnant women at this stage of pregnancy. After treatment for CE, both in the preconceptional stage and in early pregnancy, an increase in glycodeilin ($p < 0.001$), a decrease in INF- γ ($p < 0.05$) and TNF- α ($p < 0.01$), and an increase in IL-10 concentration ($p > 0.05$) were observed. The incidence of spontaneous abortion before 22 weeks' gestation decreased 1.9-fold in women who received preconception treatment (OR 2.79; CI 95 % [1.45-5.38]; $p < 0.05$).

Conclusions. In women with CE, there is a decrease in glycodeilin synthesis and cytokine imbalance with an increase in proinflammatory cytokines: INF- γ (2.8-fold; $p > 0.001$) and TNF- α (twofold; $p < 0.001$). The preconceptional decrease in glycodeilin synthesis correlates with a decrease in synthesis of this protein by decidual cells after pregnancy, as well as with the prevalence of INF- γ and TNF- α in early pregnancy in women with a history of CE. This sets the stage for impaired immune tolerance between the uterus and the fetus and is one of the leading causes of spontaneous abortion in women who become pregnant with untreated CE. Preconceptional treatment of CE prevents the formation of cytokine imbalance and increases glycodeilin synthesis in the early stages of pregnancy, which protects the course of pregnancy and reduces the incidence of early preterm labor by 4.6 times.

Key words: Chronic Endometritis; Spontaneous Abortion; Glycodeilin; INF- γ ; TNF- α .

Introduction

In recent years, the incidence of spontaneous abortion has been steadily increasing, mainly due to the uterine factor [1, 2]. Thus, according to studies conducted in 2021-2023, on average, up to 43 % of reproductive problems are associated with pathological processes of the endometrium [3,4]. And the incidence of chronic endometritis (CE) is 2 times higher than the prevalence of other forms of uterine pathology [5,6]. In patients with recurrent pregnancy loss, the incidence of this pathology reaches 33 % to 87 % [7,8].

The cause of early pregnancy loss in CE may be the secondary histopathologic changes in the endometrium as a result of a prolonged inflammatory process [9]. They are most often manifested by local stromal edema, increased stromal cell density, glandular destruction, and the presence of plasma cell infiltration in the endometrial stroma [9, 10, 11], which leads to disrupted receptivity of the uterine mucosa and its cyclic transformation during the menstrual cycle [11]. The consequence of such changes is a decrease in the synthesis of specific endometrial proteins whose role is to prepare the endometrium for implantation [12].

One of these proteins is glycodelin (α 2-microglobulin fertility, AMGF). It is synthesized by the epithelium of the endometrial glands in the second phase of the menstrual cycle under the stimulating effect of progesterone [13]. Its levels increase during the «implantation window» and remain high until the onset of the next menstrual period and during the first days of the next cycle [10,12]. In the case of pregnancy, glycodelin synthesis continues and its level in the decidual tissue increases steadily during the first trimester [9,13]. An important function of glycodelin is to transport hydrophobic molecules necessary for embryonic development from the tissue environment [13]. In addition, this protein protects the embryo from the immune response of the mother's body [13]. In case of protein deficiency, the synthesis of the proinflammatory cytokines TNF- α and INF- γ by monocytes and macrophages is activated [14, 15].

It is now known that successful pregnancy requires the dominance of a Th-2 mediated immune response between maternal and fetal tissues, which provides relative immunosuppression through increased synthesis of anti-inflammatory cytokines, including IL-10 [15]. This cytokine prepares the endometrium for implantation and limits the activity of natural killer cells and macrophages [16]. The predominance of Th-1-mediated immunological reactions between maternal and fetal tissues initiates the production of proinflammatory cytokines such as INF- γ , tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukins IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18 by decidual macrophages [17,18]. To date, the proinflammatory cytokines TNF- α and INF- γ are known to have a direct cytotoxic effect on fetal cells [16], as well as to contribute to endothelial dysfunction [19], chorionic vascular thrombosis, fetal oocyte death, and oocyte rejection [15, 20].

The presence of a cytokine imbalance in the endometrium in CE negatively affects the course of pregnancy and causes a high incidence of abortion. However, the mechanisms of this effect are not well

understood, and new studies are needed in both the preconceptional and gestational periods.

Aim: to assess the level of synthesis of cytokines and endometrial proteins in women with CE in the preconceptional stage and in the early stages of pregnancy; to identify pathogenetic aspects of the impact of imbalance of these substances on the processes of pregnancy loss; to assess the possibility of correcting the identified changes in the preconceptional stage.

Materials and methods. The study was conducted in 2 phases. In the first, preconceptional stage, 426 women with CF who were planning a pregnancy were examined. The balance of proinflammatory cytokines (TNF- α , and INF- γ) and anti-inflammatory interleukin IL-10 was estimated by enzyme-linked immunosorbent assay in cervical mucus on days 5-10 of the menstrual cycle. The level of glycodelin protein (α 2-microglobulin of fertility) in menstrual blood was evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay.

Of the women studied, 168 patients (group I) were treated in the preconceptional period with azithromycin (1 g on the first day of menstruation, followed by 500 mg daily for a total of 5 days), femoston-2/10 (3 months continuously), and L-arginine (6 g orally for 2 months). After treatment, women in group I were reassessed to evaluate the efficacy of the therapy. The remaining 258 patients did not receive pre-gravid treatment for CE and formed Group II. The control group (CG) consisted of 30 healthy women without CE or other reproductive problems.

In the second phase of the study, women who became pregnant were followed. There were 323 such patients: 135 women from Group I (i.e., those who received a specific pre-pregnancy treatment for CE); 168 women from Group II (whose pregnancy occurred along with untreated CE); and 20 healthy women from the control group who became pregnant and subsequently had no complications. At the beginning of pregnancy (5-6 weeks), these women underwent repeated determination of the levels of the cytokines TNF- α , INF- γ and IL-10 in the cervical contents, as well as the serum concentration of glycodelin.

The obtained data were processed using mathematical statistical methods, calculating sample means (M), variance (σ), and errors of the mean (m); Student's t-test was evaluated, Pearson's paired correlation coefficient (r) was determined, and the probability of odds was calculated. The STATISTICA software from StatSoft Inc. (USA) was used in the study. All studies were conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committee of PSMU for all women enrolled in this study.

The article is extracted from the initiative scientific research project of the Obstetrics and Gynecology Department No 2 of the Poltava State Medical University «Optimization of approaches to pregnancy management in women at high risk of obstetric and perinatal pathology» (term: 2022-2027; state registration number 0122U201228).

Results and Discussion

At the preconceptional stage, a significant decrease in glycodelin levels was found in patients with CE compared to CG. In women with CE, it was $13.7 \pm 3.6 \mu\text{g/mL}$, which was 2.9 times lower than in controls ($39.8 \pm 8.3 \mu\text{g/mL}$; $p < 0.05$). In addition, these patients showed increased levels of proinflammatory cytokines. Thus, the concentration of INF- γ in women with CE reached $8.3 \pm 1.2 \text{ pg/mL}$, which was 2.8 times ($p < 0.001$) higher than the control values ($2.93 \pm 1.2 \text{ pg/mL}$). The level of TNF- α was also doubled in this comparison: $3.4 \pm 0.23 \text{ pg/mL}$ in women with CE vs. $1.61 \pm 0.13 \text{ pg/mL}$ ($p < 0.001$) in the control group.

However, the level of IL-10 was 2 times lower in women with CE: $4.2 \pm 0.6 \text{ pg/mL}$ vs. $8.83 \pm 0.14 \text{ pg/mL}$ in healthy non-pregnant women ($p < 0.001$). Correlation analysis revealed that a decrease in menstrual glycodelin levels was inversely correlated with an increase in cervical mucus proinflammatory cytokines (both INF- γ ; $r = -0.77$; $p < 0.05$, and TNF- α ; $r = -0.69$; $p < 0.05$). We hypothesize that in CE morphofunctional changes in the uterine mucosa, manifested by a decrease in the intensity of synthesis of proteins necessary for preparation for implantation by its glands, are associated with the formation of cytokine imbalance and potentiate the prevalence of proinflammatory cytokines. Obviously, pregnancy under such conditions is at high risk of pregnancy complications, primarily miscarriage.

Finally, out of 168 women who became pregnant with untreated CE, 41 women (24.4 %) had a spontaneous abortion before 22 weeks. This occurred most frequently in the early stages of pregnancy (up to 8 weeks): 56 % of all miscarriages occurred at this time (in 23 women).

In order to identify the mechanisms of influence of the detected preconceptional changes on the increase in miscarriage incidence, we continued to follow the women after pregnancy (stage 2 of the study). It was found that at 5-6 weeks of gestation in patients with pregestational untreated CE, the level of serum glycodelin accounted for $131.6 \pm 6.6 \text{ ng/mL}$, which was by 14.5 % lower than the corresponding level in CG ($154.1 \pm 7.12 \text{ ng/mL}$; $p < 0.05$). Serum glycodelin levels were also calculated in untreated women who lost pregnancy at an early stage (up to 8 weeks). At 5-6 weeks of gestation, glycodelin levels were 58.6 % lower than in controls, which is dramatically low for this gestational age ($90.3 \pm 6.91 \text{ ng/ml}$; $p < 0.001$). At the same time, a significant positive correlation was found between the level of this protein in the menstrual blood of women with CE before pregnancy and its concentration in the women's serum at 5-6 weeks of pregnancy ($r = 0.61$; $p < 0.01$). This led us to conclude that untreated CE during pregnancy causes a decrease in glycodelin synthesis by decidual cells, leading to a high incidence of spontaneous abortion in such patients.

Changes in the secretory function of the decidua were accompanied by shifts in the cytokine profile of untreated pregnant women with a history of CE. Thus, the level of INF- γ in cervical mucus at the beginning of pregnancy exceeded the control level by 2.12 times ($62.79 \pm 9.0 \text{ pg/ml}$ vs. $29.12 \pm 4.1 \text{ pg/ml}$ in healthy pregnant women at the same gestational age ($p < 0.001$). The level of TNF- α was 4.3

times higher compared to the levels in CG ($88.12 \pm 8.49 \text{ pg/mL}$ vs. $20.41 \pm 3.0 \text{ pg/mL}$; $p < 0.001$). The levels of TNF- α at 5-6 weeks of gestation in women with a history of CE were positively correlated with the levels of this indicator at the stage of pregnancy preparation ($r = 0.78$; $p < 0.05$). This correlation was also characteristic of INF- γ levels ($r = 0.68$; $p < 0.05$). In addition, an inverse correlation was found between a decrease in glycodelin levels in the blood of pregnant women with a history of untreated CE at 5-6 weeks of pregnancy and an increase in TNF- α ($r = -0.63$; $p < 0.05$) and INF- γ ($r = -0.57$; $p < 0.05$) in the cervical mucus of these pregnant women at the same term of pregnancy.

An increase in proinflammatory cytokines in the early stages of pregnancy that occurred in CE was accompanied by an increase in the anti-inflammatory cytokine IL-10. However, this was only characteristic of patients whose pregnancies progressed. In them, the level of this cytokine was $102.1 \pm 2.2 \text{ pg/ml}$, which was 4 times higher than in healthy women at the same stage of pregnancy ($25.6 \pm 2.9 \text{ pg/ml}$; $p < 0.0001$). In 23 patients who lost pregnancy in the first trimester, the level of this indicator at the beginning of pregnancy was 2 times lower ($13.0 \pm 3.4 \text{ pg/ml}$) ($p < 0.001$ compared with the control level), although the concentration of TNF- α ($89.6 \pm 2.5 \text{ pg/ml}$) and INF- γ ($64.1 \pm 4.8 \text{ pg/ml}$) in these women did not differ significantly from that in the patients of group II as a whole. In our opinion, it was the imbalance with the predominance of proinflammatory cytokines that caused the high incidence of pregnancy loss in women who became pregnant with preconceptionally untreated CE. The property of these cytokines is the initiation of Th1-dependent immunological responses that provoke the death of the fetal oocyte and its expulsion from the uterine cavity [14,15,16,18].

Apparently, in such conditions there is a need for adequate pre-gravid preparation, which should compensate for the negative effects of this pathology on the endometrial readiness for implantation and on the further functional capacity of the decidual cast. Taking into account the identified changes, we developed a complex containing broad-spectrum antibacterial agents, hormonal agents to restore endometrial receptivity and synthetic function, and L-arginine to improve endometrial blood flow. After preconception treatment with CE in women of group I, we observed an increase in glycodelin in menstrual blood to $34.6 \pm 6.9 \mu\text{g/ml}$. This is 2.5 times higher than the baseline values before treatment ($13.7 \pm 3.6 \mu\text{g/ml}$; $p < 0.001$). The levels of proinflammatory cytokines in cervical mucus decreased: INF- γ in women after treatment accounted for $3.2 \pm 1.6 \text{ pg/ml}$, which was 2.6 times lower compared to the baseline before treatment ($8.4 \pm 1.4 \text{ pg/ml}$; $p < 0.05$). The level of TNF- α was also reduced by half (from $3.6 \pm 0.5 \text{ pg/mL}$ before treatment to $1.8 \pm 0.3 \text{ pg/mL}$ after treatment; $p < 0.01$). On the contrary, the concentration of IL-10 increased by 72 % during treatment (from $4.4 \pm 0.8 \text{ pg/mL}$ to $7.6 \pm 1.2 \text{ pg/mL}$; $p < 0.05$), which is not significantly different from the level of controls ($8.83 \pm 1.42 \text{ pg/mL}$; $p > 0.05$).

After the onset of pregnancy, the serum level of glycodelin ($152.5 \pm 7.3 \text{ ng/ml}$) at 5-6 weeks of gestation was 15.9 % higher than in the group of untreated patients ($p < 0.05$). The level of INF- γ in cervical mucus of these

patients (33.4 ± 4.8 pg/ml) was 1.8 times lower than in untreated women ($p < 0.0001$), and the level of TNF- α (24.3 ± 6.3 pg/ml) was 3.6 times lower ($p < 0.01$). Instead, the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 (28.3 ± 2.7 pg/ml) did not increase as in pregnant women with a history of untreated CE, but remained within the limits inherent to healthy women (25.6 ± 2.9 pg/ml, $p > 0.2$). At the same time, it was 3.61 times lower than the level in the group of untreated women before pregnancy ($p > 0.0001$).

Consequently, the incidence of spontaneous abortion before 22 weeks of pregnancy decreased by 1.9 times in women who received preconceptional treatment (OR 2.79; CI 95 % [1.45-5.38]; $p < 0.05$), and the incidence of early pregnancy loss (up to 8 weeks) decreased by 4.6 times (13.7 % of this pathology in the cohort of women untreated before pregnancy vs. 2.96 % among those who received preconceptional treatment (OR 5.21; CI 95 % [1.75-15.42] $p < 0.05$).

Conclusions

1. In non-pregnant women with untreated CE, glycodeilin synthesis decreased by 2.4-fold, which was

accompanied by a cytokine imbalance with increased production of proinflammatory cytokines: INF- γ (2.8-fold; $p > 0.001$) and TNF- α (twofold; $p < 0.001$).

2. The preconceptional decrease in the synthesis of a specific protein glycodeilin by the endometrial glands is correlated with a decrease in the synthesis of this protein by the decidual cells after pregnancy, as well as with an increase in their production of INF- γ and TNF- α , which occurs in the early stages of pregnancy in women with a history of CE. This creates the conditions for a violation of immunological tolerance between the uterus and the fetus and is one of the leading causes of spontaneous abortion in women who become pregnant with untreated CE.

3. Our proposed treatment of CE at the stage of preconceptional preparation prevents the formation of cytokine imbalance and increases the synthesis of glycodeilin in the early stages of pregnancy, which protects the course of pregnancy and reduces the incidence of early pregnancy loss by 4.6 times.

References:

1. Cao C, Bai S, Zhang J, Sun X, Meng A, Chen H. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. *Med Rev.* 2022;2(6):570-89. doi: 10.1515/mr-2022-0030
2. 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;115(3):546-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010
3. La X, Wang W, Zhang M, Liang L. Definition and multiple factors of recurrent spontaneous abortion. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1300:231-57. doi: 10.1007/978-981-33-4187-6_11
4. Huang CC, Hsueh YW, Chang CW, Hsu HC, Yang TC, Lin WC, et al. Establishment of the fetal-maternal interface: developmental events in human implantation and placentation. *Front Cell Dev Biol*[Internet]. 2023[cited 2024 Mar 17];11:1200330. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2023.1200330/full> doi: 10.3389/fcell.2023.1200330
5. Deng T, Liao X, Zhu S. Recent advances in treatment of recurrent spontaneous abortion. *Obstet Gynecol Surv.* 2022;77(6):355-66. doi: 10.1097/OGX.0000000000001033
6. Kuroda K, Horikawa T, Moriyama A, Nakao K, Juen H, Takamizawa S, et al. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes. *Immun Inflamm Dis.* 2020;8(4):650-8. doi: 10.1002/iid3.354
7. Gu J, Sun Q, Qi Y, Hu F, Cao Y. The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):345. doi: 10.1186/s12905-023-02499-6
8. Xu Y, Mei J, Diao L, Li Y, Ding L. Chronic endometritis and reproductive failure: role of syndecan-1. *Am J Reprod Immunol*[Internet]. 2020[cited 2024 Mar 17];84(3): e13255. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13255> doi: 10.1111/aji.13255
9. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcomes. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):94. doi: 10.1186/s12905-021-01239-y
10. Pérez-Cejuela BA, Vitale SG, Pérez-Medina T, Rios-Vallejo M, Della Corte L, Vicente AR, et al. Hysteroscopic versus histopathological agreement in the diagnosis of chronic endometritis: results from a retrospective observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(6):1817-22. doi: 10.1007/s00404-023-07163-w
11. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779
12. Löb S, Vattai A, Kuhn C, Schmoedel E, Mahner S, Achim W, et al. Pregnancy Zone Protein (PZP) is significantly upregulated in the deciduas of recurrent and spontaneous miscarriage and negatively correlated to Glycodeilin A (GdA). *J Reprod Immunol* [Internet]. 2021[cited 2024 Mar 17];143:103267. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037820301881?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.jri.2020.103267
13. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. The role of secreting function of deciduas in the development of complications of gestation process in pregnant women with a past history of chronic endometritis. *Wiad Lek.* 2020;73(11):2416-20.
14. Lee CL, Chiu PC, Lam KK, Siu SO, Chu IK, Koistinen R, et al. Differential actions of glycodeilin-A on Th-1 and Th-2 cell: a paraclinal mechanism that could produce the Th-2 dominant environment during pregnancy. *Hum Reprod.* 2011;26(3):517-26. doi: 10.1093/humrep/deq381
15. Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci.* 2021;28(12):3303-15. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y
16. Komsa-Penkova R, Danailova A, Krumova S, Georgieva G, Giosheva I, Gartcheva L, et al. Altered thermal behavior of blood plasma proteome related to inflammatory cytokines in early pregnancy loss. *Int J Mol Sci*[Internet]. 2022[cited 2024 Apr 16];23(15):8764. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/15/8764> doi: 10.3390/ijms23158764

17. Likhachov V, Taranovska O. Changes in cytokine balance in pregnant women with chronic endometritis in the past medical history and their role in the development of preeclampsia. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2023;13(4):111-6. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.16
18. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells. *Front Immunol*[Internet]. 2020[cited 2024 Apr 16];11:32025. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.02025/full> doi: 10.3389/fimmu.2020.02025
19. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factors α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2016;69(3pt2):475-9.
20. Begum A, Mishra A, Das CR, Das S, Dutta R, Kashyap N, et al. Impact of TNF- α profile in recurrent pregnancy loss pathogenesis: a patient based study from Assam. *J Reprod Immunol*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 1];148:103430. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037821001601?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.jri.2021.103430

ПЕРЕДУМОВИ САМОВІЛЬНОГО ВИКИДНЯ В РАННІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ, ЩО НАСТАЛАЛА НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

В.Ліхачов¹, О.Тарановська¹, І.Жабченко², В.Оксюта³, В.Палана³, Е.Крутікова¹

Полтавський державний медичний університет¹

(м. Полтава, Україна),

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»²

(м. Київ, Україна),

Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради МОЗ України³

(м. Рівне, Україна)

Резюме.

Частота хронічного ендометриту є особливо високою у жінок з самовільним викиднем, особливо звичним. Не достатньо даних про механізми викидня у жінок, вагітність яких настала на фоні цієї патології.

Мета і завдання дослідження: оцінити рівень синтезу цитокінів та ендометріальних білків у жінок з ХЕ на прекоцепційному етапі та на початкових термінах гестації; виявити патогенетичні аспекти впливу дисбалансу цих речовин на процеси переривання вагітності; оцінити можливості корекції виявлених змін на етапі прекоцепційної підготовки.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було проведене в 2 етапи. На першому етапі було обстежено 426 жінок з ХЕ (з них 168 пацієток (I група) на прекоцепційному етапі лікували ХЕ, решта, 258 пацієток (II група), не отримували лікування). В контрольну групу були включені 30 здорових жінок. Визначали кількість цитокінів TNF- α , INF- γ , та IL-10 в цервікальному слизі та глікоделіну у менструальній крові методом імуноферментного аналізу На 2 етапі дослідження продовжувалося спостереження за тими з обстежених жінок, у яких настала вагітність: 135 жінок з групи I, хто отримав прекоцепційне лікування ХЕ; 168 жінок з групи II, вагітність у яких настала на фоні нелікованого ХЕ, а також 20 здорових жінок з групи контролю, у яких вагітність настала і в подальшому протікала без ускладнень. В 5-6 тижнів вагітності визначали сироваткову концентрацію глікоделіну та рівень TNF- α , INF- γ та IL-10 в шийковому вмісті і. Дані обробляли з використанням методів математичної статистики, оцінювали критерій Ст'юдента, коефіцієнт парної кореляції (r) Пірсона, вірогідність шансів за допомогою програми «STATISTICA» «StatSoft Inc.» (США). В дослідженні дотримувалися положень Гельсінської Декларації. Протокол дослідження узгоджений Локальним етичним комітетом ПДМУ. для усіх жінок, хто брав участь у даному дослідженні.

Робота є частиною 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», (термін виконання 2022-2027 рр.; № державної реєстрації 0122U201228).

Результати та їх обговорення. На прекоцепційному етапі у пацієток з ХЕ було виявлене достовірне зменшення рівня глікоделіну в 2,9 рази ($p < 0,05$), зростання рівнів прозапальних цитокінів (INF- γ у 2,8 рази ($p < 0,001$), TNF- α вдвічі ($p < 0,001$)), зменшення кількості IL-10 в 2 рази ($p < 0,001$) порівняно з рівнями у здорових невагітних жінок. Зменшення рівня глікоделіну в менструальній крові жінок з ХЕ обернено корелює зі зростанням вмісту прозапальних цитокінів в цервікальному слизі (як INF- γ ; $r = -0,77$; $p < 0,05$, так і TNF- α ; $r = -0,69$; $p < 0,05$). В 5-6 тижневого терміні вагітності у пацієток, що мали нелікований догестаційно ХЕ, рівень сироваткового глікоделіну був на 14,5 % є меншим ($p < 0,05$), а тих з них, які втратили вагітність на ранніх термінах – 58,6 % меншим ($p < 0,001$). Рівень цього білка в менструальній крові у жінок з ХЕ до вагітності позитивно корелював з його концентрацією у цих жінок в сироватці крові в 5-6 тижнів вагітності ($r = 0,61$; $p < 0,01$). Такий зв'язок був характерний і для рівнів INF- γ ($r = 0,68$; $p < 0,05$), і для TNF- α ($r = 0,78$; $p < 0,05$). Була також виявлена обернена кореляція між падінням рівня глікоделіну у крові вагітних з нелікованим ХЕ в анамнезі в 5-6 тижнів вагітності та зростанням TNF- α ($r = -0,63$; $p < 0,05$) і INF- γ ($r = -0,57$; $p < 0,05$) у цервікальному слизі цих вагітних в даному терміні. Після проведеного лікування ХЕ, як на прекоцепційному етапі, так і на ранніх термінах вагітності відмічалось зростання глікоделіну ($p < 0,001$), зменшення вмісту INF ($p < 0,05$) та TNF- α ($p < 0,01$) та збільшення концентрації IL-10 ($p > 0,05$). Частота самовільного викидня до 22 тижнів вагітності у жінок, що отримували прекоцепційне лікування зменшилася в 1,9 рази (ВШ 2,79; ДІ 95 % [1,45-5,38]; $p < 0,05$).

Висновки. У жінок ХЕ має місце зменшення синтезу глікоделіну і цитокіновий дисбаланс зі зростанням прозапальних цитокінів: INF- γ (в 2,8 разів; $p > 0,001$) і TNF- α (вдвічі; $p < 0,001$). Прекоцепційне зменшення синтезу глікоделіну корелятивно пов'язане зі зменшенням синтезу цього білка клітинами децидуальної оболонки після настання вагітності, а також із переважанням INF- γ і TNF- α на ранніх термінах вагітності у жінок з ХЕ в анамнезі. Це створює умови для порушення імунологічної толерантності між маткою та плодом і є однією з провідних причин виникнення самовільного викидня у жінок, що завагітніли на фоні нелікованого ХЕ. Проведення прекоцепційного лікування ХЕ запобігає формуванню цитокінового дисбалансу і підвищує синтез глікоделіну на ранніх термінах гестації, що протектує перебіг вагітності і зменшує частоту її переривання в ранніх термінах в 4,6 разів.

Ключові слова: хронічний ендометрит; самовільний викидень; глікоделін, INF- γ ; TNF- α .

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>

Iryna Zhabchenko – doctor of medicine, professor, head of the scientific department of the State University «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5622-5813>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57208341683>

Valeriy Oksyuta – Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Medical and Preventive Disciplines and Laboratory Diagnostics of the Communal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy» of the Rivne Regional Council (Rivne, Ukraine)

e-mail: voxuta@rma.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7831-6860>

Vasyl Palapa – Doctor of Medicine, Head of the Department of Medical and Preventive Disciplines and Laboratory Diagnostics of the Communal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy» of the Rivne Regional Council (Rivne, Ukraine)

e-mail: palapa.v.v@rma.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3076-9817>

Elia Krutikova – Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: e.krutikova@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9403-3000>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=6505957783>

Researcher ID: <http://surl.li/syhfd KIB-9721-2024>

Контактна інформація:

Ліхачов Володимир Костянтинович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: v.likhachov@pdmu.edu.ua

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 – к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства та гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (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>

Жабченко Ірина Анатоліївна – д.мед.н., професор, завідувачка науковим відділенням ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5622-5813>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57208341683>

Оксюта Валерій Миколайович – к.мед.н., доцент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики Комунального закладу вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради (м. Рівне, Україна)

e-mail: voxuta@rma.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7831-6860>

Палапа Василь Васильович – к.мед.н., завідувач кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики Комунального закладу вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради (м. Рівне, Україна)

e-mail: palapa.v.v@rma.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3076-9817>

Крутікова Елла Іванівна – к.мед.н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: e.krutikova@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9403-3000>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=6505957783>

Researcher ID: <http://surl.li/syhfd KIB-9721-2024>



Received for editorial office on 10/02/2024
Signed for printing on 10/04/2024

UDC: 18.3-06:616.34-008.14/15]-07-08
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.10

QUALITY OF LIFE IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC SLOW TRANSIT CONSTIPATION

*I. Leschyshyn, L. Markulan,
P. Byk, Y. Susak, N. Martyniuk,
O. Okhotska*

National Medical University named after O. O. Bogomolets
(Kyiv, Ukraine)

Summary

A significant number of pregnant women suffer from constipation, which tends to worsen as pregnancy progresses. Chronic constipation worsens the course of pregnancy and may require emergency surgery with possible negative consequences for the fetus and the woman. The negative impact of constipation during pregnancy can be reduced by eliminating the manifestation of symptoms before it. The recommended surgical procedure is total colectomy.

The aim of this study was to evaluate the quality of life (QoL) of pregnant women with chronic slow transit constipation (CSTC) after conservative versus surgical treatment.

Method: Between 2017 and 2022, a comprehensive study was conducted on 46 women with CSTC that was resistant to conservative treatment. Among them, 22 patients underwent surgery (group M), while 24 patients received conservative treatment (group C). Quality of life was assessed using the SF-36 scale before treatment, 90 days after treatment initiation, and during each trimester of pregnancy.

Results: After treatment, physical QoL was comparable between groups (47.92 ± 3.7 vs. 45.99 ± 4.71), whereas mental QoL was significantly higher in the surgical group (50.59 ± 2.79 vs. 46.94 ± 4.85 , $p = 0.009$). In the second trimester, the surgical group had significantly higher physical QoL than the non-surgical group (43.9 ± 2.4 vs. 40.5 ± 2.6 , $p = 0.029$). In the third trimester, both physical (39.3 ± 3.6 vs. 29.7 ± 5.1 , $p = 0.003$) and mental (51.7 ± 2.5 vs. 40.5 ± 6.3 , $p = 0.003$) QoL scores were significantly higher in the surgical group.

Conclusions: Compared with conservative therapy, colectomy improves the quality of life of pregnant women with CSTC, suggesting that it is a safe and effective treatment option before pregnancy.

Key words: Chronic Slow Transit Constipation; Pregnancy; Quality of Life; Colectomy; Conservative Therapy.

Introduction

Between 11 and 40 % of women suffer from constipation during pregnancy [1, 2, 3], which tends to worsen as the pregnancy progresses [2]. Constipation may occur for the first time or already be present as a chronic slow transit type prior to pregnancy. The diagnosis of the latter is made based on the Rome IV criteria and requires two or more of the following symptoms [4]:

- Straining on more than 25 % of defecations.
- Lumpy or hard stools (BSFS type 1 or 2) on more than 25 % of defecations.
- Sensation of incomplete evacuation on more than one-fourth (25 %) of defecations.
- Sensation of anorectal obstruction or blockage on more than one-fourth (25 %) of defecations.
- Manual maneuvers to facilitate evacuation on more than one-fourth (25 %) of defecations.
- Fewer than three spontaneous bowel movements per week.

Chronic constipation worsens the course of pregnancy and may require emergency surgery [5, 6], with the possibility of negative consequences for the fetus and the woman [7, 8]. The negative impact of constipation during pregnancy can be reduced by eliminating the manifestation of symptoms before it. The recommended surgical intervention is total colectomy [9, 10]. In addition, colectomy has been shown to have no effect on a woman's fertility [11, 12].

Currently, it is unclear whether colectomy is necessary for women considering pregnancy who have slow transit constipation that does not respond to conservative treatment.

Aim: To assess the quality of life scores in pregnant women with chronic slow transit constipation after conservative versus surgical treatment.

Materials and methods

Between 2017 and 2022, a comprehensive study was conducted on 46 women who were planning to become pregnant and had slow transit constipation (CSTC) that was resistant to previous conservative treatment. The diagnosis of CSTC was made according to the Rome IV criteria [3]. 22 patients (47.8 %) underwent surgical treatment and were referred to as the main group (group M). 24 (52.2 %) patients refused surgery and received conservative treatment, which was the comparison group (group C). In group M, patients underwent open (19-86.4 %) or laparoscopic (3-13.6 %) colectomy before pregnancy, including colectomy with ileorectal anastomosis in 17 (77.3 %) women, colectomy with low rectal resection and ileorectoanastomosis in 2 (9.1 %), and laparoscopic colectomy with ileorectoanastomosis in 3 (13.6 %) patients.

Quality of life (QoL) was assessed using the SF-36 scale before treatment, 90 days after treatment initiation, and during each trimester of pregnancy.

The efficacy of constipation treatment was evaluated based on the bowel movement interval, the type of stool according to the Bristol scale, and the passage of radiographic contrast markers before and after pregnancy.

Reducing the interval between bowel movements to once in 1-2 days and changing the type of stool to 3/4 types were signs of effective conservative treatment [13].

In both groups, patients did not differ statistically in mean age: -33.9 ± 6.7 years vs. 32.0 ± 6.0 years ($p = 0.127$), body mass index -22.1 ± 2.4 kg/m² vs. 21.9 ± 2.6 kg/m² ($p = 0.214$), respectively, in groups M and C. Taking into account the state of their somatic and reproductive systems, they had no contraindications for pregnancy.

Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics, V 22. Descriptive statistics were performed. Data were assessed for normality using the Shapiro-Wilk test. Means are presented as $M \pm SD$. Categorical data were expressed as numbers (%). Comparison of means for quantitative variables was performed using the Mann-Whitney U test. Relative values were compared using the Pearson chi-squared test. The null hypothesis of equality of variables was rejected at $p < 0.05$.

Results

In group M, two women had children before treatment. One woman had two children, one of whom was born

before the onset of constipation symptoms. In group C, all children were born after the onset of constipation (Table 1). All children were conceived and born naturally. One woman in group M had a miscarriage.

2 (9.0 %) women in group M and 3 (12.5 %) women in group C showed worsening of constipation symptoms during pregnancy before treatment ($p = 0.711$).

A number of women refused pregnancy for reasons such as constipation and fear of worsening symptoms: 6 (27.3 %) patients in group M and 5 (20.8 %) in group C ($p = 0.734$). Groups M and C were not statistically different with respect to the interval to defecation, the passage of radiographic markers, and previous treatment, all $p > 0.05$ (Table 1).

During the study period, 8 (36.4 %) women in group M became pregnant, whereas 14 (64.6 %) did not become pregnant, with 4 (18.18 %) of them refusing pregnancy plans for personal reasons (Fig. 1).

Table 1.

Comparative characteristics of group M and group C before treatment

Indicator	Group M n=22		Group C n=24		p
	Abs.	%	Abs.	%	
Successful pregnancies	2	9,0	3	12,5	0,711
History of miscarriage	1	4,5	0	0,0	0,965
Refusal of pregnancy	6	27,3	5	20,8	0,734
Increased severity of constipation symptoms during pregnancy	2	9,0	3	12,5	0,711
Interval between defecation before treatment, day, $M \pm SD$	6,8±1,8		7,4±2,4		0,403
Passage of x-ray contrast markers before treatment, day, $M \pm SD$	10,9±3,8		10,2±3,4		0,842
High-fiber diet	21	95,45	22	91,6	0.613
Pressure on the abdominal cavity to facilitate defecation	20	90,9	23	95,8	0.51
Use of pharmacological agents	21	95,45	24	100	0.301
Use of cleansing enemas	8	36,36	10	41,66	0.72

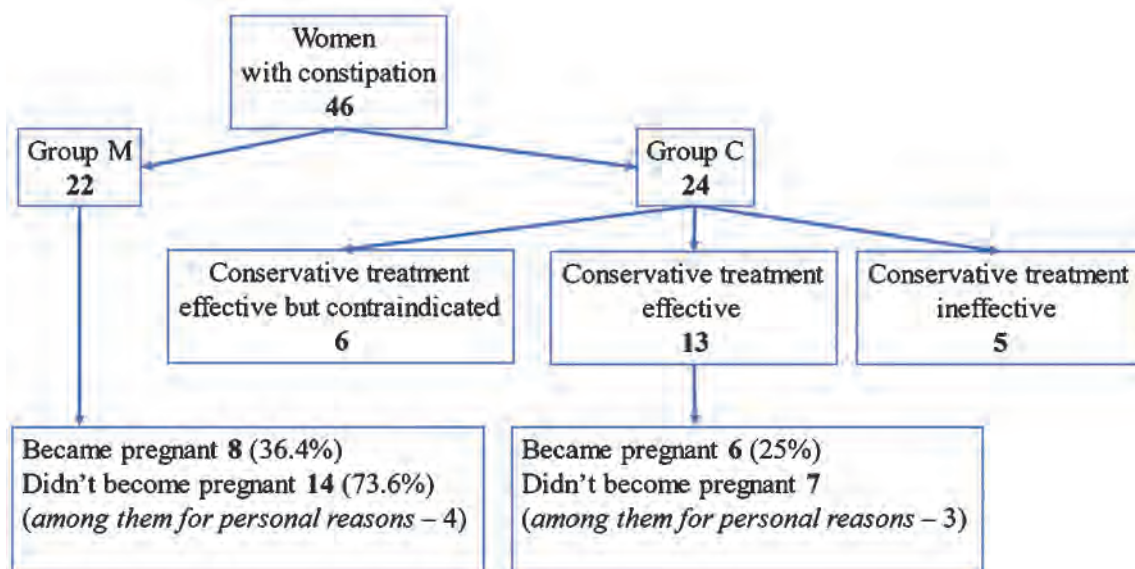


Fig. 1. Frequency of pregnancy in group M (after surgery) and group C (depending on the results of conservative therapy).

In group C, conservative therapy was found to be effective in 19 women. However, the selected schemes had direct pregnancy-related contraindications in six women. They decided to postpone pregnancy and continue conservative treatment for constipation. Of the 13 women who underwent effective conservative treatment without pregnancy-related contraindications, six became pregnant. 7 (29.16 %) women did not become pregnant, with 3 (12.5 %) of them refusing to plan a pregnancy for personal reasons (Figure 1).

Five women failed to obtain effective treatment. These women had a high risk of maintaining or increasing the

manifestations of constipation during pregnancy, resulting in a significant worsening in quality of life.

Group M and group C did not statistically differ in average values of physical (35.15 ± 6.31 vs. 34.41 ± 6.14), $p = 0.700$, and psychological (35.28 ± 9.79 vs. 35.59 ± 8.74), $p = 0.954$ components of QoL before treatment, respectively (Fig. 2, 3; Table 2).

The difference in the psychological component of health was observed due to the impossibility of choosing effective schemes for five women after treatment initiation (Fig. 1; Table 2).

Table 2

Comparison of group M and group C after treatment

Indicator			Group O N=22	Group C N=24	P
Successful pregnancies, n (%)			8 (36,36)	6 (25,0)	0,900
Preeclampsia, n (%)			1 (12,5)	1 (16,6)	0,825
SF-36					
		Norm			
I trimester	PCS	48-61	48,21±3,46	49,33±2,97	0,491
	MCS	51-58	50,13±3,14	51,69±2,06	0,345
II trimester	PCS	39-55	43,85±2,35	40,53±2,60	0,029
	MCS	49-62	49,30±5,51	48,79±1,76	0,142
III trimester	PCS	37,5-47,5	39,25±3,6	29,69±5,06	0,003
	MCS	49,5-66	51,66±2,54	40,53±6,26	0,003
Before pregnancy (before therapy)	PCS	-	35,15±6,31	34,41±6,14	0,700
	MCS	-	35,28±9,79	35,59±8,74	0,954
Before pregnancy (after therapy)	PCS	-	47,92±3,7	45,99±4,71	0,440
	MCS	-	50,59±2,79	46,94±4,85	0,009
Interval between defecation 90 days after treatment, day (M±SD)			Everyday	2.31±1.73	
Interval between defecation in pregnant women, day (M±SD)					
I trimester			Everyday	2.16±1.25	
II trimester			Everyday	2.56±1.98	
III trimester			Everyday	4.44±2.87	
The average interval between defecation after pregnancy			Everyday	2.56±1.98	

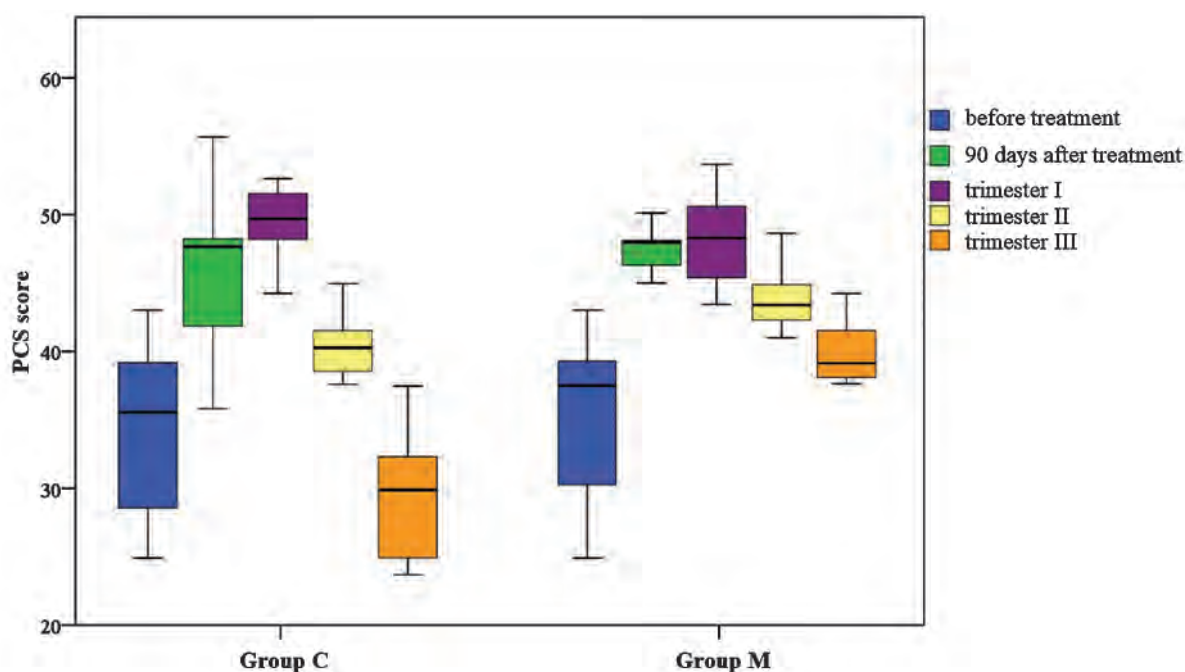


Fig. 2. Median and interquartile range of the PCS for different survey terms in the study groups

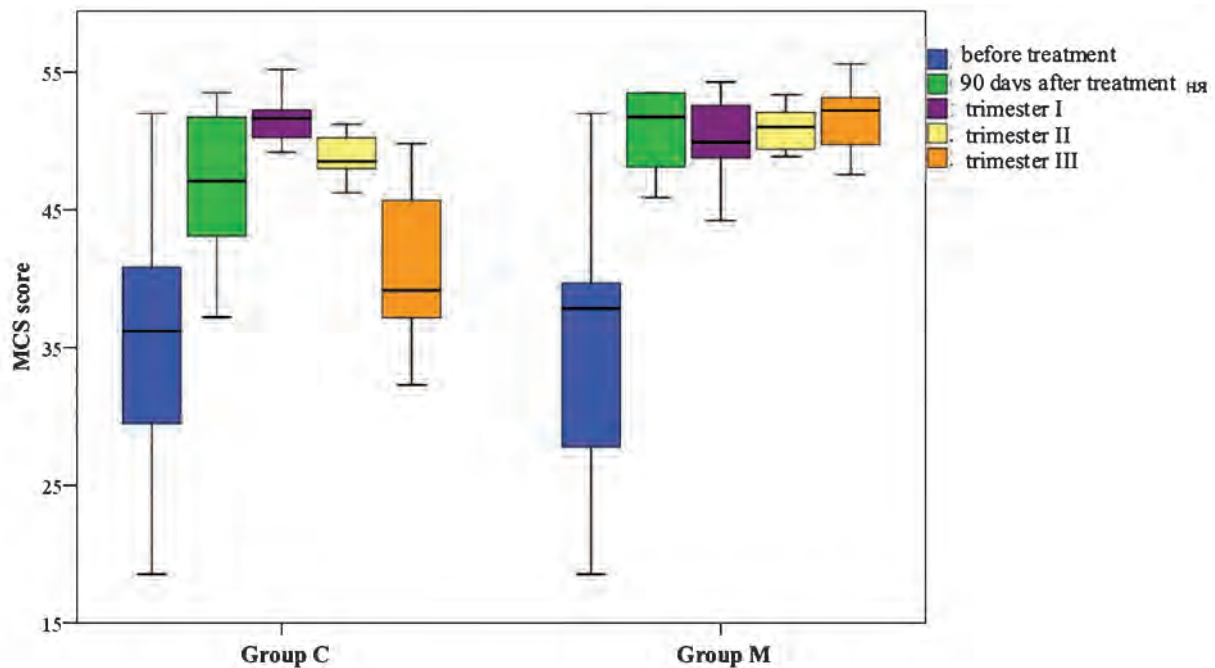


Fig. 3. Median and interquartile range of the MCS for different periods of survey in the study groups.

In group M, 8 (36.3 %) women had successful pregnancies after surgery. Of note, one woman had two successful pregnancies. All eight women had an uncomplicated pregnancy. Three children were born by cesarean section. The other children were born spontaneously.

In group C, 6 (25 %) women had no abnormalities during pregnancy. One child was born by cesarean section.

Gestosis was observed in one woman from each group, indicating that the groups were comparable on this indicator ($p = 0.825$).

After treatment, physical QoL was 47.92 ± 3.7 in group M and 45.99 ± 4.71 in group C. These values were found to be comparable ($p = 0.44$). However, women showed significantly higher mental health indicators (50.59 ± 2.79 after surgery vs. 46.94 ± 4.85 after conservative treatment ($p = 0.009$)).

There was no difference in physical ($p = 0.491$) and psychological ($p = 0.345$) QoL in both groups in the first trimester.

In the second trimester, there was a significant difference in physical QoL ($p = 0.029$).

In the third trimester, there was a significant difference between groups M and C for both health components ($p = 0.003$). At the same time, group C showed a decrease in QoL compared to the standard (Table 2).

The worsening of constipation (an increase in the interval between bowel movements from 2.16 ± 1.25 days to 2.56 ± 1.98 days) was observed in group C from the second trimester. Four women had defecation difficulties and required cleansing enemas for up to 4.44 ± 2.87 days in the third trimester.

Discussion

The conservative management of pregnant women with CSTC is a challenging therapeutic endeavor, as the range of approved medications is severely limited due to the presence of contraindications. The first recommendation

is a high-fiber diet [14, 15, 16, 17]. The high-fiber diet resulted in a 50 % reduction in the severity of constipation compared to the untreated group [18]. [18]. However, a meta-analysis based on randomized controlled trials showed insufficient evidence [19].

In our study, 21 (95.5 %) patients in group M and 22 (91.6 %) patients in group C followed a high-fiber diet. This diet had a beneficial effect, but the significance of its administration was only observed in combination with pharmaceutical drugs.

Some authors recommend applying pressure to the abdominal cavity to improve the act of defecation [20]. 20 (90.9 %) women in group M and 23 (95.8 %) in group C performed this manipulation instinctively, but its effectiveness in pregnancy is questionable.

According to some studies, constipation symptoms can be relieved when the dysbiosis is eliminated. Xylooligosaccharides and probiotics are beneficial in pregnant women [21] with severe constipation because inulin and fructooligosaccharides stimulate the growth of bifidobacteria [22]. It's been shown that the microbiota of people with constipation is significantly different from the control group [23]. However, probiotic treatment always requires evidence that constipation is due to dysbiosis [24]. The mechanism of action of probiotics is related to the stimulation of the growth of bifidobacteria in dysbiosis. Probiotics don't provide an etiopathogenic treatment for chronic slow transit constipation. [25, 26]. Therefore, probiotics were not included in the treatment plan in our study.

Eight women in group M (36.36 %) and ten women in group C (41.66 %) used enemas at least twice a week to facilitate bowel movement. According to medical history, 21 (95.45 %) patients in group M and 24 (100 %) in group C used laxatives on their own, whereas only 12 (26 %) of 46 patients followed the instructions.

All patients eventually developed drug resistance. This was mainly due to the prolonged period of use. According to the drug guidelines available on the website

<https://mozdocs.kiev.ua>, the following drugs have been approved for use in pregnant women in Ukraine [9]: A06A B – contact laxatives: A06A B06 – senna glycosides; A06A C – bulk laxatives: A06A C01 – plantain seed drugs; A06A D – osmotic laxatives: A06A D11 – lactulose, and A06A D15 – macrogol.

Other drugs (prucaloprid, combinations of metal salts, zoster, sodium picosulfate, liquid paraffin, bisacodyl, and castor oil) are either directly contraindicated for use in pregnancy or lack relevant clinical studies. Although systemic absorption of laxatives is negligible [17], their use is not recommended in the literature. Stimulants are more effective than bulking agents. However, they cause more side effects [18].

As a result, the observation shows that macrogol, glycerol, and lactulose have been recommended as first-line treatments for constipation in pregnancy [14, 16, 27]. If they were ineffective, bisacodyl, sodium dokusat, or sodium picosulfate were considered to be recommended under medical supervision, despite their potential side effects. It is recommended to use only lactulose and other evidence-based drugs [28]. Lactulose proves to have an optimal efficacy of 84 % and is considered clinically safe for pregnant women [29]. Macragol has similar efficacy and comparable side effects [30].

Conservative treatment was selected based on the individual's response to therapy and approval for its use in Ukraine. Five women did not receive adequate conservative therapy. Effective treatment was chosen for six women. However, it was not acceptable during pregnancy.

CSTC had a negative impact on both psychological and physical health. Our study found that PCS was 35.15 ± 6.31 in group M and 34.41 ± 6.14 in group C, with MCS of 35.28 ± 9.79 and 35.59 ± 8.74 , respectively, which is consistent with previous findings [31, 32]. After treatment, group M had a physical QoL of 47.92 ± 3.7 compared to 45.99 ± 4.71 in group C, indicating comparable outcomes ($p=0.44$). However, women after surgery showed significantly higher mental health scores (50.59 ± 2.79 vs. 46.94 ± 4.85 , $p = 0.009$). In our opinion, the difference in mental health scores results from the need to take medications that have a slow onset of action, as opposed to surgery.

References:

1. Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(2):267-83. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.005
2. Bradley CS, Kennedy CM, Turcea AM, Rao SS, Nygaard IE. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2007;110(6):1351-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000295723.94624.b1
3. Calhoun BC. Gastrointestinal disorders in pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 1992;19(4):733-44. doi: 10.1016/S0889-8545(21)00616-1
4. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393-407. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
5. Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter L, Gavaler JS, Egler KM, Verm R, et al. Effect of pregnancy on gastrointestinal transit. *Digest Dis Sci Dig Dis Sci.* 1982;27(11):1015-8. doi: 10.1007/BF01391748
6. Wang R, Su Q, Yan Z. Treatment of slow transit constipation-induced ileus during pregnancy by colectomy with ileorectal anastomosis: A case report. *Medicine[Internet].* 2020[cited 2024 Feb 7];99(18): e19944. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2020/0510/treatment_of_slow_transit_constipation_induced.28.aspx doi: 10.1097/MD.00000000000019944
7. Wilson IA, Dench J, Garrett WV. Surgical management of ulcerative colitis in an ongoing pregnancy: report of a case and literature review. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(2):271. doi: 1007/s00384-013-1786-6
8. Grossmann EM, Kaminski DL, Amon E, Longo WE. Idiopathic megarectum complicating pregnancy: report of a case. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2969-72. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03212.x

The women who did not experience constipation during pregnancy showed changes in both their physical and psychological health. Specifically, the average physical health score decreased while the psychological health score increased with each trimester [33]. Based on the data, there was no statistically significant difference in quality of life between pregnant women in group M and women without constipation symptoms.

In group C, the physical component of health decreased significantly in the second trimester (40.53 ± 2.60) and both components (PCS= 29.69 ± 5.06 , MCS= 40.53 ± 6.26) in the third trimester. At the same time, the mean PCS score decrease and MCS score rises consistently with the course of pregnancy. In addition, the scores were lower from the second trimester compared to literature data for a similar contingent of women without constipation [33]. According to several authors, this may be related to both a change in the hormonal background and the physical pressure of the uterus on the colon, especially in the third trimester [1, 2, 3], thus negating the positive effects of conservative therapy on peristalsis.

Conservative therapy has limitations in its application, as previously mentioned. In addition, conservative therapy proved ineffective in five cases. According to our results, colectomy significantly improves the quality of life of women with severe CSTC who are planning to become pregnant [7].

Limitations of the research: Outpatient treatment makes it impossible to monitor compliance with all recommendations for the comparison group. The lack of pregnancy in both groups may be related to male reproductive system disorders, financial difficulties or changes in family status, as well as insufficient time since treatment. It was not possible to use all available conservative treatment methods because some drugs have not yet been officially approved in Ukraine.

Conclusions

Compared with conservative therapy, colectomy improves the quality of life of pregnant women with CSTC, suggesting that it is a safe and effective treatment option before pregnancy.

9. Andresen V, Becker G, Frieling T, Goebel-Stengel M, Gundling F, Herold A, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie chronische Obstipation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie and Motilität (DGNM) – April 2022 – AWMF-Registriernummer: 021-019. *Z Gastroenterol.* 2022;60(10):1528-72. doi: 10.1055/a-1880-1928
10. Vitton V, Damon H, Benezech A, Bouchard D, Brardjanian S, Brochard C, et al. Clinical practice guidelines from the French National Society of Coloproctology in treating chronic constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(4):357-63. doi: 10.1097/MEG.0000000000001080
11. Metcalf AM, Dozois RR, Kelly KA. Sexual function in women after proctocolectomy. *Ann Surg.* 1986;204(6):624-7. doi: 10.1097/0000658-198612000-00002
12. Wax JR, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J. Female reproductive health after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(4):270-4. doi: 10.1097/01.OGX.0000058117.70884.82
13. Southwell BR, Clarke MC, Sutcliffe J, Hutson JM. Colonic transit studies: normal values for adults and children with comparison of radiological and scintigraphic methods. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(7):559-72. doi: 10.1007/s00383-009-2387-x
14. Cullen G, O'Donoghue D. Constipation and pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):807-18. doi: 10.1016/j.bpg.2007.05.005
15. Jewell D., Young G., & Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. (1996). Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001142>
16. Thukral C, Wolf JL. Therapy insight: drugs for gastrointestinal disorders in pregnant women. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(5):256-66. doi: 10.1038/ncpgasthep0452
17. Trotter M, Erebara A, Bozzo P. Treating constipation during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2012;58(8):836-8.
18. Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Pratt JJ. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2015[cited 2024 Feb 3];2015(9): CD011448. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011448.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD011448.pub2
19. Vazquez JC. Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy. *BMJ Clin Evid*[Internet]. 2010[cited 2024 Feb 3];1411. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217736/>
20. Kirca AŞ, Kanza Gül D. Effects of self-acupressure on pregnancy-related constipation: A single-blind randomized controlled study. *Explore (NY).* 2021;17(5):463-8. doi: 10.1016/j.explore.2020.07.004
21. Tateyama I, Hashii K, Johno I, Iino T, Hirai K, Suwa Y, et al. Effect of xylooligosaccharide intake on severe constipation in pregnant women. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2005;51(6):445-8. doi: 10.3177/jnsv.51.445
22. de Milliano I, Tabbers MM, van der Post JA, Benninga MA. Is a multispecies probiotic mixture effective in constipation during pregnancy? 'A pilot study'. *Nutr J.* 2012;11:80. doi: 10.1186/1475-2891-11-80
23. Li H, Chen J, Ren X, Yang C, Liu S, Bai X, et al. Gut Microbiota Composition Changes in Constipated Women of Reproductive Age. *Front Cell Infect Microbiol*[Internet]. 2021[cited 2024 Mar 5];10:557515. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.557515/full> doi: 10.3389/fcimb.2020.557515
24. Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Front Med.* 2019;6:19. doi: 10.3389/fmed.2019.00019
25. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, Bruder E, Farrugia G, Geboes K, et al. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut.* 2010;59(7):882-7. doi: 10.1136/gut.2009.200444
26. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy [Regulatory and policy documents of the Ministry of Health of Ukraine] [Internet]. C2012[tsytovano 2024 Sich 6]. Dostupno: <https://mozdocs.kiev.ua> (in Ukrainian)
27. Gharehbaghi K, Gharehbaghi DR, Wierrani F, Sliutz G. Treatment of Chronic Functional Constipation during Pregnancy and Lactation. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2016;220(1):9-15. doi: 10.1055/s-0035-1554626
28. Prather CM. Pregnancy-related constipation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6(5):402-4. doi: 10.1007/s11894-004-0057-7
29. Müller M, Jaquenoud E. Treatment of constipation in pregnant women. A multicenter study in a gynecological practice. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995;125(36):1689-93.
30. Li H, Zhang P, Xue Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study. *Ann Palliat Med.* 2020;9(6):3785-92. doi: 10.21037/apm-20-1674
31. Tian Y, Wang L, Ye JW, Zhang Y, Zheng HC, Shen HD, et al. Defecation function and quality of life in patients with slow-transit constipation after colectomy. *World J Clin Cases.* 2020;8(10):1897-907. doi: 10.12998/wjcc.v8.i10.1897
32. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(2):227-36. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03376.x
33. Lagadec N, Steinecker M, Kapassi A, Magnier AM, Chastang J, Robert S, et al. Factors influencing the quality of life of pregnant women: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):455. doi: 10.1186/s12884-018-2087-4

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНИМИ ПОВІЛЬНО-ТРАНЗИТОРНИМИ ЗАКРЕПАМИ

І.Лецишин, Л. Маркулан, П. Бик, Я. Сусак, Н.Мартинюк, О.Охоцька

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

Резюме.

Значна кількість вагітних жінок страждає від закрепів, які посилюються з прогресуванням вагітності. Закрепи можуть маніфестувати вперше або існувати до вагітності як хронічний повільно-транзиторний закреп. Хронічні закрепи погіршують перебіг вагітності та можуть вимагати екстреного хірургічного втручання з можливістю негативних наслідків для плода та жінки. Негативний вплив закрепу при вагітності можна зменшити, усунувши прояв симптомів до нього. Рекомендованим хірургічним втручанням є тотальна колектомія.

Мета дослідження: Оцінити якість життя у вагітних жінок із хронічним повільно- транзитним закрепом після консервативного лікування порівняно з хірургічним.

Матеріали і методи: Впродовж 2017-2022 рр. було проведено всебічне дослідження за участю 46 жінок, які мали хронічний повільно-транзитний закріп, резистентний до консервативного лікування. З них 22 хворих прооперовано (хірургічна група), а 24 хворим проведено консервативне лікування (консервативна група). Якість життя оцінювали за шкалою SF-36 до лікування, через 90 днів після початку лікування та протягом кожного триместру вагітності.

Результати дослідження. Після лікування фізична якість життя була порівнянною ($47,92 \pm 3,7$ проти $45,99 \pm 4,71$) між групами, тоді як психічна якість життя була значно вищою в хірургічній групі ($50,59 \pm 2,79$ проти $46,94 \pm 4,85$, $p = 0,009$). У другому триместрі хірургічна група мала значно вищу фізичну якість життя порівняно з групою консервативного лікування ($43,9 \pm 2,4$ проти $40,5 \pm 2,6$, $p = 0,029$). У третьому триместрі як фізичні ($39,3 \pm 3,6$ проти $29,7 \pm 5,1$, $p = 0,003$), так і психічні ($51,7 \pm 2,5$ проти $40,5 \pm 6,3$, $p = 0,003$) показники ЯЖ були значно вищими в хірургічній групі.

Висновки. Порівняно з консервативною терапією, колектомія покращує якість життя вагітних жінок із хронічним повільним транзитним закрепом, що свідчить про те, що це є безпечний та ефективний варіант лікування до вагітності.

Ключові слова: хронічний повільно-транзитний закріп; вагітність; якість життя; колектомія; консервативна терапія.

Contact Information:

Ivan Leschyshyn – PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, National Medical University named after O. O. Bogomolets (Kyiv, Ukraine)
e-mail: ileshchyshyn3@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1429-2756>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57264814500>

Leonid Markulan – PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, National Medical University named after O. O. Bogomolets (Kyiv, Ukraine)
e-mail: markulan@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2879-5012>
Scopus Author ID: <http://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602801404>
Researcher ID: AEA-4560-2022

Pavlo Byk – PhD in Medicine, Assistant, Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, National Medical University named after O. O. Bogomolets (Kyiv, Ukraine)
e-mail: byckpavlo@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2215-3978>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57264060300>

Yaroslav Susak – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, National Medical University named after O. O. Bogomolets (Kyiv, Ukraine)
e-mail: yarsus@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5102-485X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602866383>
Researcher ID: ABA-6086-2021

Nikita Martyniuk – 4th-year student at National Medical University named after O. O. Bogomolets (Kyiv, Ukraine)
e-mail: martyniuk2017@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0458-8441>

Olha Okhotska – PhD in Medicine, Assistant, Department of Surgery with a Course of Emergency and Vascular Surgery, National Medical University named after O. O. Bogomolets (Kyiv, Ukraine)
e-mail: Okhotskaya32@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3468-8179>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36127703700>

Контактна інформація:

Лецишин Іван Михайлович – к.мед.н., доцент кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м.Київ, Україна)
e-mail: ileshchyshyn3@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1429-2756>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57264814500>

Маркулан Леонід Юрійович – к.мед.н., доцент, кафедра хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м.Київ, Україна)
e-mail: markulan@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2879-5012>
Scopus Author ID: <http://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602801404>
Researcher ID: AEA-4560-2022

Бик Павло Леонідович – к.мед.н., асистент, кафедра хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м.Київ, Україна)
e-mail: byckpavlo@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2215-3978>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57264060300>

Сусак Ярослав Михайлович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
e-mail: yarsus@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5102-485X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602866383>
Researcher ID: ABA-6086-2021

Мартинюк Нікіта Сергійович – студент 4 курсу Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
e-mail: martyniuk2017@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0458-8441>

Охоцька Ольга Ігорівна – к.мед.н., асистент, кафедра хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
e-mail: Okhotskaya32@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3468-8179>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36127703700>



Received for editorial office on 11/02/2024
 Signed for printing on 15/04/2024

UDC: 618.3-022.7/9-06:616.155.194]-078
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.11

ERYPTOSIS AS A LINK BETWEEN BACTERIAL REPRODUCTIVE TRACT INFECTION AND ANEMIA IN PREGNANT WOMEN

*I. Kudin, V. Lazurenko, V. Prokopiuk,
O. Zhelezniakov, M. Panasovskyi*

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary

Genital tract infections of various etiologies and anemia remain common in pregnant women. At present, there is a paucity of data on the impact of reproductive tract infections on the development of anemia in pregnant women, with particular emphasis on the contribution of eryptosis.

The aim of the current study was to assess the ability of bacterial, viral and fungal reproductive tract infections to trigger eryptosis of circulating erythrocytes in pregnant women.

Methods. The study included 47 pregnant women. According to the pathology of the infection, the patients were divided into three groups: 14 women with bacterial, 12 women with viral, 11 women with fungal infections of the reproductive tract and 10 pregnant women without extragenital and obstetric pathology (control subjects). The following methods were used to determine infection: bacteriologic, microscopic, polymerase chain reaction, immunoenzymatic, etc. Flow cytometry-based detection of eryptosis parameters (cell morphology, membrane phospholipid scrambling, and oxidative stress) was performed in pregnant women with reproductive tract infections of bacterial, viral, or fungal origin and in healthy individuals. Annexin V-FITC staining and 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (H2DCFDA) staining were used to quantify phosphatidylserine exposure and reactive oxygen species (ROS) generation, respectively. Fluorescence was acquired using a BD FACSCanto™ II flow cytometer.

ANOVA test was used to compare numerical data of eryptosis assays. Post-hoc Bonferroni test was applied afterwards. Data were processed by Graph Pad Prism 5.0 software (USA). The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

The research was conducted in accordance with the fundamental principles of Good Clinical Practice (GCP, 1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), as well as the Ministry of Health of Ukraine Order No. 690 dated September 23, 2009 (amended by the Ministry of Health of Ukraine Order No. 523 dated July 12, 2012).

The research design was discussed and approved at the meeting of the Medical and Ethical Committee of the Kharkiv National Medical University (Protocol No. 19 dated May 19, 2024).

The paper is an excerpt from the scientific research project of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 at Kharkiv National Medical University, entitled «Optimisation of diagnostics, treatment of diseases of the reproductive system and pregnancy complications in women with extragenital pathology» (state registration number 0121U110923).

Results. Erythropoiesis parameters were evaluated in pregnant women with bacterial, viral and fungal reproductive tract infections. Pregnancy-associated bacterial reproductive tract infections were associated with increased phosphatidylserine externalization in circulating erythrocytes, without ROS accumulation or cell shrinkage. Erythrocytes from patients with genital tract infections of viral or fungal origin show no signs of eryptosis, such as cell membrane scrambling, oxidative stress, or changes in cell morphology.

Conclusions. Reproductive tract infections of bacterial origin in pregnant women are associated with accelerated eryptosis, which may contribute to anemia in these women. Exclusively bacterial genital tract infection was shown to induce lipid membrane scrambling and hence eryptosis in erythrocytes from pregnant women. Phosphatidylserine externalization did not differ significantly between women with viral or fungal infections and healthy controls. Eryptosis induced by bacterial genital tract infection was not associated with cell shrinkage or ROS overproduction.

Key words: Reproductive Tract Infections; Erythrocyte; Anemia; Pregnancy; Eryptosis.

Introduction

Genital tract infections remain common in pregnant women, affecting up to 70 % of pregnancies, with widely varying prevalence rates reported in different studies [1-3]. Etiologically, lower tract infections can be caused by a variety of microorganisms [4]. Bacterial, viral, and fungal lower tract infections have been widely reported [5]. There is increasing evidence that candidiasis remains the most common genital tract infection in pregnant women [2, 6]. Lower tract infections have been associated with fetal infections and adverse pregnancy outcomes, including spontaneous abortion, preterm delivery, and perinatal complications [7, 8]. Thus, infections at the maternal-fetal interface remain of great clinical importance, and further

investigation of the molecular mechanisms and interplay governing host-pathogen interactions in genital tract infections in pregnant women should be encouraged [9]. In particular, anemia is considered to be common in pregnancy, being observed in up to 25 % of pregnancies [10, 11]. The relationship between anemia and UTIs in pregnancy has not been well studied. However, it has been reported that iron deficiency anemia is associated with susceptibility to UTI [12]. In this study, we hypothesized that eryptosis, a suicidal cell death mode of erythrocytes [13-15], may serve as a link between reproductive tract infections and anemia in pregnant women. Eryptosis has been shown to be a novel factor in the development of anemia in a variety of pathologies. In addition, it has recently been reported

to be a driver of anemia in chronic kidney disease [16]. In general, eryptosis is a cell death of mature erythrocytes that is morphologically similar to apoptosis but different from a signaling point of view [14, 17]. Eryptosis signaling is governed by intracellular Ca^{2+} elevation resulting in dysregulation of flippases and scramblases with subsequent phosphatidylserine externalization, activation of calpain resulting in cytoskeleton degradation and morphological changes in erythrocytes like cell shrinkage [13, 18]. Of note, ceramide and reactive oxygen stress (ROS) are considered important second messengers in eryptosis, which also contribute to the phospholipid membrane scrambling that is a hallmark of eryptosis [19-21]. It should be noted that phosphatidylserine externalization, an event that culminates eryptosis signaling, mediates the clearance of erythrocytic red blood cells from the circulation. This process, termed efferocytosis, which implies engulfment of erythrocytes by phosphatidylserine-associated mechanisms, underlies the pathogenesis of anemia in diseases associated with accelerated eryptosis.

The aim of the current study was to detect the impact of pregnancy-related genital tract infections in a causative agent-dependent manner on eryptosis of circulating mature erythrocytes, which has been hypothesized to contribute to anemia in pregnancy.

Materials and methods

Characteristics of patients.

The study included 47 pregnant women. According to the pathology of the infection, the patients were divided into three groups: 14 women (29.8 %) with bacterial, 12 women (25.5 %) with viral, 11 women (23.4 %) with fungal infections of the reproductive tract and 10 pregnant women (21.3 %) without extragenital and obstetric pathology (controls). There were no differences between the groups with regard to pregestational body mass index, age, parity, gestational weight gain and neonatal outcomes. The age of the studied pregnant women ranged from 20 to 37 years, the mean age of pregnant women with bacterial infection was 33.5 ± 4.1 years, pregnant women with viral infection – 28.2 ± 3.1 years, pregnant women with fungal infection – 24.7 ± 2.5 years, pregnant women in the control group – 25.1 ± 3.7 years. The following methods were used to determine infection: bacteriologic, microscopic, polymerase chain reaction, immunoenzymatic, etc. The diagnostics of infection agents was based on the result of the bacterioscopic research of the contents of the vagina, canal of the cervix, the urethra, bacteriological studies of vaginal secretion and identification of pathogens in the smears from the mucosa of the cervical canal by the method of polymerase chain reaction with the determination of the quantity infections agents.

Sample preparation.

Blood samples were collected in EDTA Vacutainers from pregnant women with genital tract infections and healthy volunteers. The samples were immediately used for flow cytometric detection of eryptosis markers. Briefly, samples were centrifuged and washed twice with phosphate-buffered saline (PBS; pH 7.4; BD, USA). Once red blood cell (RBC) suspensions were obtained,

a total of 2 μL of erythrocyte mass from each sample was resuspended in either 100 μL of PBS or annexin-binding buffer (Becton Dickinson) or PBS, depending on the staining procedure.

Membrane phospholipid scrambling detection.

RBCs resuspended in Annexin Binding Buffer as described above were stained with Annexin V-FITC (BD Pharmingen™ FITC Annexin V) for 15 minutes. After incubation, cells were resuspended in Annexin Binding Buffer. Fluorescence was acquired using a BD FACS Canto™ II flow cytometer (Becton Dickinson, USA): excitation wavelength was 488 nm; emission wavelength was 525 nm. To compare phospholipid scrambling, the percentage of cells displaying phosphatidylserine was analyzed [22-25].

ROS detection in erythrocytes.

Cells resuspended in PBS were stained with 5 μM 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (H2DCFDA) provided by Invitrogen™ (USA). After incubation for 30 minutes, fluorescence was detected. The excitation and emission wavelengths were 488 nm and 525 nm, respectively. The mean fluorescence intensity of the ROS level-reflecting probe was analyzed to quantify ROS signaling [23-25].

Cell shrinkage analysis.

Forward scatter analysis was used to analyze cell morphology of erythrocytes from pregnant women with reproductive tract infections of bacterial, viral, or fungal origin. Since cell shrinkage is generally considered a hallmark of eryptosis, the degree of eryptosis was estimated based on the number of cells with low forward scatter (FSC) signal values. A comparison was made between the percentages of FSC-low erythrocytes [24].

Data analysis.

FlowJo™ (v10, BD Biosciences, USA) software was used to analyze data of eryptosis assays.

Statistical analysis.

ANOVA test was used to compare numerical data of eryptosis assays. Post-hoc Bonferroni test was applied afterwards. Data were processed by Graph Pad Prism 5.0 software (USA). The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

The research was conducted in accordance with the fundamental principles of Good Clinical Practice (GCP, 1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), as well as the Ministry of Health of Ukraine Order No. 690 dated September 23, 2009 (amended by the Ministry of Health of Ukraine Order No. 523 dated July 12, 2012).

The research design was discussed and approved at the meeting of the Medical and Ethical Committee of the Kharkiv National Medical University (Protocol No. 19 dated May 19, 2024).

The paper is an excerpt from the scientific research project of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 at Kharkiv National Medical University, entitled «Optimisation of diagnostics, treatment of diseases of the reproductive system and pregnancy complications in

women with extragenital pathology» (state registration number 0121U110923).

Results

The results of the study showed that during the examination of pregnant women met most common bacterial infections as *Escherichia coli* (45.5 %), *Staphylococcus epidermidis* (40.9 %), *Enterobacter aerogenes* (31.8 %), *Streptococcus agalactiae* (22.7 %), *Klebsiella pneumoniae* (13.6 %), *Ureaplasma urealiticum* (27.3 %), *Mycoplasma genitalium* (18.2 %); viral infections such as Cytomegalovirus (9.1 %), Herpes simplex virus (9.1 %), fungal infections *Candida albicans* – 59.1 %).

To determine whether genital tract infections affect the suicidal cell death modality of erythrocytes, key eryptotic parameters such as cellular morphology, asymmetry of phospholipid content, namely distribution of phosphatidylserine, in the plasma membrane of erythrocytes, and features of redox homeostasis were

evaluated. Detection was based on flow cytometry using commonly accepted biomarkers.

Importantly, phosphatidylserine externalization is considered a major biochemical sign of eryptosis that determines the clearance of circulating erythrocytes by phagocytic cells. In the current study, high Annexin V-FITC signaling indicated phosphatidylserine exposure and thus its location in the outer leaflet of the phospholipid bilayer. To quantify this process, we compared the percentage of cells displaying phosphatidylserine. The gating strategy is shown in Figure 1. Notably, fungal and viral reproductive tract infections during pregnancy are not associated with abnormal membrane phospholipid scrambling, as evidenced by the absence of statistically significant changes in the percentage of annexin V-positive cells (Figures 1 and 2a). Conversely, bacterial genital tract infections in pregnant women increased the percentage of circulating phosphatidylserine exposed cells, indicating activation of eryptosis (Figures 1 and 2a).

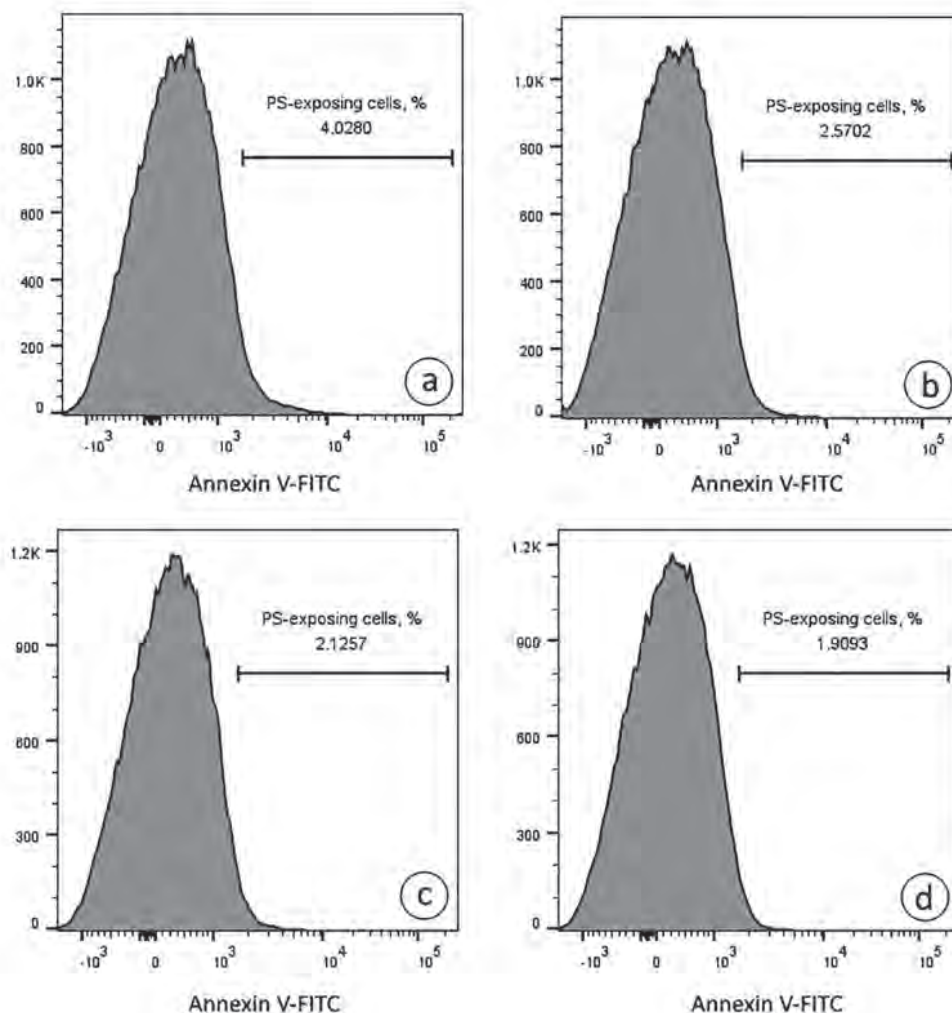


Fig. 1. Cell membrane phospholipid scrambling in circulating erythrocytes of pregnant women with genital tract infections. Representative histograms of pregnant women with bacterial (panel a), viral (panel b), fungal (panel c) reproductive tract infections and controls (panel d). The percentage of phosphatidylserine (PS)-exposing erythrocytes is statistically significantly higher in bacterial genital tract infections only. ANOVA and Bonferroni tests, Me and IQR (n = 10).

Note: * ($p < 0.05$) compared with the control group.

Oxidative stress is a common trigger for eryptosis. RBCs are known to be sensitive to ROS-mediated damage due to their inability to upregulate antioxidant enzymes. In this study, a ROS-sensitive H2DCDA probe was used to characterize the ROS-generating activity of red blood cells. Erythrocytes from pregnant patients with genital tract infections of bacterial, viral or fungal origin were found to

contain undetectable levels of intracellular ROS compared to control samples from healthy volunteers. As shown in Figures 2b and 3, the difference between the numerical values of the probe fluorescence, which characterizes the ROS content in erythrocytes, is negligible. Thus, oxidative stress is not observed in erythrocytes from patients with pregnancy-associated genital tract infections.

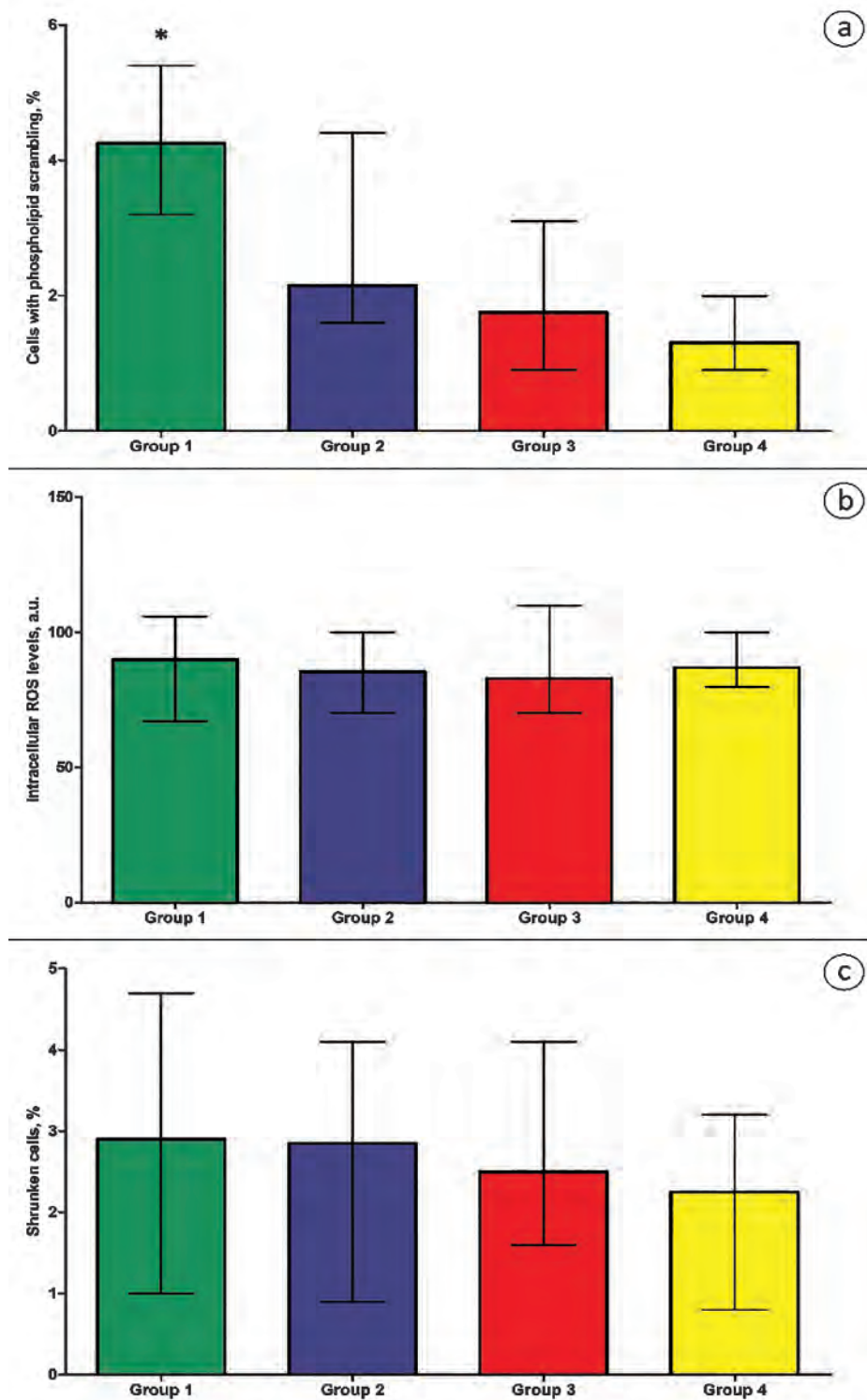


Fig. 2. Eryptosis-related parameters in pregnant women with bacterial (group 1), viral (group 2), fungal (group 3) reproductive tract infections and no pathology (group 4). Phosphatidylserine externalization (panel a), reactive oxygen species (ROS) production (panel b) and forward scatter (FSC) signaling (panel c) were quantified. ANOVA and Bonferroni tests, Me and IQR (n = 10). Note: * (p < 0.05) compared with the control group.

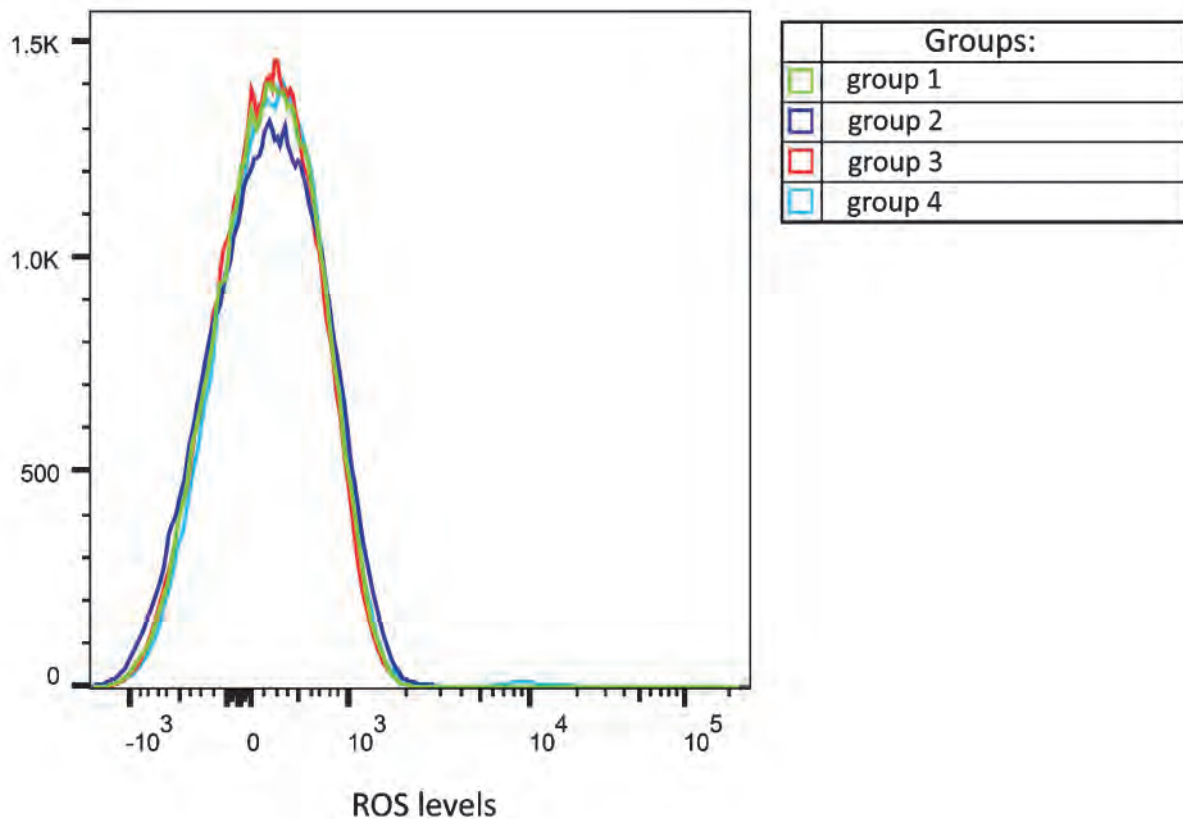


Fig. 3. Reactive oxygen species (ROS) production in red blood cells among pregnant females with bacterial (group 1), viral (group 2), fungal (group 3) reproductive tract infections and no genital tract infection (group 4). Representative histograms of ROS-sensitive probe's fluorescence demonstrate no changes in the redox homeostasis of circulating erythrocytes.

In addition to phospholipid bilayer asymmetry in cell membranes and oxidative stress, eryptosis is often associated with morphologic changes. Cell shrinkage is considered to be the most common abnormality in cell morphology observed in eryptosis. Flow cytometry-based detection of cell morphology focuses on the analysis of FSC signaling, which reflects cell shape. Our data show that reproductive tract infection in pregnant women is not associated with an increase in shrunken cells characterized by reduced FSC signaling (Figure 2c).

Discussion

In the current study, blood samples were collected from pregnant women with genital tract infections of bacterial, viral and fungal etiology to analyze key parameters of eryptosis. Adverse factors occurring in inflammatory conditions (circulating pro-inflammatory molecules or redox imbalance) are known to affect erythrocytes to induce their eryptosis, which may contribute to excessive erythrocyte loss, blood clotting, or abnormal rheological properties of blood [26]. However, eryptosis is generally considered to be protective because it occurs prior to hemolysis, preventing this pro-inflammatory accidental cell death mode of erythrocytes [23]. As has been widely reported, accelerated eryptosis may contribute to anemia in a variety of eryptosis-related diseases due to excessive erythrocyte clearance via externalized phosphatidylserine-

mediated efferocytosis [20, 27]. Indeed, our results clearly indicate that eryptosis may contribute to anemia in bacterial genital tract infections in pregnant women. Surprisingly, ROS-mediated pathways aren't involved in eryptosis associated with bacterial genital tract infections during pregnancy. However, bacterial urinary tract infections have been reported to be associated with impaired redox status [28]. Notably, oxidative stress is also observed at the systemic level in bacterial urinary tract infections in pregnant women and is manifested by elevation of circulating lipid peroxidation markers and depletion of the enzymatic linkage of the antioxidant system [29]. ROS overproduction has been suggested to be an important factor in the pathogenesis of pregnancy-associated urinary tract infections [30]. In eryptosis, ROS are known to mediate phosphatidylserine depletion by increasing scramblase activity and decreasing flippase activity, respectively [31]. However, this pathway was not activated in the present study. Thus, it is likely that other molecular mechanisms besides ROS are responsible for accelerated eryptosis in genital tract infections in pregnant women. In general, it is known that erythrocytes have a shorter lifespan and are more susceptible to destruction during pregnancy [32]. We believe that the pro-inflammatory environment associated with infections may facilitate erythrocyte elimination via eryptosis. Of note, viral and fungal infections have no effect on erythropoiesis

parameters in pregnant women, suggesting the pathogen-dependent nature of erythropoiesis stimulation.

Further exploration of the relationship between pregnancy-associated genital tract infections and eryptosis may provide a theoretical basis for targeting this cell death as a novel therapeutic approach to prevent anemia in pregnant women with this pathology.

Conclusions

This study demonstrates accelerated eryptosis in pregnancy-associated bacterial genital tract infections, which may provide a link between anemia and urinary tract infections. Eryptosis-

associated membrane phospholipid scrambling is observed exclusively in bacterial genital tract infections, whereas this hallmark of eryptosis is not seen in pregnant women with viral or fungal infections. Bacterial genital tract infection-induced eryptosis is ROS-independent and lacks cell shrinkage.

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

Founding source. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sectors.

References:

1. Marai W. Lower genital tract infections among pregnant women: a review. *East Afr Med J.* 2001;78(11):581-5.
2. Mobasheri M, Saeedi Varnamkhash N, Karimi A, Banaeiyan S. Prevalence study of genital tract infections in pregnant women referred to health centers in Iran. *Turk J Med Sci.* 2014;44(2):232-6. doi: 10.3906/sag-1208-33
3. Zeng M, Yang L, Mao Y, He Y, Li M, Liu J, et al. Preconception reproductive tract infections status and adverse pregnancy outcomes: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth [Internet].* 2022[cited 2024 Mar 10];22(1):501. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-022-04836-3> doi: 10.1186/s12884-022-04836-3
4. Zaytsev VT, Boyko VV, Parkhomenko KYu, Butkevich AYu. Sravnitel'naya otsenka techeniya peritonita, obuslovlennogo anaerobnymi neklostrioidal'nymi i aerobnymi mikroorganizmami [Comparative evaluation of the course of peritonitis caused by anaerobic non-clostridial and aerobic microorganisms]. *Klinichna khirurhiia.* 1999;1:5-6. (in Russian)
5. Laven J. Viral, bacterial and fungal infections in patients with recurrent miscarriage. *Human Reproduction [Internet].* 2023[cited 2024 Mar 10];38(S1): O-227. Available from: https://academic.oup.com/humrep/article/38/Supplement_1/dead093.277/7202557 doi: 10.1093/humrep/dead093.277
6. Liu J, Zeng M, Yang L, Mao Y, He Y, Li M, et al. Prevalence of reproductive tract infections among women preparing to conceive in Chongqing, China: trends and risk factors. *Reprod Health [Internet].* 2022[cited 2024 Mar 10];19(1):197. Available from: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-022-01502-x> doi: 10.1186/s12978-022-01502-x
7. Zeng M, Yang L, Mao Y, He Y, Li M, Liu J, et al. Preconception reproductive tract infections status and adverse pregnancy outcomes: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth [Internet].* 2022[cited 2024 Mar 10];22(1):501. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-022-04836-3> doi: 10.1186/s12884-022-04836-3
8. Pasiëshvili NM, Vdovychenko YuP, Karpenko VH, Lazurenko VV. Patohenytychne obhruntuvannia systemnoi profilaktyky i terapii infektsiino-zapal'nykh urazhen' ploda zhinok, yaki strazhdaiut' na materyns'ko-plodovu infektsiiu [Pathogenetic substance of systemic prevention and therapy of infectious-inflammatory lesions of the fetus of women suffering maternal and fetal infection]. *Svit medytsyny ta biolohii.* 2019;2(68):96-100 doi: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-96-100 (in Ukrainian).
9. Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(2):67-82. doi: 10.1038/s41579-021-00610-y
10. Stephen G, Mgongo M, Hussein Hashim T, Katanga J, Stray-Pedersen B, Msuya SE. Anaemia in Pregnancy: Prevalence, Risk Factors, and Adverse Perinatal Outcomes in Northern Tanzania. *Anemia [Internet].* 2018[cited 2024 Mar 10];2018:1846280. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/anemia/2018/1846280.pdf> doi: 10.1155/2018/1846280
11. Pandey AK, Gautam D, Tolani H, Neogi SB. Clinical outcome post treatment of anemia in pregnancy with intravenous versus oral iron therapy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep [Internet].* 2024[cited 2024 Mar 10];14(1):179. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10761955/pdf/41598_2023_Article_50234.pdf doi: 10.1038/s41598-023-50234-w
12. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Gkegkes I, Falagas ME. Iron deficiency and susceptibility to infections: evaluation of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(10):1253-8. doi: 10.1007/s10096-013-1877-x
13. Dreischer P, Duszenko M, Stein J, Wieder T. Eryptosis: Programmed Death of Nucleus-Free, Iron-Filled Blood Cells. *Cells [Internet].* 2022[cited 2024 Mar 10];11(3):503. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/3/503> doi: 10.3390/cells11030503
14. Tkachenko A. Apoptosis and eryptosis: similarities and differences. *Apoptosis.* 2024;29(3-4):482-502. doi: 10.1007/s10495-023-01915-4
15. Tkachenko A, Onishchenko A. Casein kinase 1 α mediates eryptosis: a review. *Apoptosis.* 2023;28(1-2):1-19. doi: 10.1007/s10495-022-01776-3
16. Bissinger R, Qadri SM, Artunc F. Eryptosis: a driver of anemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024;33(2):220-5. doi: 10.1097/mnh.0000000000000957
17. Alieksieieva O, Harkavenko K, Posokhov Y, Prokopyuk V, Lazurenko V, Safonov R. Redox status and cell membrane alterations of circulating leukocytes and erythrocytes in abnormal uterine bleeding. *Probl Endocrine Pathol.* 2023;80(1):7-16. doi: 10.21856/j-PEP.2023.1.01
18. Abdullaieva NA, Tertyshnyk DYu, Posokhov YeO, Lazurenko VV. Eryptosis in patients with gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy. *Azerbaijan Medical Journal.* 2022;4:11-6. doi: 10.34921/amj.2022.4.022
19. Lang F, Gulbins E, Lang PA, Zappulla D, Föller M. Ceramide in suicidal death of erythrocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2010;26(1):21-8. doi: 10.1159/000315102
20. Lang F, Qadri SM. Mechanisms and significance of eryptosis, the suicidal death of erythrocytes. *Blood Purif.* 2012;33(1-3):125-30. doi: 10.1159/000334163
21. Bissinger R, Bhuyan AAM, Qadri SM, Lang F. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *FEBS J.* 2019;286(5):826-54. doi: 10.1111/febs.14606

22. Kaliuzhka V, Tkachenko A, Myasoedov V, Markevych M, Onishchenko A, Babalyan I, et al. The Prognostic Value of Eryptosis Parameters in the Cerebrospinal Fluid for Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia Formation. *World Neurosurg*[Internet]. 2023[cited 2024 Mar 5];173: e578-85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875023002449?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.wneu.2023.02.096
23. Onishchenko AI, Prokopiuk VY, Chumachenko VA, Virych PA, Tryfonyuk LY, Kutsevol NV, et al. Hemocompatibility of dextran-graft-polyacrylamide/zinc oxide nanosystems: hemolysis or eryptosis? *Nanotechnology* [Internet]. 2023[cited 2024 Mar 10];35(3). Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6528/ad02a3> doi: 10.1088/1361-6528/ad02a3
24. Yefimova S, Onishchenko A, Klochkov V, Myasoedov V, Kot Y, Tryfonyuk L, et al. Rare-earth orthovanadate nanoparticles trigger Ca²⁺-dependent eryptosis. *Nanotechnology* [Internet]. 2023[cited 2024 Mar 10];34(20). Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6528/acbb7f> doi: 10.1088/1361-6528/acbb7f
25. Prokopiuk V, Yefimova S, Onishchenko A, Kapustnik V, Myasoedov V, Maksimchuk P, et al. Assessing the Cytotoxicity of TiO₂(2-x) Nanoparticles with a Different Ti(3+)(Ti(2+))/Ti(4+) Ratio. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(6):3117-30. doi: 10.1007/s12011-022-03403-3
26. Pretorius E. Erythrocyte deformability and eryptosis during inflammation, and impaired blood rheology. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;69(4):545-50. doi: 10.3233/ch-189205
27. Lang F, Bissinger R, Abed M, Artunc F. Eryptosis – the Neglected Cause of Anemia in End Stage Renal Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(4):749-60. doi: 10.1159/000484215
28. Chen Z, Zhang Z, Zhang H, Xie B. Analysis of the Oxidative Stress Status in Nonspecific Vaginitis and Its Role in Vaginal Epithelial Cells Apoptosis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015[cited 2024 Mar 10];2015:795656. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/795656.pdf> doi: 10.1155/2015/795656
29. Ciragil P, Kurutas EB, Gul M, Kilinc M, Aral M, Guven A. The effects of oxidative stress in urinary tract infection during pregnancy. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(5):309-11. doi: 10.1155/mi.2005.309
30. Hussain T, Murtaza G, Metwally E, Kalhoro DH, Kalhoro MS, Rahu BA, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2021[cited 2024 Mar 10];2021:9962860. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/mi/2021/9962860.pdf> doi: 10.1155/2021/9962860
31. Alghareeb SA, Alfihli MA, Fatima S. Molecular Mechanisms and Pathophysiological Significance of Eryptosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2024 Mar 10];24(6). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5079> doi: 10.3390/ijms24065079
32. Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;93(2):185-92. doi: 10.1016/S0301-2115(00)00290-6

ЕРИПТОЗ ЯК ЗВ'ЯЗОК МІЖ БАКТЕРІАЛЬНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ТА АНЕМІЄЮ ВАГІТНИХ

І. Д. Кудін, В. В. Лазуренко, В. Ю. Прокопюк, О. Ю. Железняков, М. Л. Панасовський

**Харківський національний медичний університет.
(м. Харків, Україна)**

Резюме.

Інфекції генітального тракту різної етіології і анемія залишаються поширеними серед вагітних жінок. На даний момент існують мізерні дані про вплив інфекцій репродуктивного тракту на анемію, яка розвивається у жінок під час вагітності, особливо фокусуючись на процесах ериптозу.

Метою даного дослідження було оцінити здатність бактеріальної, вірусної та грибкової інфекції репродуктивного тракту стати тригером процесів ериптозу циркулюючих еритроцитів у вагітних жінок.

Матеріали і методи. Було обстежено 47 вагітних, яких в залежності від наявності інфекційної патології було поділено на три групи: 14 вагітних з бактеріальним ураженням, 12 жінок з вірусним ураженням, 11 вагітних з грибковою інфекцією, 10 жінок без ознак інфікування склали контрольну групу. Для визначення інфікування використовували наступні методи діагностики: бактеріологічний, мікроскопічний, імуноферментний, полімеразну ланцюгову реакцію. За допомогою проточної цитометрії визначали параметри ериптозу (клітинну морфологію, скремблінг фосфоліпідної мембрани та оксидативний стрес) в крові вагітних з бактеріальною, вірусною, грибковою інфекцією репродуктивного тракту. Фарбування анексин V-FITC та 2',7'-діхлориддигідрофлуоресцина діацетата (H2DCFDA) використовувалося для кількісного визначення фосфатиділсерину і утворення активних форм кисню (АФК) відповідно Флуоресценція визначалася за допомогою наборів BD FACSCanto™ II для проточної цитометрії.

Тест ANOVA використовувався для порівняння числових даних аналізів ериптозу. Після цього був застосований тест Бонферроні. Дані обробляли програмою Graph Pad Prism 5.0 (США). Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Дослідження проводилися відповідно до основоположних принципів належної клінічної практики (GCP, 1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних Дослідження на людях (1964-2008), а також наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (зміни внесені наказом МОЗ України від 12.07.2012 № 523). Проект дослідження обговорено та схвалено на засіданні медико-етичної комісії ХНМУ (протокол № 19 від 19 травня 2024 р.).

Стаття є фрагментом наукового проекту кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики, лікування захворювань репродуктивної системи та ускладнень вагітності у жінок з екстрагенітальною патологією» (державний реєстраційний номер 0121U110923).

Результати. Параметри ериптозу були оцінені у вагітних жінок з бактеріальним, вірусним, грибковим інфікуванням репродуктивного тракту. Ураження репродуктивного тракту вагітних бактеріальною флорою супроводжувалося підсиленням екстерналізації фосфатиділсерину серед циркулюючих еритроцитів з/без накопичуванням АФК та зморщуванням клітин. Еритроцити від вагітних з вірусним або грибковим ураженням не продемонстрували ознак ериптозу, таких як скремблінг клітинних мембран, оксидативний стрес або зміни клітинної морфології.

Висновки. Інфекції репродуктивного тракту бактеріального походження у вагітних жінок пов'язані з прискоренням процесів ериптозу, який може призводити до анемії у цих вагітних. Виключно при бактеріальній інфекції генітального тракту було показано, що запускається скремблуння і з цього часу ериптоз в еритроцитах вагітних жінок. Екстерналізація фосфатиділсерину незначно відрізнялися серед вірусної або грибової інфекцій та здоровими вагітними групи контролю. Бактеріальне інфікування генітального тракту індукує процеси ериптозу, які не були пов'язані ні з усадкою клітин, ні з надлишковою продукцією АФК.

Ключові слова: інфекції репродуктивного тракту; еритроцити; анемія; вагітність; ериптоз.

Contact Information:

Illia Kudin – Postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: idkudin.po23@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7159-4796>

Viktoriya Lazurenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: vv.lazurenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7300-4868>

Researcher ID: https://www.researchgate.net/profile/Viktoriya_Lazurenko/experience

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/%20authrid/detail.uri?authorid=57194712400>

Volodymyr Prokopiuk – Candidate of Medical Sciences, Director of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: vy.prokopiuk@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4379-4130>

Researcher ID: <https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Prokopyuk>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=56964479700>

Oleksandr Zhelezniakov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 3, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: oy.zhelezniakov@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4667-9191>

Mykola Panasovskyi – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Department of Urology, Nephrology and Andrology named after prof. A. G. Podreza, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: ml.panasovskyi@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7152-0204>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57219602673>

Контактна інформація:

Кудін Ілля Дмитрович – аспірант кафедри акушерства та гінекології № 2, Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)

e-mail: idkudin.po23@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7159-4796>

Лазуренко Вікторія Валентинівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2, Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)

e-mail: vv.lazurenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7300-4868>

Researcher ID: https://www.researchgate.net/profile/Viktoriya_Lazurenko/experience

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/%20authrid/detail.uri?authorid=57194712400>

Прокопюк Володимир Юрійович – кандидат медичних наук, директор науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини, Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)

e-mail: vy.prokopiuk@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4379-4130>

Researcher ID: <https://www.researchgate.net/profile/Volodymyr-Prokopyuk>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=56964479700>

Железняков Олександр Юрійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 3, Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)

e-mail: oy.zhelezniakov@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4667-9191>

Панасовський Микола Леонідович – доктор медичних наук, професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А. Г. Подреза, Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)

e-mail: ml.panasovskyi@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7152-0204>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57219602673>



Received for editorial office on 10/02/2024

Signed for printing on 14/04/2024

UDC: 618.14-006.36-036.1-07-085.357:612.826.33.015.22
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.12

B. V. Sokolov, A. M. Berbets, O. M. Yuzko

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

QUALITY OF LIFE AND PLASMA LEVELS OF MELATONIN AND STEROID HORMONES IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA

Summary

Uterine leiomyoma is the most common neoplasm of the female reproductive system, consisting of smooth muscle cells. This proliferative pathology accounts for up to 30 % of gynecological diseases, ranking second after pelvic inflammatory processes. The appearance of clinical symptoms of uterine leiomyoma negatively affects the quality of life of such patients. It is also known that uterine leiomyoma is associated with changes in hormonal regulation in the female body; in particular, many researchers have noted an increase in blood levels of reproductive hormones, namely estradiol, in comparison with healthy women. However, the role of such an important hormone as melatonin, which has antioxidant properties and is capable of activating the processes of physiological apoptosis, in this disease is not fully understood. These processes require the most detailed study.

The aim of the study was to estimate the quality of life and levels of melatonin and steroid hormones in women of reproductive age diagnosed with uterine leiomyoma.

Materials and methods. 60 women of reproductive age diagnosed with uterine leiomyoma were studied. The control group consisted of 20 apparently healthy women of the same age. Quality of life was assessed using the UFS-QOL questionnaire. The level of melatonin in the women's blood was determined once, on an empty stomach, at 8 o'clock in the morning, using the Human MT (melatonin) ELISA kit; also, the blood plasma concentrations of reproductive steroid hormones (estradiol and progesterone) in the follicular phase (5th day of the menstrual cycle) were measured using the MAGLUMI diagnostic kits for immunochromoluminescence analysis. Statistical processing was performed using the MedCalc software package.

The study was approved by the Commission on Biological and Medical Ethics of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Minutes № 4 of December 22, 2020) and was conducted in strict accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving human subjects. All patients signed an appropriate informed consent.

The publication is a fragment of the research work of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University «Preserving and restoring of the reproductive health of women and girls with obstetric and gynecological pathology». State registration number: 0121U110020. Period of conduction: 01.01.2021-12.2025.

Results. It was found that patients of reproductive age with uterine leiomyoma have a probable decrease in overall self-assessment of quality of life (28.71 ± 14.65 points according to the UFS-QOL questionnaire, in the control group $98, 15 \pm 3.45$ points, $p < 0.01$), sexual function (32.50 ± 16.63 points, control group 99.38 ± 2.80 points, $p < 0.01$), and internal well-being (29.83 ± 17.76 points, control group 99.90 ± 0.45 points, $p < 0.001$). We also found that the level of melatonin in the blood of women of reproductive age suffering from uterine leiomyoma probably decreased by 27.6 % (111.08 ± 18.54 ng/ml, in the control group 153.50 ± 8.47 ng/ml ± 3.17 pg/ml). The severity of the symptoms of the disease depends on the level of estradiol in blood plasma, which is described by the linear regression equation.

Conclusions. 1. Patients of reproductive age diagnosed with uterine leiomyoma have a significant decrease in general self-assessment of quality of life, sexual function, and internal well-being compared to healthy women of the same age group. 2. The level of melatonin in the blood of women of reproductive age suffering from uterine leiomyoma significantly decreases (by 27.6 %), and the concentration of estradiol in such patients significantly increases (by 2.97 times), compared to healthy women of the same age group. 3. In women of reproductive age suffering from uterine leiomyoma, the severity of symptoms of the disease depends on the level of estradiol in blood plasma. This relationship is described by a linear regression equation that may have prognostic value in predicting the severity of disease symptoms.

Key words: Uterine Leiomyoma; Quality of Life; Survey; Melatonin.

Introduction

The demographic situation of a country is an important indicator. Therefore, the issue of women's health and ability to perform reproductive functions is significant and urgent. Protection of women's reproductive health is of great medical and social importance in Ukraine, which is connected with low birth rate and negative changes in population dynamics. According to the data of the State Statistical Service, there is currently a serious demographic crisis characterized by depopulation in connection with the crisis socio-economic situation. In such conditions, preservation of women's reproductive health is an important state priority for restoring high indicators of the demographic situation in Ukraine. An important task is timely diagnosis and prevention of diseases affecting

fertility [1, 2]. The study and analysis of women's health indicators, in particular, the evaluation of the effectiveness of family planning services and awareness is a necessary and urgent measure [1].

The most common neoplasms of the female reproductive system are smooth muscle tumors of the uterus, including uterine leiomyoma and its variants, smooth muscle tumors of uncertain malignant potential, uterine fibroids, and leiomyosarcomas. Accurate diagnosis is determined by nuclear atypia, the number of mitoses, and the presence or absence of tumor cell necrosis, a process that is often difficult and subjective [3]. Uterine leiomyoma is the most common benign proliferative pathology, accounting for up to 30 % of gynecologic diseases, second only to pelvic inflammatory disease [1, 2]. Unfortunately, currently there

are no statistical data on the incidence in Ukraine, but it is believed that its occurrence in the female population of Ukraine corresponds to that in the world. According to a recent study, the estimated incidence of uterine leiomyoma is 20 to 77 %, and the prevalence is 40 to 60 % in women under 35 years of age and 70 to 80 % in women over 50 years of age [4]. Classically, uterine leiomyoma is considered to be a disease of premenopausal age because the maximum percentage of morbidity occurs during this period of a woman's life [5]. However, according to many publications, there is a trend of «rejuvenation» of the disease; the prevalence in women under 30 years of age has increased from 2 to 12.5 % [5, 6]. Uterine leiomyoma is detected for the first time in 5-10 % of women during preventive examinations, in 30-35 % of gynecological patients. The average age of women when this disease is detected is 32-33 years. The peak incidence occurs at the age of 35-45 years. Black women have a higher risk of developing uterine leiomyoma than Caucasians because they are characterized by earlier menarche and a tendency to develop obesity [4, 7].

Uterine leiomyoma is a monoclonal tumor arising in the myometrium from smooth muscle tissue, consisting of randomly arranged myofibroblasts embedded in the extracellular matrix, which constitutes a significant part of the tumor volume, regardless of the presence or absence of a fibroplastic component in the tumor nodules and the level of hormone dependence [8]. Despite the fact that uterine leiomyoma is a benign tumor, it often has an asymptomatic clinical course, which worsens timely diagnosis and treatment; later it can cause a number of unpleasant clinical symptoms in a woman's life, including Menstrual cycle disorders – irregular, prolonged and heavy menstrual bleeding; iron deficiency anemia; dysmenorrhea; pelvic pressure and pain; urinary incontinence, frequent urge to urinate; impaired fertility; infertility (primary infertility occurs in 18-24 % of patients, secondary in more than 25 % of cases), early and recurrent miscarriages, etc. Many publications confirm the unfavorable course of pregnancy and postpartum period in women with fibroids, namely: complicated course of pregnancy, reproductive losses, abnormalities of labor activity and postpartum complications [9-12].

The quality of life of patients with uterine leiomyoma is a very important criterion that is primarily determined by the presence and severity of clinical symptoms. However, this criterion is difficult to measure. In order to objectify the quality of life of patients with uterine leiomyoma, various questionnaires have been developed around the world. One of the most popular questionnaires is the UFS-QOL, which is widely used in this pathology, especially to evaluate the effectiveness of surgical and medical treatment of uterine leiomyoma [13]; this questionnaire was selected by us for our study.

The role of melatonin, a hormone secreted by the pineal gland that maintains the circadian rhythm, is well known. Melatonin has a protective effect on the female reproductive system, including protection against breast and ovarian cancer [14]. However, the effect of this hormone on the growth and development of uterine leiomyoma has not been conclusively determined, and

this problem is being actively studied. Scientists establish the role of melatonin as a biochemical agent capable of triggering the mechanisms of apoptosis and autophagy in cells that form the basis of uterine leiomyoma. Thus, in the study of Po-Han Lin and co-authors conducted on mice (2019), it is noted that melatonin has a corresponding effect on ELT3 cells (Eker rat-derived uterine leiomyoma cells) *in vivo*, activating their apoptosis, while the leading role belongs to the effect on MT1-type melatonin receptors localized in the myometrium [14].

In addition, a negative correlation between peak melatonin concentration and 17-beta-estradiol levels has been observed in clinical studies of women of reproductive age [15]. Excessive estrogen secretion, according to several authors, increases and accelerates the growth of uterine leiomyomas and activates signaling pathways necessary for the expression of growth factors of this tumor [16, 17].

Therefore, the definition of etiopathogenesis, i.e. the relationship between the severity of clinical symptoms of uterine leiomyoma and the concentrations in the blood of patients of such important hormones as melatonin and estradiol, is important in the context of expanding diagnostic possibilities and finding new methods of treatment of this disease, which is an urgent problem today.

The aim of the study. To determine the quality of life and levels of melatonin and steroid hormones in women of reproductive age diagnosed with uterine leiomyoma.

Material and methods. We selected 60 women of reproductive age (research group). Diagnosis, examination and treatment were carried out in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine from January 25, 2023. No. 147, Standard of medical care «uterine leiomyoma». The control group consisted of 20 practically healthy women of reproductive age. The groups were equal in age and social status. The age of the women in the experimental group ranged from 27 to 46 years, with a mean of 36.3 ± 1.81 years, and the age of the patients in the control group ranged from 24 to 45 years, with a mean of 35.6 ± 2.85 years ($p=0.20$ according to the t-criterion), which indicates the statistical homogeneity of the age groups. Women with severe extragenital pathology were excluded from the study.

To determine the impact of uterine fibroids on quality of life and to assess symptoms, a specially developed questionnaire, the Uterine Fibroid Symptoms and Quality of Life (UFSQOL) questionnaire, was used. The Ukrainian version of the questionnaire was used [18]. As a result of the study, data were obtained characterizing the general, social, medical, emotional and sexual spheres of life of each patient with uterine leiomyoma. All items are rated on a 5-point Likert scale ranging from «not at all bothersome» to «very much so» for symptom severity items and «never» to «always» for quality of life items. Symptom severity and scale scores were summed and converted to a scale of 0 to 100 points. In the questionnaire used, the quality of life scale associated with each complaint is inversely related to the severity of the symptoms, with higher scores indicating better quality of life. Sections of the questionnaire included questions about general quality of life, severity of uterine

leiomyoma symptoms (pain, menorrhagia, metrorrhagia, feeling of «heaviness» in the small pelvis, etc.), sexual function, and internal well-being (presence or absence of shyness) in relation to the severity of uterine leiomyoma symptoms.

The Human MT (Melatonin) ELISA Kit (country of manufacture – China) was used to determine melatonin levels in the blood serum of the studied patients. Melatonin levels in the blood of women were determined once a day in the fasting state, venipuncture was performed at 8 o'clock in the morning.

Venous blood samples were taken during the follicular phase of the menstrual cycle. We used diagnostic sets of MAGLUMI company «Set of reagents for determination of progesterone», «Set of reagents for determination of estradiol» (country of manufacture – Germany). The concentrations of the specified steroid hormones were measured by the method of in vitro immunochemiluminescence analysis using a fully automated immunochemiluminescence analyzer of the MAGLUMI 1000 series. Blood was collected by venipuncture at 8 o'clock in the morning on the 5th day of the menstrual cycle.

Statistical processing was performed with the MedCalc software package (Ostende, Belgium) using the unpaired

t-test. The difference in results was considered significant at $p < 0.05$.

Ethical approval. The study was approved by the Commission on Biological and Medical Ethics of the Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Minutes № 4 of December 22, 2020) and was conducted in strict accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving human subjects. All patients signed an appropriate informed consent.

Connection with the scientific work of the department. The publication is a fragment of the research work of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University «Preserving and restoring of the reproductive health of women and girls with obstetric and gynecological pathology». State registration number: 0121U110020. Period of conduction: 01.01.2021-12.2025.

Results and their discussion

We found that in women diagnosed with uterine leiomyoma, the results of the questionnaire differed, as expected, from the results of the survey of practically healthy women in the control group (Table 1).

Table 1.

Results of the survey of women with uterine leiomyoma

	Study group (n=60)	Control group (n=20)
The general estimation of the quality of life, points	28,71 ± 14,65*	98,15 ± 3,45
Sexual function, points	32,50 ± 16,63*	99,38 ± 2,80
Internal well-being, points	29,83 ± 17,76*	99,90 ± 0,45
Expression of the clinical symptoms, points	74,27 ± 15,98*	1,72 ± 3,28

Note: 1. – $p < 0,01$, 2. – the standard deviation is indicated in the table.

As can be seen from Table 1, the assessment of quality of life in women of the experimental (study) group was more than three times lower than in the control group.

The distribution diagram of the assessment of quality of life in women with uterine leiomyoma is shown in Figure 1.

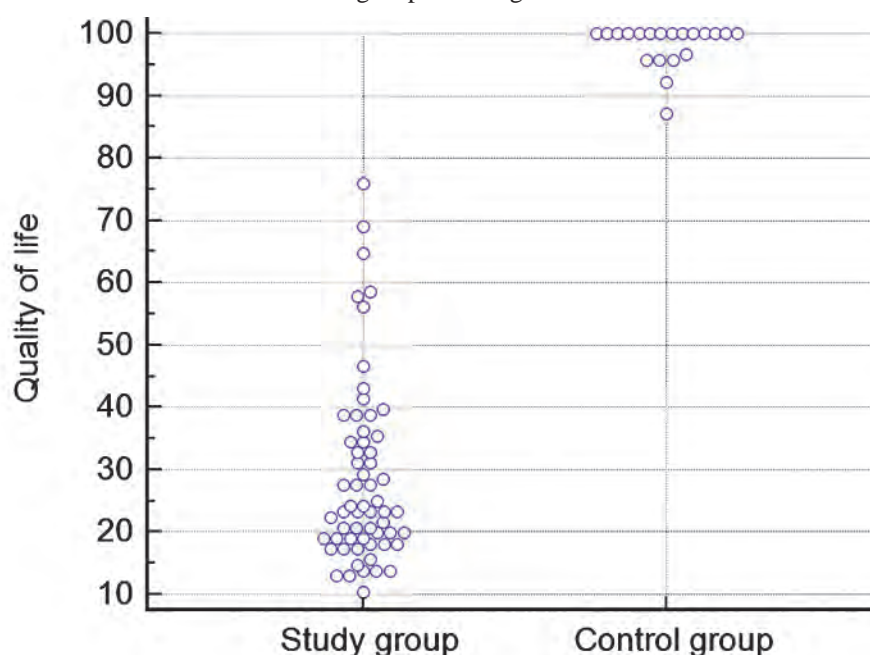


Fig. 1. Distribution diagram of assessment of quality of life in women with uterine leiomyoma and women of the control group, points.

As the patients in the experimental group indicated in the questionnaire, their overall assessment of their own sexual function was also significantly lower than that of the healthy women included in the control group. The distribution diagram of the self-assessment of sexual

function by patients with uterine leiomyoma is shown in Figure 2.

A distribution plot of self-rated internal well-being (presence or absence of the feeling of shyness) in patients with uterine leiomyoma is shown in Figure 3.

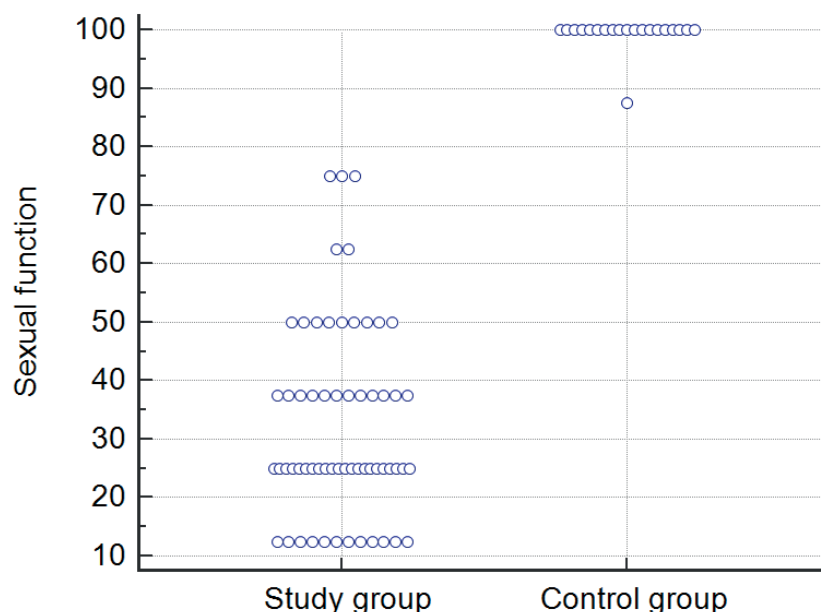


Fig. 2. Distribution diagram of the self-assessment of sexual function by patients with uterine leiomyoma and women of the control group, points.

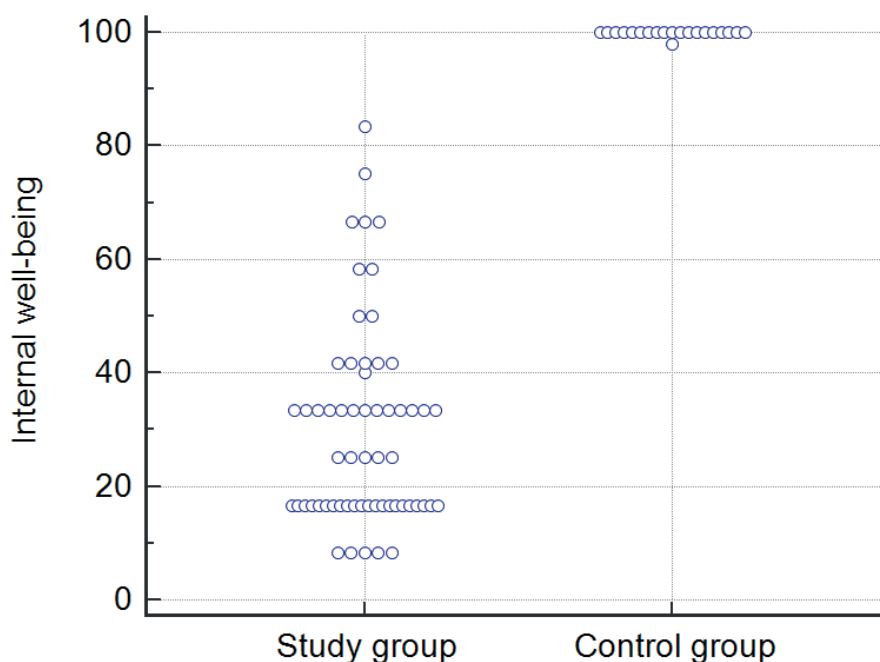


Fig. 3. Distribution diagram of the self-assessment of internal well-being in patients with uterine leiomyoma and women of the control group, points.

We found the following, in our opinion, very important fact: the level of melatonin in the blood plasma of patients with uterine leiomyoma was significantly

lower than the level of this hormone in practically healthy women (Table 2). The difference was about 27.6 percent.

Table 2.

The levels of melatonin in the blood plasma in women diagnosed with uterine leiomyoma

	Study group (n=60)	Control group (n=20)
Melatonin, ng/ml	111,08 ± 18,54*	153,50 ± 8,47

Note: 1. – $p < 0,01$, 2. – the standard deviation is indicated in the table.

Figure 4 shows a graphical presentation (in the form of a comparative diagram) of the difference in melatonin concentrations between the experimental and control groups of examined patients.

Levels of steroid hormones (estradiol and progesterone) were measured in patients with uterine leiomyoma and in practically healthy women included in the control group. The results are shown in Table 3.

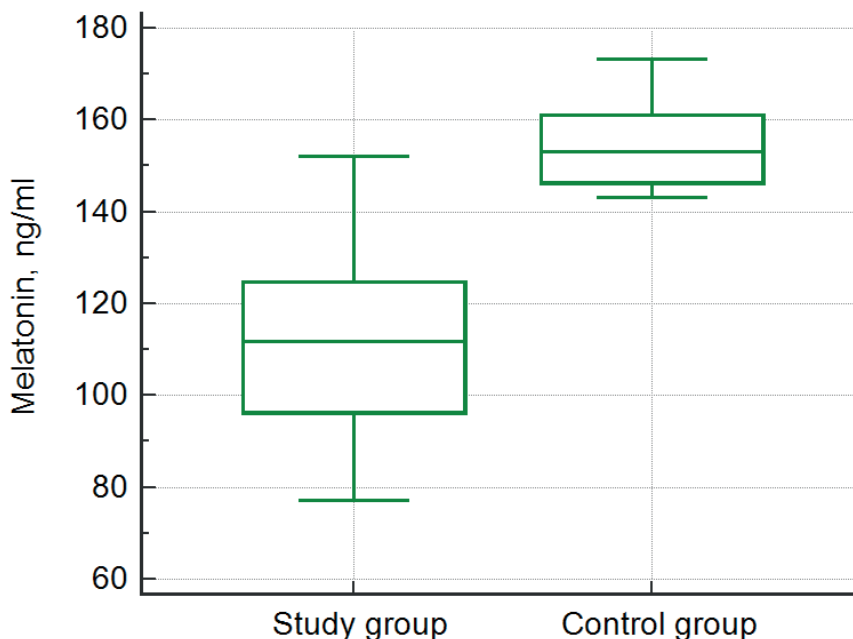


Fig. 4. Comparative chart of melatonin concentrations in blood plasma of women with uterine leiomyoma and of practically healthy women, ng/ml.

Table 3.

Concentrations of estradiol and progesterone measured in the blood plasma of women diagnosed with uterine leiomyoma

	Study group (n=60)	Control group (n=20)
Estradiol, pg/ml	107,38 ± 25,25*	36,15 ± 3,17
Progesterone, ng/ml	2,06 ± 0,43	1,13 ± 0,50

Note: 1. – $p < 0,01$, 2. – the standard deviation is indicated in the table.

We found no statistically significant differences in progesterone concentrations between the study groups. Instead, we found that the blood level of estradiol in

women with uterine leiomyoma was almost three times (2.97 times) higher than in the apparently healthy patients included in the control group (Figure 5).

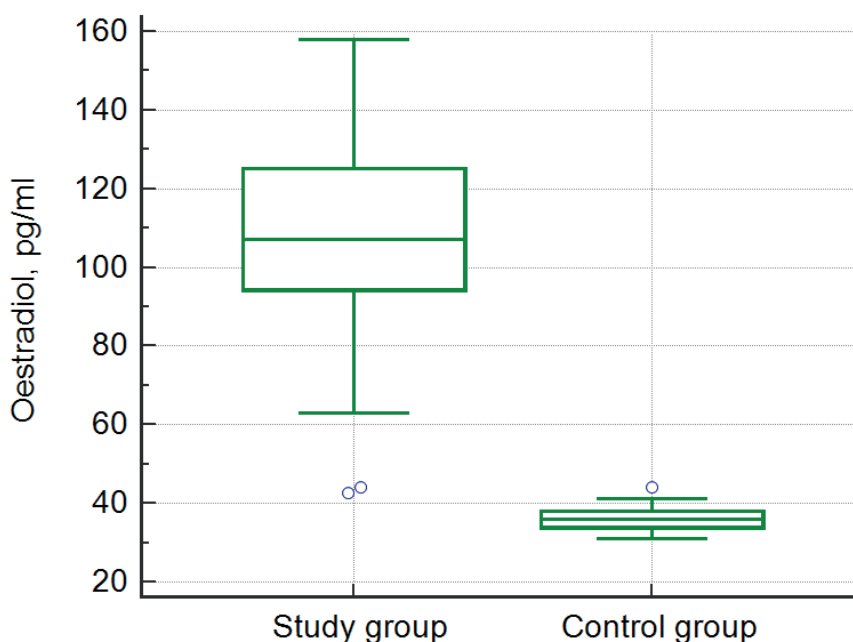


Fig. 5. Comparative chart of estradiol concentrations in blood plasma of women with uterine leiomyoma and practically healthy women.

We were also able to derive a regression equation that describes the relationship between the concentration of estradiol in the blood of patients with uterine fibroids and the severity of their symptoms, according to the results of the survey. The equation is the following:

$$y = 53,0655 + 0,2108 x$$

where x is the concentration of estradiol (pg/ml), y is the severity of complaints in points, according to the questionnaire used ($p=0,022$). Figure 6 shows a scatter plot with a regression line for the derived equation.

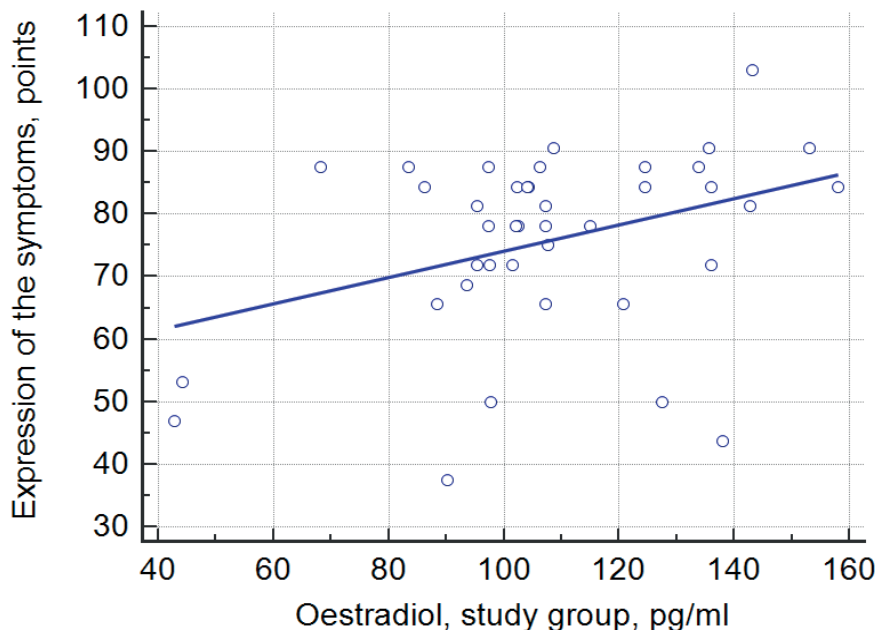


Fig. 6. Scatterplot with regression line describing the relationship between plasma estradiol concentrations in women with uterine leiomyoma and the severity of their complaints.

In discussing the results obtained, we note that the severity of symptoms in uterine leiomyoma has long attracted the attention of researchers and clinicians. Attempts to objectify and digitize women's complaints are described in many scientific papers [13, 17]. The severity of symptoms directly affects the ability of women of reproductive age to work and causes significant economic damage even in developed countries [13, 18]. For example, patients surveyed in France in 2016 with a diagnosis of uterine leiomyoma emphasized that this disease of theirs had a significant (from moderate to severe) impact on their quality of life in more than 64 % of cases, and seriously (on average by 28-33 %) worsened their internal well-being, sexual function, and general condition in these patients [18]. This is in general agreement with our data. However, we were unable to find in the literature studies similar to ours that correlated the severity of symptoms with hormone levels in the blood of patients of reproductive age diagnosed with uterine leiomyomas.

The results of our research are largely consistent with those reported in the literature. In particular, a statistically significant increase in the concentration of estradiol in the blood plasma of women of reproductive age with uterine leiomyoma compared to practically healthy women was observed in the groups studied by us. In our opinion, a decrease in the level of melatonin in the patients included in the study group prevents the protective effect of this hormone on the myometrium, which results not only in a more pronounced proliferation of smooth muscle cells [19], but also in the accumulation under the influence of estrogens at the site of the tumor of extracellular matrix, in particular of collagen, fibronectin and proteoglycans [14, 20-23], which causes a rapid increase in tumor volume and

provokes the appearance of complaints in such patients. We have been able to describe this pathophysiological pathway, which links the concentration of estradiol in the blood plasma of women with uterine leiomyoma and the severity of their complaints, using a linear regression equation, which, we believe, may have prognostic value regarding the clinical course of this pathology, particularly in predicting the severity of disease symptoms.

Conclusions

1. Patients of reproductive age diagnosed with uterine leiomyoma have a significant decrease in general self-assessment of quality of life, sexual function, and internal well-being compared to healthy women of the same age group.
2. The level of melatonin in the blood of women of reproductive age suffering from uterine leiomyoma significantly decreases (by 27.6 %), and the concentration of estradiol in such patients significantly increases (by 2.97 times), compared to healthy women of the same age group.
3. In women of reproductive age suffering from uterine leiomyoma, the severity of disease symptoms depends on the level of estradiol in blood plasma. This relationship is described by a linear regression equation that may have prognostic value in predicting the severity of disease symptoms.

Prospects for further research are to establish the pathophysiological mechanisms of the development of uterine leiomyoma in women of reproductive age, in particular, the processes of lipid peroxidation and angiogenesis. The influence of melatonin on these processes deserves special attention. These can be useful for the development of new mechanisms of treatment of the studied pathology.

References:

- Hoida NH, Oktysiuk Zh S. Analiz deyakykh pokaznykiv reproduktyvnoho zdorovia zhinochoho naselennya v Ukraini [Analysis of certain indexes of reproductive health of female population in Ukraine]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2022; 5 (151): 1-3. [Ukrainian]
- Semeniak AV, Yuz'ko OM, Nitsovych IR. Leiomioma matky ta vahitnist' [Uterine leiomyoma and pregnancy]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatal'na medytsyna*. 2018;2(28):93-8. [Ukrainian]
- Cao CD, Rico-Castillo J, De Cotiis D, Richard SD, Rosenblum NG, Chan JSY. Digital quantification of Ki-67 and PHH3 in the classification of uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol*. (2021) 40:549-55.
- Cheng LC, Li HY, Gong QQ, Huang CY, Zhang C, Yan JZ. Global, regional, and national burden of uterine fibroids in the last 30 years: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 7;9:1003605. doi: 10.3389/fmed.2022.1003605.
- Yarots'kyi MIE, Hychka SH, Doroha OP, Yarots'ka IV, Dem'ianenko LV. Kliniko-morfologichni osoblyvosti leiomyomy matky u zhinok reproduktyvnoho viku [Clinical and morphological features of uterine leiomyoma in women of reproductive age]. *Endokrynolohiia*. 2016;21(2):154-60. [Ukrainian]
- Potapov VO, Shpon'ka IS, Medvediev MV, Bondarieva VO, Honcharova-Bilets'ka HS. Suchasni pryntsyipy diahnozyky ta orhanozberihaiuchoho likuvannia leiomyomy matky (navchal'nyi posibnyk dlia studentiv likariv-interniv zahal'noho profiliiu, akusher-hinekologiv ta pataloanoatomam) [Modern principles of diagnosis and organ-preserving treatment of uterine leiomyoma]. *Dnipro-VAL*; 2017. 111 s. [Ukrainian]
- Baird DD, Patchel SA, Saldana TM, Umbach DM, Cooper T, Wegienka G, Harmon QE. Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Sep;223(3): 402.e1-402.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.016.
- Jayes FL, Liu B, Feng L, Aviles-Espinoza N, Leikin S, Leppert PC. Evidence of biomechanical and collagen heterogeneity in uterine fibroids. *PLoS One*. 2019 Apr 29;14(4): e0215646. doi: 10.1371/journal.pone.0215646.
- Jamaluddin MFB, Ko YA, Kumar M, Brown Y, Bajwa P, Nagendra PB, Skerrett-Byrne DA, Hondermarck H, Baker MA, Dun MD, Scott RJ, Nahar P, Tanwar PS. Proteomic Profiling of Human Uterine Fibroids Reveals Upregulation of the Extracellular Matrix Protein Periostin. *Endocrinology*. 2018 Feb 1;159(2):1106-1118. doi: 10.1210/en.2017-03018.
- Elhousseini H, Elkafas H, Abdelaziz M, Halder S, Atabiekov I, Eziba N, Ismail N, El Andaloussi A, Al-Hendy A. Diet-induced vitamin D deficiency triggers inflammation and DNA damage profile in murine myometrium. *Int J Womens Health*. 2018 Aug 29; 10:503-514. doi: 10.2147/IJWH.S163961.
- Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol*. 2021 May 25; 9:633180. doi: 10.3389/fcell.2021.633180.
- Ikhena DE, Bulun SE. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function. *Reprod Sci*. 2018 May;25(5):635-643. doi: 10.1177/1933719117725827.
- Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:99. Published 2008 Nov 12. doi:10.1186/1477-7525-6-99.
- Lin PH, Tung YT, Chen HY, Chiang YF, Hong HC, Huang KC, et al. Melatonin activates cell death programs for the suppression of uterine leiomyoma cell proliferation. *J Pineal Res*. 2020;68(1):12-20. doi: 10.1111/jpi.12620.
- Okatani Y, Morioka N, Wakatsuki A. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations. *J Pineal Res*. 2000;28(2):111-118. doi:10.1034/j.1600-079x.2001.280207.x.
- Laganà AS, Vergara D, Favilli A, et al. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(5):855-867. doi:10.1007/s00404-017-4515-5.
- Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, Guo XC, Gao X, Birnbaum LS, Pinn VW, Dixon D, Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations, *Hum Reprod Upd*, Vol 20, Iss 3, May/June 2014, Pages 309-333, doi:10.1093/humupd/dmt058.
- Hervé F, Katty A, Isabelle Q, Céline S. Impact of uterine fibroids on quality of life: a national cross-sectional survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:32-37. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.07.032.
- Salas A, López J, Reyes R, Évora C, de Oca FM, Báez D, et al. Organotypic culture as a research and preclinical model to study uterine leiomyomas. *Sci Rep*. 2020;10(1):5212-23. PMID: 32251338. PMCID: PMC7090073. doi: 10.1038/s41598-020-62158-w.
- Schoolmeester JK, Erickson LA. Uterine Leiomyoma. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(10):2150-51. PMID: 31585593. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.019
- Manta L, Suci N, Toader O, Purcărea RM, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life*. 2016;9(1):39-45.
- Naz S, Rehman A, Riyaz A, Jehangir F, Naeem S, Iqbal T. Leiomyoma: Its Variants And Secondary Changes A Five-Year Study. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31(2):192-5.
- Grube M, Neis F, Brucker SY, Kommos S, Andress J, Weiss M, et al. Uterine Fibroids – Current Trends and Strategies. *Surg Technol Int*. 2019;34:257-63.

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА РІВНІ МЕЛАТОНІНУ ТА СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ПЛАЗМІ КРОВІ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

Б. В. Соколов, А. М. Бербець, О. М. Юзько

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Лейоміома матки є найпоширенішим новоутворенням жіночої статеві системи, що складається з клітин гладких м'язів. Ця проліферативна патологія складає до 30 % гінекологічних захворювань, займаючи друге місце після запальних процесів органів малого тазу. Поява клінічних симптомів лейоміоми матки негативно впливає на якість життя таких пацієнток. Також

відомо, що при лейоміомі матки відбуваються зміни гормональної регуляції в жіночому організмі, зокрема, багато дослідників відзначали збільшення рівнів репродуктивних гормонів, а саме, естрадіолу, порівняно зі здоровими жінками. Однак не до кінця з'ясовано при даному захворюванні залишається роль такого важливого гормону, як мелатонін, який володіє антиоксидантними властивостями та здатен активізувати процеси фізіологічного апоптозу. Ці процеси потребують якнайдетальнішого вивчення.

Метою дослідження було визначити якість життя та рівні мелатоніну та стероїдних гормонів у жінок репродуктивного віку, у яких діагностовано лейоміому матки.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 60 жінок репродуктивного віку, у яких було діагностовано лейоміому матки. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок тієї ж вікової групи. Визначення якості життя проводилося за допомогою опитувальника UFS-QOL. Рівні мелатоніну в крові жінок встановлювалися однократно, натще, о 8-й годині ранку, для чого використовувався набір Human MT (Melatonin) ELISA Kit; також за допомогою діагностичних наборів фірми MAGLUMI для імунохемолумінесцентного аналізу вимірювали концентрації в плазмі крові репродуктивних стероїдних гормонів (естрадіолу та прогестерону) у фолікулярній фазі (5-й день менструального циклу).

Статистичну обробку виконували за допомогою програмного пакету MedCalc (Ostende, Бельгія) з використанням t-тесту для неоднакових вибірок. Різницю в результатах вважали вірогідно значимими при $p < 0,05$.

Дослідження було схвалено Комісією з біологічної та медичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 4 від 22 грудня 2020 р.) і проводилась в суворих відповідно до Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) для експериментів із залученням людей. Всі пацієнтки підписували відповідну інформовану згоду.

Публікація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології». Державний реєстраційний номер: 0121U110020. Термін виконання: 01.2021-12.2025 рр.

Результати. Встановлено, що у пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки спостерігається вірогідне зниження загальної самооцінки якості життя ($28,71 \pm 14,65$ бали згідно опитувальника UFS-QOL, у контрольній групі $98,15 \pm 3,45$ бали, $p < 0,01$), сексуальної функції ($32,50 \pm 16,63$ бали, в контрольній групі $99,38 \pm 2,80$ бали, $p < 0,01$) та внутрішнього самопочуття ($29,83 \pm 17,76$ бали, в контрольній групі $99,90 \pm 0,45$ бали, $p < 0,001$). Також нами виявлено, що рівень мелатоніну в крові жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки, вірогідно знижується на 27,6 % ($111,08 \pm 18,54$ ng/ml, в контрольній групі $153,50 \pm 8,47$ ng/ml, $p < 0,01$), а концентрація естрадіолу у таких пацієнток, за нашими даними, достовірно підвищується майже в три рази, порівняно з практично здоровими жінками ($107,38 \pm 25,25$ pg/ml, у контрольній групі $36,15 \pm 3,17$ pg/ml). Вираженість симптомів захворювання залежить від рівня естрадіолу в плазмі крові, що описується рівнянням лінійної регресії.

Висновки. 1. У пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки спостерігається вірогідне зниження загальної самооцінки якості життя, сексуальної функції та внутрішнього самопочуття. 2. Рівень мелатоніну в крові жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки, вірогідно (на 27,6 %) знижується, а концентрація естрадіолу у таких пацієнток достовірно (у 2,97 рази) підвищується, порівняно з практично здоровими жінками. 3. У жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки, вираженість симптомів захворювання залежить від рівня естрадіолу в плазмі крові. Ця залежність описується рівнянням лінійної регресії, що може мати прогностичне значення для передбачення тяжкості симптомів захворювання.

Ключові слова: лейоміома матки; якість життя; опитування; мелатонін.

Contact Information:

B. Sokolov – PhD student, Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: sokolov.postbox@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-7033>

Author ID (Scopus): 59143273500

A. Berbets – Doctor of Medical Sciences, Docent, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: andriy.berbets@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9027-5256>

Researcher ID: D-6526-2017

Scopus Author ID: 57204095952

O. Yuzko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: prof.yuzko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

Researcher ID: D-8126-2017

Scopus Author ID: 42962929800

Контактна інформація:

Соколов Богдан Вадимович – аспірант кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

e-mail: sokolov.postbox@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-7033>

Author ID (Scopus): 59143273500

Бербець Андрій Миколайович – д.мед.н., доцент, професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

e-mail: andriy.berbets@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9027-5256>

Researcher ID (Web of Science): D-6526-2017

Author ID (Scopus): 57204095952

Юзько Олександр Михайлович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

e-mail: prof.yuzko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

Researcher ID (Web of Science): D-8126-2017

Author ID (Scopus): 42962929800



Received for editorial office on 10/03/2024

Signed for printing on 10/05/2024

УДК: 618.14-072.1-007:618.177
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.13

АНАЛІЗ ВИЯВЛЕННЯ АНОМАЛЬНИХ ГІСТЕРОСКОПІЧНИХ ЗНАХІДОК У ЖІНОК З НЕПЛІДДЯМ

*Н. В. Коцабин*¹, *А. В. Бойчук*²,
*Л. Б. Николин*¹, *Якимчук Ю. Б.*²

Медичний центр репродуктивного здоров'я «Дамія»¹
(м. Івано-Франківськ, Україна),
Тернопільський національний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського² (м. Тернопіль, Україна)

Резюме

Стан здоров'я материнського організму та безпосередньо порожнини матки, яка є місцем першої зустрічі ембріона і прегравідарного ендометрія, мають надзвичайно важливе значення для нормального розвитку плідного яйця. Аномалії порожнини матки можуть бути причиною непліддя у 10-15 % жінок. Патологія порожнини матки розглядається однією з провідних причин невдалих спроб додаткових репродуктивних технологій (ДРТ), причин завмирання вагітностей на ранніх термінах.

Метою дослідження було провести аналіз гістероскопічних знахідок у жінок з непліддям за результатами офісної гістероскопії та порівняти з виявленою матковою патологією при ультразвуковому дослідженні (УЗД).

Матеріал і методи. Здійснено ретроспективний аналіз медичних карт 208 жінок з непліддям, яким було проведено офісну гістероскопію і біопсію ендометрію на базі медичного центру «Дамія». 94 (45,2 %) пацієнтки були з первинним і 114 (54,8 %) з вторинним непліддям. Всім жінкам проводилося передопераційне трансвагінальне УЗД на апараті Voluson S8. Гістероскопію виконували у проліферативну фазу менструального циклу за допомогою гістероскопу Bettocchi 5 мм з операційним каналом. Проводили огляд порожнини матки, бульбашковий тест для визначення прохідності маткових труб, прицільну біопсію ендометрію з гістологічним та імуногістохімічним дослідженнями, а також лікування виявленої патології.

Використовували пакет статистичного аналізу на базі Microsoft Excel та програму «Statistica 12.0» (StatSoft Inc., USA).

Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленій Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Всі вагітні оформили «Інформовану згоду на участь у дослідженні».

Дослідження виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021-2023 рр.)

Результати та висновки. Нормальна гістероскопічна картина виявлена у 164 (78,8 %) пацієнток, у 44 (21,2 %) діагностовані патологічні гістероскопічні знахідки, серед яких у жінок з первинним непліддям переважали поліпи ендометрію, при вторинному неплідді найчастіше виявляли синехії цервікального каналу і порожнини матки. Тест перевірки прохідності маткових труб показав більшу частоту випадків непрохідності обох труб при первинному неплідді, тоді, як при вторинному у більшості осіб труби були прохідні. Нормальний стан матки за УЗД встановлено у 174 жінок, з яких в 87,9 % пацієнток підтверджено відсутність патологічних утворень, в 12,1 % осіб виявлені аномальні гістероскопічні знахідки. Патологічні стани в матці при УЗД діагностовано в 34 пацієнток, гістероскопічне підтвердження яких було у 67,6 % жінок, в 32,4 % випадків візуалізувався нормальний стан матки. Доведена вища цінність офісної гістероскопії для виявлення та лікування патології порожнини матки у жінок з непліддям проти трансвагінального УЗД. Чутливість виявлення патологічних утворень в матці при гістероскопії становила 98,1 %, специфічність 96,4 % проти чутливості УЗД матки 87,9 %, специфічності 67,6 %. Висновок. Гістероскопію слід вважати невід'ємним етапом діагностики/лікування непліддя як у жінок з верифікованою патологією матки при УЗД, так і без виявлених аномалій.

Ключові слова: діагностика і лікування непліддя; офісна гістероскопія; трансвагінальне ультразвукове дослідження; патологія ендометрію; хронічний ендометрит.

Вступ

Стан здоров'я материнського організму та безпосередньо порожнини матки, яка є місцем першої зустрічі ембріона і прегравідарного ендометрія, мають надзвичайно важливе значення для нормального розвитку плідного яйця. Аномалії порожнини матки можуть бути причиною непліддя у 10-15 % жінок. За різними даними, поліпи ендометрія, субмукозні міоми, перегородки матки та внутрішньоматкові синехії виявляються за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), гістероскопії чи будь-якої комбінації у 10-50 % неплідних жінок [1, 2]. Патологія порожнини матки розглядається однією з провідних причин невдалих спроб додаткових

репродуктивних технологій (ДРТ), причин завмирання вагітностей на ранніх термінах [3].

Гістероскопія – це малоінвазивна гінекологічна процедура, яка в даний час вважається золотим стандартом як для оцінки, так і для лікування внутрішньоматкових факторів. У кокранівському огляді (2013) доведена ефективність гістероскопії для лікування підозрюваних аномалій матки у жінок з непліддям нез'ясованих причин або перед внутрішньоматковою інсемінацією, заплідненням in vitro або інтрацитоплазматичною ін'єкцією сперми [4]. Діагностична гістероскопія долає всі обмеження кюретажу матки та інших сліпих процедур і дозволяє, окрім ретельного огляду ендометрію

та порожнини матки, провести прицільну біопсію, подряпини ендометрію (endometrial scratch injury) у жінок з одним або кількома попередніми невдалими пересадками ембріона [5, 6, 7]. Автори також демонструють кращий репродуктивний результат при видалення внутрішньоматкових аномалій за допомогою оперативної гістероскопії [8].

Збільшення доступу до процедур гістероскопії в офісі має потенціал для покращення догляду за пацієнтами шляхом мінімізації фінансових і матеріально-технічних бар'єрів, сприяння спрощеній діагностиці і плануванню лікування, та потенційно запобігання непотрібним оперативним процедурам і анестезії. Офісна гістероскопія відноситься до процедур, які виконуються в амбулаторних умовах, без медикаментозного знеболення, супроводжується мінімальним болем, має низький ризик ускладнень і на сьогодні розглядається невід'ємною частиною діагностичного обстеження жінок з репродуктивними порушеннями. Так, за результатами проведення 2402 офісних гістероскопій Carmas et al. (2016), оцінка аномальної порожнини матки діагностована в 56,0 % випадків з 28,7 % міом, 27,2 % поліпів, 17,7 % синехій, 14,7 % гіпертрофії ендометрію, 9,0 % трофобластичних затримок і 7,7 % вад розвитку матки [9]. Частота ускладнень у офісної гістероскопії склала 0,05 %, а середня оцінка болю під час обстеження становила 3,57 з 10 [3,48-3,66] і 0,89 [0,83-0,95] через п'ять хвилин, що підтверджувало безпечність і безболісність проведення втручання [9].

Для того, щоб забрати дискомфорт, спричинений гінекологічними дзеркалами і кульовими щипцями, пацієнтам при проведенні офісної гістероскопії Bettocchi & Selveggi (1995) вперше запропонували вагіноскопичний підхід, при якому для візуалізації шийки матки під час вагіноскопії автори пропонували простежити за слизом, кров'ю або нитками слизу з цервікального каналу [10]. За висновками Di Spiezio Sardo et al. (2021), гістероскопія за принципом «побачити та пролікувати» пододала розрив між діагностичною та оперативною гістероскопією [11]. Гістероскопи меншого діаметру полегшили виконання офісної гістероскопії, що зменшило навантаження на операційні, а застосування фізіологічного розчину як середовища для розширення дозволило використовувати біполярну енергію і, таким чином, зменшити поширення тепла через тканину під час процедури та знизити частоту ускладнень [12].

Сучасні дослідження, зокрема Gkrozou et al. (2023), Vitale et al. (2023), для діагностики та лікування найпоширеніших патологій матки, шийки матки та піхви пропонують розглядати виконання офісної гістероскопії, зберігаючи традиційні резектоскопічні операції виключно для складних випадків (наприклад, абляції ендометрію) або певних патологій (міоми > 2 см, перегородки з широкою основою, поліпи великих розмірів). У цьому контексті традиційну хірургію та офісну хірургію слід вважати як доповнення одна до одної, що має надати клініцистам кращі варіанти під час вибору найбільш відповідної стратегії лікування у кожному випадку [13, 14].

На сьогодні сонографія малого таза є першим засобом і первинним методом оцінки будь-якої підозрюваної патології органів малого таза після клінічного

огляду [15]. Цінність трансвагінального УЗД матки полягає в діагностиці аномалій форми матки, перетинок, аномальної товщини і контуру ендометрія, поліпів, міом матки [16, 17]. Однак, незважаючи на високу точність і специфічність, хибнопозитивні або хибнонегативні результати, за даними різних авторів, можуть бути в 20-30 % випадків [18]. Так, результати Poliakova et al. (2019) періопераційного УЗД матки 156 жінок перед гістероскопією або вишкрібанням порожнини матки продемонстрували загальну чутливість, специфічність, позитивну прогностичну цінність, негативну прогностичну цінність і точність цього методу у діагностиці поліпів ендометрія 69 %, 51 %, 73 %, 46 % і 63 % відповідно [19]. За висновками авторів отримані дані вказують на доцільність проведення подальших діагностичних інвазивних процедур.

Представлений командою науковців під керівництвом Di Spiezio Sardo et al. (2022) аналіз чотирьох досліджень із включенням 1295 пацієнтів показав, що біопсія ендометрія, отримана під гістероскопічною візуалізацією, асоціювалася зі значно вищим рівнем адекватності зразка (RR 1,13, 95 % CI 1.10-1,17) і значно нижчим ризиком невдалого виявлення гіперплазії ендометрія чи раку ендометрія (RR 0,16, 95 % CI 0,03-0,92) порівняно з сліпим забором ендометрія при вишкрібанні порожнини матки [20].

Мета дослідження. Провести аналіз гістероскопічних знахідок у жінок з непліддям за результатами офісної гістероскопії та порівняти з виявленою матковою патологією при ультразвуковому дослідженні.

Матеріали та методи

У дослідженні здійснено ретроспективний аналіз медичних карт 208 пацієток з непліддям, яким було проведено офісну гістероскопію і біопсію ендометрію на базі медичного центру «Дамія» за період 2022-2023 років. Середній вік жінок становив 32,14±2,95 роки (25-38 років). 94 (45,2 %) хворі були з первинним і 114 (54,8 %) з вторинним непліддям.

Критеріями включення у дослідження були непліддя, анатомічно правильна форма матки за даними трьохвимірному УЗД. Критеріями виключення були наступні: сильна менструальна кровотеча, лейоміома 0, 1 і 2 типів більше 1,5 см, тяжка екстрагенітальні захворювання, активна інфекція статевих органів, позитивний тест на вагітність. Всім жінкам проведено консультування перед початком дослідження і отримано інформовану письмову згоду на участь.

Всім жінкам перед проведенням гістероскопії було проведено трансвагінальне УЗД на апараті Voluson S8. Офісну гістероскопію проводили на гінекологічному кріслі з використанням гістероскопа Bettocchi 5 мм з операційним каналом у проліферативну фазу менструального циклу (на 6-12 дні). Гістероскопія була виконана за допомогою вагіноскопичного підходу (без використання дзеркал та розширення цервікального каналу) за технікою «без дотику», при якій гістероскоп вводили одразу в піхву простим відокремленням великих статевих губ легким дотиком. Для розширення використовували фізіологічний розчин температурою не нижче 37

градсів Цельсія. Після процедури пацієнтка спостерігалася в клініці протягом 30 хвилин щодо будь-якого болю, дискомфорту чи будь-яких інших ускладнень. Під час гістероскопії всім пацієнткам було проведено огляд порожнини матки, бульбашковий тест для визначення прохідності маткових труб, прицільну біопсію ендометрію щипцями з подальшим гістологічним та імуногістохімічним дослідженням, а також лікування виявленої патології (поліпектомія, розсічення синехій цервікального каналу і порожнини матки, консервативна міомектомія). Описували ознаки, характерні для хронічного ендометриу: симптом полуниці – великі ділянки гіперемованого ендометрію з білими центральними точками; вогнищева гіперемія – невеликі ділянки гіперемованого ендометрію; геморагічні плями – вогнищеві червоні ділянки з різкими та неправильними межами, можливо, суцільно з капіляром; мікрополіпи: невеликі внутрішньоматкові новоутворення розміром <1 мм з судиною, розподілені на локальних ділянках або на всій поверхні ендометрію; товстий і блідий вигляд ендометрію у фолікулярній фазі внаслідок набряку стромы (нормальний вигляд ендометрію під час секреторної фази). Результати фіксувалися за допомогою стандартного протоколу медичної документації. Медичні записи були зведені в таблиці та проаналізовані.

Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично з використанням пакету статистичного аналізу на базі Microsoft Excel та програми «Statistica 12.0»

(StatSoft Inc., USA). З метою оцінки достовірності різниці даних у групах порівняння застосовували параметричний t-тест Ст'юдента. Різницю між величинами, які порівнювались, вважали достовірною при $p < 0,05$. Валідність УЗД та гістероскопії розраховували у формі чутливості і специфічності.

Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленій Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Всі вагітні оформили «Інформовану згоду на участь у дослідженні».

Дослідження виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021-2023 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення.

Основним показанням до проведення гістероскопії було непліддя. На момент звернення тривалість непліддя у жінок становило від 1 до 14 років: 1-3 роки – 81 (38,9 %), 4-6 років – 102 (49,0 %), 7-9 років – 15 (7,2 %), ≥ 10 років – 10 (4,8 %) пацієнток. Первинне непліддя діагностовано у 94 (45,2 %), вторинне у 114 (54,8 %) жінок (табл. 1).

Таблиця 1

Види непліддя у обстежених жінок, (n=208)

Вид непліддя	Абс. (n)	Відсоток (%)
Первинне	94	45,2
Вторинне:	114	54,8
- пологи	29	25,4
- аборти	42	36,8
- пологи і аборти	43	37,7

Нормальна гістероскопічна картина виявлена у більшості – 164 (78,8 %) пацієнток, у 44 (21,2 %) діагностовані патологічні гістероскопічні знахідки, серед яких найчастішими були синехії цервікального каналу

у 25/44 (56,8 %) і порожнини матки у 14/44 (31,8 %), поліпи ендометрію у 16/44 (36,4 %). Частота виявлених аномалій різнилася у пацієнток з первинним і вторинним непліддям (табл. 2).

Таблиця 2

Частота патологічних станів, виявлених під час гістероскопії у жінок в залежності від виду непліддя, абс. (%)

Патологічні стани	Первинне непліддя (n=94)	Вторинне непліддя (n=114)	p
Відсутність маткової патології	76 (80,9)	88 (77,2)	> 0,05
Патологічні знахідки	18 (19,1)	26 (22,8)	> 0,05
Поліп цервікального каналу	3 (3,2)	2 (1,8)	> 0,05
Поліп ендометрію	12 (12,8)	4 (3,5)	0,02
Синехії цервікального каналу	6 (6,4)	19 (16,7)	0,03
Синехії порожнини матки	2 (2,1)	12 (10,5)	0,03
Субмукозна міома	1 (1,1)	1 (0,9)	> 0,05
Ознаки хронічного ендометриу	40 (42,6)	58 (50,9)	> 0,05
Прохідні обидві маткові труби	45 (47,9)	80 (70,2)	0,001
Прохідна одна маткова труба	15 (16,0)	9 (7,9)	> 0,05
Не прохідні труби	34 (36,2)	25 (21,9)	0,03

Примітки: p – порівняно з випадками в групах

Так, відсоток поліпів ендометрія достовірно майже в 3,6 раза був вищим у пацієток з первинним непліддям ($p < 0,05$), а при вторинному неплідді вірогідно переважали синехії цервікального каналу і порожнини матки відповідно в 2,6 і 5,0 раза (в обох випадках $p < 0,05$). Під час проведення гістероскопії у 42,6 % з первинним і у 50,9 % з вторинним непліддям візуалізувалися характерні ознаки хронічного ендометриту ($p > 0,05$). Тест перевірки прохідності маткових труб показав достовірно більшу частоту випадків непрохідності обох труб при первинному неплідді в 1,7 раза ($p < 0,05$), тоді, як при вторинному у більшості (70,2 %) жінок труби були прохідні ($p < 0,01$).

За результатами гістологічного аналізу встановлено наявність залозистих поліпів цервікального каналу у 2,4 % і ендометрія у 6,3 % пацієток, фіброзно-залозистих у 1,0 %, лейоміоми матки у 1,0 % пацієток, невнощінного відторгнення ендометрію під час попередніх циклів у 25/208 (12,0 %) випадків. Ендометрій проліферативного типу діагностовано у 183/208 (88,0 %) пацієток. Хронічний ендометрит підтверджено імуногістохімічно у 90/208 (43,3 %) пацієток, тоді як у 8/208 (3,8 %) спростований. Статистично доведено, що чутливість виявлення патологічних утворень в матці при гістероскопії становить 98,1 %, специфічність 96,4 %, хронічного ендометриту чутливість 96,2 %, специфічність 92,8 %.

У роботі ми порівняли результати УЗД органів малого тазу з наступними даними отриманими при гістероскопії. Нормальний стан матки за параметрами УЗД встановлено у 174 жінок, з яких у 153 (87,9 %) пацієток підтверджено відсутність патологічних утворень в матці, однак в 21 (12,1 %) особи виявлені поліпи цервікального каналу (2) і ендометрія (6), синехії цервікального каналу (3) і порожнини матки (10), субмукозна міома матки (2). Патологічні знахідки в матці при УЗД діагностовані в 34 пацієток, гістероскопічне підтвердження яких відмітили у 23 (67,6 %) жінок, у 11 (32,4 %) випадків діагностований нормальний стан матки, що свідчить, що високу ймовірність не співпадіння діагнозів при УЗД з подальшими знахідками при гістероскопії. Отже, встановлено, що чутливість УЗД стану матки становить 87,9 %, специфічність 67,6 %.

У роботі показано, що загальна частота аномальних гістероскопічних знахідок достовірно не різнилася в групах жінок з первинним і вторинним непліддям. Проте, в групі з вторинним непліддям вірогідно переважали випадки синехій цервікального каналу і порожнини матки, що ймовірно пов'язано з попередніми вагітностями, абортами, з проведенням дилатації та кюретажу, попереднім оперативним розродженням. У групі осіб з первинним непліддям поліпи ендометрію становили більш ніж половину випадків (55,6 %) всіх патологічних виявлених аномалій під час гістероскопії. Також у цій групі встановлено достовірно більший відсоток двобічної непрохідності маткових труб. Наші дані співпадають з результатами, наведеними у роботі Huseiny & Soliman [21]. Також ці автори показали, що серед 143 жінок, які мали нормальне УЗД, у 21 жінки були виявлені відхилення від норми при гістероскопії

з негативним прогностичним значенням 85,3 % (95 % СІ: 78,43-90,67 %) для УЗД. З іншого боку, серед 64 жінок з УЗД перед гістероскопічним втручанням у 21 жінки зареєстровано позитивне прогностичне значення 67,19 % (95 % СІ: 54,31-78,41 %) для УЗД. Ретроспективне дослідження проведене в Україні в 2019 році надало підтвердження про недостатню точність сонографічної діагностики поліпів ендометрію. Це базувалося наданих обстеження 26 % жінок, чий діагноз не був підтверджений гістологією. Хибнонегативний результат був у 54 % жінок, які мали поліпи виявлені при гістероскопії, які не були діагностовані при УЗД на передопераційному етапі [19].

У нашому дослідженні доведено, що чутливість виявлення маткових аномальних утворень в матці при гістероскопії становить 98,1 %, специфічність 96,4 %, проти чутливості УЗД стану матки 87,9 %, специфічності 67,6 %. Breitkopf et al. також прийшли до висновку, що незважаючи на те, що трансвагінальне УЗД є широко доступним і малоінвазивним, існує висока ймовірність пропустити вогнищеві ураження, зокрема ендочервікальні ураження і ледь помітні тонкі ураження в устях маткових труб. Автори також показали, що вагінальне УЗД має чутливість 85 %, специфічність 84 %, що є нижчим порівняно з гістероскопією, яка має чутливість 99 % і специфічність 95 % [22].

Переваги діагностичної цінності гістероскопії підтверджені у роботі Флаксемберг (2021), у якій при проведенні гістероскопії найчастіше порожнина матки у жінок з міомою матки характеризувалася нерівним рельєфом стінок (47,7 %) і неправильною формою (43,1 %) за рахунок деформації субмукозними (14,4 %) і інтрамуральними вузлами з центрипетальним ростом (30,6 %), що відмічалось достовірно частіше порівняно з даними УЗД (13,9 %; $p < 0,05$). Серед патологій ендометрія переважали поліпи ендометрія (55,6 %), що відповідало даним гістологічного дослідження (59,7 %) і спостерігалось в два рази частіше порівняно з даними УЗД (23,1 %) [23].

Висновки Bouet et al. (2016) постулюють, що ендометріальний фактор повторної невдачі імплантації після екстракорпорального запліднення і повторної втрати вагітності повинен знаходитися під постійним контролем. Однією з етіологій у цьому випадку є хронічний ендометрит, який зазвичай протікає безсимптомно. На відміну від УЗД, офісна гістероскопія може допомогти діагностувати хронічний ендометрит за допомогою прямої візуалізації набряку слизової оболонки, вогнищеві або дифузної гіперемії ендометрію та наявності мікрополіпів (< 1 мм) із гістологічним визначенням плазматичних клітин у стромі ендометрія із імуногістохімічним дослідженням, що вважається золотим стандартом діагностики [3].

Підсумовуючі отримані результати, можна стверджувати, що гістероскопія не є діагностичною процедурою першої лінії для кожного клінічного сценарію. Однак його діагностична чутливість і специфічність при оцінці маткової патології перевершує таку неінвазивну методику, як трансвагінальна сонографія. Гістероскопія дозволяє не тільки задовільно оцінити

порожнину матки, але й зрештою вилікувати внутрішньоматкову патологію, що може позитивно вплинути на фертильність як у спонтанних, так і в циклах допоміжних репродуктивних технологій. Завдяки своїм діагностичним і лікувальним можливостям гістероскопію слід розглядати як необхідний етап діагностики/лікування безпліддя як у жінок з встановленою патологією матки на УЗД, так і без виявлених аномалій. Однак, як стверджують Genovese et al. (2021), у разі підозри на ваду розвитку матки гістероскопія повинна бути інтегрована з іншими тестами (тривимірним (3D) УЗД або магнітно-резонансною томографією) для діагностичного підтвердження [24].

Висновки

1. Серед гістероскопічних знахідок у жінок з первинним непліддям переважали поліпи ендометрію, при вторинному неплідді найчастіше виявляли синехії цервікального каналу і порожнини матки. Тест перевірки прохідності маткових труб показав достовірно більшу

частоту випадків непрохідності обох труб при первинному неплідді, тоді, як при вторинному у більшості осіб труби були прохідні.

2. У роботі доведена вища цінність офісної гістероскопії для виявлення та лікування патології порожнини матки у жінок з непліддям проти трансвагінального ультразвукового дослідження. Так, чутливість виявлення патологічних утворень в матці при гістероскопії становила 98,1 %, специфічність 96,4 % проти чутливості УЗД стану матки 87,9 %, специфічності 67,6 %.

3. Завдяки своїм діагностичним і лікувальним можливостям гістероскопію слід розглядати як невід'ємний етап діагностики/лікування безпліддя як у жінок з верифікованою патологією матки при ультразвуковому дослідженні, так і без виявлених аномалій.

Конфлікт інтересів: автори заявляли відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: самофінансування

Література.

1. Wang Y, Deng S, Tian Q, Sun A, Chen R, Luo M, et al. Pregnancy Outcome of Infertile Patients with Uterine Malformation after Hysteroscopic and Laparoscopic Surgery. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2023;50(12):256. doi: 10.31083/j.ceog5012256
2. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Treating suspected uterine cavity abnormalities by hysteroscopy to improve reproductive outcome in women with unexplained infertility or prior to IUI, IVF, or ICSI. *Gynecol Surg.* 2013;10(3):165-7. doi: 10.1007/s10397-013-0798-0
3. Bouet PE, Hachem EIH, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106-10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025
4. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2018[cited 2024 Jan 5];12(12):CD009461. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009461.pub4/full> doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub4
5. Луцький А, Кузьміна І, Луцька С. Роль гістероскопії у діагностиці патології ендометрію та при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник Харківського національного університету імені ВН Каразіна, серія Медицина.* 2023;47(7):12-24. doi: 10.26565/2313-6693-2023-47-02
6. Авраменко НВ, Постоленко ВЮ, Авраменко НВ. Можливості сучасних методів діагностики у жінок з безпліддям при хронічному ендометриті. *Буковинський медичний вісник.* 2020;24(1):3-9. doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.1
7. Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Valenti G, Sapia F, et al. Endometrial scratch injury for women with one or more previous failed embryo transfers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*[Internet]. 2018[cited 2024 Feb 9];110(4):687-702.e2. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(18\)30394-7/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(18)30394-7/fulltext) doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.040
8. Vitale SG, Angioni S, Parry JP, Di Spiezio Sardo A, Haimovich S, Carugno J, et al. Efficacy of Hysteroscopy in Improving Fertility Outcomes in Women Undergoing Assisted Reproductive Technique: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Obstet Invest.* 2023;88(6):336-48. doi: 10.1159/000534794
9. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(5):445-50. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.007
10. Cooper NA, Smith P, Khan KS, Clark TJ. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain. *BJOG.* 2010;117(5):532-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02503.x
11. Mahmood T, Ventura SC, Messinis I, Mukhopadhyay S, editor. *The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics and Gynaecology.* Cambridge University Press; 2021:376-442. doi: 10.1017/9781108863049 https://www.cambridge.org/core/books/ebcog-postgraduate-textbook-of-obstetrics-gynaecology/EBEACE585AA737D2EAF3B7D53ED5E5CF?pageNum=2&searchWithinIds=EBEACE585AA737D2EAF3B7D53ED5E5CF&productType=BOOK_PART&searchWithinIds=EBEACE585AA737D2EAF3B7D53ED5E5CF&productType=BOOK_PART&sort=mtdMetadata.bookPartMeta._mtdPositionSortable%3Aasc&pageSize=30&template=cambridge-core%2Fbook%2Fcontents%2Flistings&ignoreExcusions=true
12. Moore JF, Carugno J. Hysteroscopy [Internet]. In: *Stat Pearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Treasure Island (FL); 2023[update 2023 Jul 18; cited 2024 Jan 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232015/>
13. Gkrozou F, Vatopoulou A, Skentou C, Paschopoulos M. Diagnosis and Treatment of Adenomyosis with Office Hysteroscopy – A Narrative Review of Literature. *Diagnostics*[Internet]. 2023[cited 2024 Feb 2];13(13):2182. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/13/2182> doi: 10.3390/diagnostics13132182
14. Vitale SG, Della Corte L, Ciebiera M, Carugno J, Riemma G, Lasmar RB, et al. Hysteroscopic Endometrial Ablation: From Indications to Instrumentation and Techniques-A Call to Action. *Diagnostics.* 2023;13(3):339. doi: 10.3390/diagnostics13030339

15. Recker F, Weber E, Strizek B, Gembruch U, Westerway SC, Dietrich CF. Point-of-care ultrasound in obstetrics and gynecology. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(4):871-6. doi: 10.1007/s00404-021-05972-5
16. Karena ZV, Mehta AD. Sonography Female Pelvic Pathology Assessment, Protocols, and Interpretation[Internet]. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Treasure Island (FL); 2023[update 2023 Aug 14; cited 2024 Jan 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585034/>
17. Ibadova Sh T. Structure of Hyperplastic Processes of the Uterus in Menopausal Women According to the Results of an Echographic Study. *JMBS.* 2022;7(4):36-40. doi: 10.26693/jmbs07.04.036
18. Yao Y, Lv W, Xie X, Cheng X. The value of hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2019;8(4):1179-87. doi: 10.21037/tcr.2019.06.33
19. Poliakova Y, Lutsenko N. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Sonography in the Detection of Endometrial Polyps. *Journal of Diagnostic Medical Sonography.* 2019;36(1):31-5. doi: 10.1177/8756479319879374
20. Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Carugno J, Pacheco LA, Zizolfi B, Haimovich S, et al. Endometrial biopsy under direct hysteroscopic visualisation versus blind endometrial sampling for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer: Systematic review and meta-analysis. *Facts Views Vis Obgyn.* 2022;14(2):103-10. doi: 10.52054/FVVO.14.2.023
21. El Huseiny AM, Soliman B. Hysteroscopic findings in infertile women: A retrospective study. *Middle East Fertility Society Journal.* 2013;18(3):154-8. doi:10.1016/j.mefs.2013.04.005
22. Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR. Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):120-5. doi: 10.1097/01.AOG.0000130065.49187.c8
23. Флаксемберг МА. Роль гістерорезектоскопії в діагностиці та лікуванні жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;5:61-4. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.240028
24. Genovese F, Di Guardo F, Monteleone MM, D'Urso V, Colaleo FM, Leanza V, et al. Hysteroscopy as An Investigational Operative Procedure in Primary and Secondary Infertility: A Systematic Review. *Int J Fertil Steril.* 2021;15(2):80-7. doi: 10.22074/IJFS.2020.134704

ANALYSIS OF THE DETECTION OF ABNORMAL HYSTEROSCOPIC FINDINGS IN WOMEN WITH INFERTILITY

N. V. Kotsabyn¹, A. V. Boychuk², L. B. Nykolyn¹, Y. B. Yakymchuk²

¹**Reproductive Health Medical Center «Damiya», Ivano-Frankivsk**

²**Ternopil National Medical University named after I. Horbachevsky, Ternopil**

Summary.

The state of health of the mother's body and directly of the uterine cavity, which is the place of the first meeting of the embryo and the pregravid endometrium, are extremely important for the normal development of the fertile egg. Abnormalities of the uterine cavity can be the cause of infertility in 10-15 % of women. Pathology of the uterine cavity is considered one of the leading causes of unsuccessful attempts at additional reproductive technologies (ART), causes of early pregnancy loss.

The aim of this study was to analyze hysteroscopic findings in women with infertility based on the results of office hysteroscopy and compare them with uterine pathology detected by ultrasound (US).

Material and methods. A retrospective analysis of the medical records of 208 women with infertility who underwent office hysteroscopy and endometrial biopsy was performed. 94 (45.2 %) patients had primary infertility and 114 (54.8 %) had secondary infertility. All women underwent preoperative transvaginal US on a Voluson S8 unit. A 5 mm Bettocchi hysteroscope with a surgical channel was used during the proliferative phase of the menstrual cycle. Examination of the uterine cavity, a bubble test to determine tubal patency, targeted endometrial biopsy with histologic and immunohistochemical studies, and treatment of any pathology detected were performed. A statistical analysis package based on Microsoft Excel and the «Statistica 12.0» program (StatSoft Inc., USA) was used.

Patients' rights were respected in accordance with the Declaration of Helsinki «Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects» developed by the World Medical Association, «Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO)». All pregnant women issued «Informed consent to participate in the study.»

The study was carried out within the framework of the National Development Program «Improvement of diagnosis and treatment of pregnant women with a burdened somatic history» of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky, state registration number N 0121U100153, implementation period 2021-2023)

Results and conclusions. 164 (78.8 %) patients had a normal hysteroscopic picture, 44 (21.2 %) had pathological hysteroscopic findings, among which endometrial polyps predominated in women with primary infertility, and synechiae of the cervical canal and uterine cavity were most frequently found in secondary infertility. The tubal patency test showed a higher frequency of cases of obstruction of both fallopian tubes in primary infertility, while in secondary infertility the tubes were patent in most people. The normal state of the uterus according to US was determined in 174 women, of whom 87.9 % were confirmed to have no pathological formations, and 12.1 % of them had abnormal hysteroscopic findings. Pathological conditions of the uterus were diagnosed by ultrasound in 34 patients, which was confirmed by hysteroscopy in 67.6 % of women, in 32.4 % of cases the normal state of the uterus was visualized.

The higher value of office hysteroscopy for detection and treatment of uterine cavity pathology in women with infertility compared to transvaginal ultrasound has been proven. The sensitivity of detection of pathological formations in the uterus during hysteroscopy was 98.1 %, specificity of 96.4 %, while the sensitivity of ultrasound of the uterus was 87.9 %, specificity of 67.6 %. Hysteroscopy should be considered an integral stage in the diagnosis/treatment of infertility both in women with confirmed uterine pathology by ultrasound and in those without detected abnormalities.

Key words: Diagnosis and Treatment of Infertility; Office Hysteroscopy; Transvaginal Ultrasound Examination; Endometrial Pathology; Chronic Endometritis.

Контактна інформація:

Коцабин Наталія Володимирівна – к.мед.н., лікар акушер-гінеколог вищої категорії, головний лікар медичного центру репродуктивного здоров'я «Дамія» (м. Івано-Франківськ, Україна)
e-mail: nykolynnataliya@yahoo.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-002-8264-6475>

Бойчук Алла Володимирівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)
e-mail: boychuk_alla@tdmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-002-2191-0383>

Николин Леся Богданівна – к.мед.н., лікар акушер-гінеколог вищої категорії, медичний директор медичного центру репродуктивного здоров'я «Дамія» (м. Івано-Франківськ, Україна)
e-mail: nykolyn@yahoo.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-002-8264-6475>

Якимчук Юлія Богданівна – доктор філософії, асистент кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)
e-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-00239-1310>

Contact Information:

Nataliya Kotsabyn – PhD, MD, Head of the reproductive health center «Damiya» (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
e-mail: nykolynnataliya@yahoo.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-00239-1310>

Alla Boychuk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Ternopil National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
e-mail: boychuk_alla@tdmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-002-2191-0383>

Lesya Nykolyn – PhD, MD, Medical director of the reproductive health center «Damiya» (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
e-mail: nykolyn@yahoo.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-00239-1310>

Yuliia Yakymchuk – PhD, assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Ternopil National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
e-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-00239-1310>



Надійшло до редакції 11.03.2024 р.
Підписано до друку 10.05.2024 р.

UDC: 611.134.31/.35.068-053.13/15
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.14

FETAL ANATOMICAL VARIABILITY OF THE ULNAR AND RADIAL ARTERY SYSTEM

O. A. Koval, T. V. Khmara, I. I. Zamorskii,
M. I. Kryvchanska, O. V. Garvasiuk

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Variability in the topography of the arteries of the upper extremity is associated with fetal development. Determination of individual anatomical variants of the upper extremity blood supply at different stages of ontogeny, especially in human fetuses, is of great practical importance in vascular surgery.

Aim of the study. *To study the individual anatomical variability of the ulnar and radial arteries in human fetuses of different ages.*

Material and methods. *The study of variants of the topography of the branches of the radial and ulnar arteries, the peculiarities of the formation of the superficial palmar arterial arch was carried out on 46 preparations of the upper extremities of 23 human fetuses 81. 0-375, 0 mm parieto-coccygeal length using macromicroscopic dissection, vascular injection and morphometry without external signs of anatomical abnormalities or congenital malformations of skeletal, fascial-muscular and vascular-nerve structures of the upper extremities.*

Results and discussion. *Our study demonstrated fetal anatomical variability and bilateral asymmetry of the right and left upper extremity arteries in human fetuses. Thus, in a fetus with a PCL of 210.0 mm, the right brachiocephalic artery was found to originate from the right axillary artery. It should be noted that the initial portion of the right brachiocephalic artery passed anteriorly, not posteriorly, to the median nerve, and at the level of the middle third of the anterior shoulder region, the artery occupied a superficial position relative to the median nerve, which is located in the lateral bicipital groove of the shoulder. The brachiocephalic artery was then directed in an oblique lateral direction to the lateral surface of the forearm. In this fetus, a high origin of the right ulnar artery was found, which originated from the trunk of the brachiocephalic artery in the upper third of the right anterior shoulder region. At the border of the middle and lower thirds of the anterior shoulder region, the ulnar artery crossed the ulnar nerve anteriorly and passed with it in the median biceps groove of the shoulder. 3.0 mm below the beginning of the ulnar artery, the superior circumflex ulnar artery bifurcated from the brachiocephalic artery, and in the lower third of the anterior shoulder region, a common trunk bifurcated from the brachiocephalic artery and bifurcated into the middle and inferior circumflex ulnar arteries. We found arterial anastomoses between the latter and branches of the ulnar artery. The immediate continuation of the right brachiocephalic artery in the palm was the brachiocephalic artery of the thumb. At the level of the base of the proximal phalanx of the thumb, the brachiocephalic artery branched into three palmar finger arteries, which were directed to both edges of the palmar surface of the first finger and the radial edge of the palmar surface of the second finger. The superficial palmar arch was formed by the superficial palmar branch of the brachial radial artery, the terminal ulnar artery, and the anterior interosseous artery. Four common palmar arteries originated from the superficial palmar arch and were directed to the ulnar edge of the palmar surface of the second finger and the palmar surfaces of the adjacent edges of the third through fifth fingers.*

The left superficial palmar arch had an atypical structure located under the palmar aponeurosis at the level of the middle of the metacarpals and formed by the terminal parts of the ulnar and anterior interosseous arteries. Because the radial artery in this fetus was traced to the distal part of the forearm (to the scaphoid bone), we did not find branches of this artery in the palm area, especially the superficial palmar branch of the radial artery. The ulnar artery was directed caudally to the palmar region, curving slightly in an arc to the radial side of the hand. From the terminal portion of the ulnar artery, three common palmar finger arteries bifurcated, which in turn bifurcated into five palmar finger arteries of their own. The latter supplied the ulnar edge of the third finger and the palmar areas of the fourth and fifth fingers. The radial edge of the third finger and the palmar areas of the II-I fingers were supplied by five separate palmar arteries originating from the terminal portion of the anterior interosseous artery. Anastomoses were found between the palmar arteries, mainly in the middle and terminal phalanges. In the area of the palm, numerous muscular branches bifurcated from the anterior interosseous and ulnar arteries, providing blood supply to the palm muscles.

Conclusions. *In the majority of the studied fetuses (82.61 %) the superficial palmar arch was closed, in 17.39 % of the observations it was not closed. In 10.5 % of cases, the superficial palmar arch was formed by the trunk of the ulnar artery and the median forearm artery, and in 5.2 % – with the participation of the ulnar and anterior interosseous arteries. The ulnar artery is predominantly involved in the formation of the superficial palmar arch.*

In a fetus with a PCL of 210.0 mm, the right brachiocephalic artery was found, as well as a high origin of the right ulnar artery from it and an atypical branching of other branches. In particular, the superficial palmar arch was formed by the superficial palmar branch of the brachial radial artery, the terminal ulnar artery, and the anterior interosseous artery, while the left superficial palmar arch was formed by the terminal ulnar and anterior interosseous arteries.

Key words: *Ulnar Artery; Radial Artery; Superficial Palmar Arch; Fetuses; Anatomical Variability; Development.*

Introduction

It seems that in the XXI century there can be no secrets and mysteries in human anatomy, and it is quite difficult to find any new variant of the structure and topography of any human organ, vessel, or nerve. Variability in the

topography of upper extremity arteries has been linked to fetal development (FD). One such theory, which describes the prenatal development of arteries from the axial artery, may explain the formation of the permanent median artery (PMA). Development of the axial system begins in the

middle of the 4th week of FD when the axillary, brachial, and anterior interosseous arteries appear. The median artery (MA) develops from the anterior interosseous artery [1,2]. The MA usually undergoes regression and apoptosis after the 8th week of FD when the radial and ulnar arteries are formed. If there is no regression of the MA, it persists throughout life and is an arterial remnant of the vascular architecture of the axial artery, known as PMA, which can be of two types: palmar and antebrachial [2,3]. The prevalence of PMA ranges from 4.2 % to 6.6 %, with the antebrachial type of PMA accounting for nearly 75 % of all cases [4-6]. The palmar type of PMA, or median palmar artery (MPA), is characterized by a larger diameter than the antebrachial type of PMA, or median forearm artery (MFA), because the MPA is involved in the blood supply to the hand. The MFA, which is the remnant of a partial regression of the MA, terminates proximal to the wrist.

Thus, under conditions of normogenesis, MA in humans is found only in the embryonic period of development, and by 8 weeks FD it regresses, giving way to the radial and ulnar arteries in terms of topographic and functional principle. However, MA can be detected in a significant number of fetuses at 13-38 weeks FD, newborns, and adults. Over the past 125 years, the prevalence of MA in adults has approximately tripled [5,7]. Since the mechanism of regression of MA in the human embryo is initiated and regulated by specific genes, the presence of MA at the stages of postnatal ontogeny indicates a lack of expression of these genes. T. Lucas et al [8] believe that an increase in the prevalence of MA indicates a real evolutionary change in gene pools, and that mutational changes in genes (and, as a result, the cessation of MA regression) can occur both by themselves and under the influence of external factors, such as intrauterine infections. The researchers suggest that the increase in the prevalence of MA is more likely to be a hereditary variation than a modification, in which case we can speak of an evolutionary process.

The presence of a PMA is usually associated with upper extremity compression neuropathies. Along its length, the PMA running along the median nerve can compress nearby nerve structures, particularly the anterior interosseous nerve, causing anterior interosseous nerve syndrome, which results in atrophy and paralysis of the long flexor digitorum and two lateral tendons of the deep flexor digitorum and quadratus extensor muscles. The MPA may play an important role in the development of acute carpal tunnel syndrome, in which thrombosis, aneurysm or calcification of the carpal tunnel walls and compression of the median nerve are also possible [1], and in the case of the dominant role of the MPA in the blood supply of the palm, palmar ischemia may occur [8]. At the same time, injuries to the ulnar and radial arteries may compromise the blood supply to the hand from the existing MA [9].

Other researchers [9-11] reported that the incidence of MFA was 46.28 % in the total number (121) of upper extremities studied. The sources of MFA were the common interosseous (53.57 %), anterior interosseous (42.85 %), and ulnar (3.57 %) arteries [12-14].

An interesting case of the right brachial artery branching into the superficial ulnar and radial arteries has been described in the literature [1]. From the latter, at the

level of the radial neck, the common interosseous artery bifurcated, which in turn bifurcated into the anterior and posterior interosseous arteries. The anterior interosseous artery was the origin of the anterior and posterior ulnar recurrent arteries and the PMA. Considering that the latter was accompanied by the median nerve and gave a muscular branch to the superficial flexor digitorum brevis muscle and terminated proximal to the wrist, it can be considered the MFA. The superficial ulnar artery ran distally in the medial forearm and anastomosed in the palm with the superficial palmar branch of the radial artery, forming the superficial palmar arch. Typical branching of the common and brachial arteries from the superficial palmar arch was noted. The authors suggest that in the case described, where there is a superficial ulnar artery and a MFA, the persistence of the MA may be a compensatory mechanism for the development of the superficial ulnar artery. Information about possible anatomical variants of the arteries of the upper extremity should be taken into account in surgical procedures, surgical interventions, and bypass surgeries of the structures of the extremity in order to reduce complications both during surgery and in the postoperative period.

Thus, the identification of individual anatomical variants of the upper extremity blood supply at different stages of ontogeny, and especially in human fetuses, is of great practical importance in vascular surgery. In this regard, we consider it advisable to further study the individual anatomical variability of the ulnar and radial arteries in human fetuses of different ages, paying special attention to the variants of formation and branching of the superficial palmar arch.

Aim of the study. To study the individual anatomical variability of the ulnar and radial arteries in human fetuses of different ages.

Material and methods. The study of variants of the topography of the branches of the radial and ulnar arteries, the peculiarities of the formation of the superficial palmar arterial arch was carried out on 46 preparations of the upper extremities of 23 human fetuses 81. 0-375, 0 mm parieto-coccygeal length (PCL) using macromicroscopic dissection, vascular injection and morphometry without external signs of anatomical abnormalities or congenital malformations of the skeletal, fascial-muscular and vascular-nerve structures of the upper extremities. The study was conducted in accordance with the basic bioethical provisions of the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the ethical principles for scientific medical research involving human subjects (1964-2013).), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 from 23.09.2009 and taking into account the Methodological Recommendations of the Ministry of Health of Ukraine «Procedure for removal of biological objects from deceased persons whose bodies are subject to forensic and pathological examination for scientific purposes» (2018). The Commission on Biomedical Ethics of Bukovinian State Medical University (Protocol No. 3 dated 16.11.2023) did not find any violations of moral and legal norms in the conduct of research.

Results of the study and their discussion. Our study demonstrated fetal anatomic variability and bilateral asymmetry of the right and left upper extremity arteries in human fetuses. For example, in a fetus with a PCL of 210.0 mm, the right brachiocephalic artery was found to originate from the right axillary artery. It should be noted that the initial portion of the right brachiocephalic artery passed anteriorly, not posteriorly, to the median nerve, and at the level of the middle third of the anterior shoulder region, the artery occupied a superficial position relative to the median nerve, which is located in the lateral bicipital groove of the shoulder. The brachiocephalic artery was then directed obliquely laterally to the lateral surface of the forearm. In this fetus, a high origin of the right ulnar artery was found, originating from the trunk of the brachiocephalic artery in the upper third of the right anterior shoulder region. At the border of the middle and lower thirds of the anterior shoulder region, the ulnar artery crossed the ulnar nerve anteriorly and passed together with it in the median biceps groove of the shoulder. The superior circumflex ulnar artery bifurcated from the brachiocephalic artery 3.0 mm below the origin of the ulnar artery, and in the lower third of the anterior brachial region, a common trunk originated from the brachiocephalic artery and bifurcated into the middle and inferior circumflex ulnar arteries. We found arterial anastomoses between the latter and branches of the ulnar artery. The immediate continuation of the right brachiocephalic artery in the palm area was the main artery of the thumb. At the level of the base of the proximal phalanx of the thumb, the brachiocephalic artery bifurcated into three palmar finger arteries, which were directed to both edges of the palmar surface of the first finger and

the radial edge of the palmar surface of the second finger. The superficial palmar arch was formed by the superficial palmar branch of the brachial radial artery, the terminal ulnar artery, and the anterior interosseous artery. Four common palmar arteries originated from the superficial palmar arch and ran to the ulnar edge of the palmar surface of the second finger and the palmar surfaces of the adjacent edges of the third through fifth fingers [15].

The left superficial palmar arch had an atypical structure located under the palmar aponeurosis at the level of the middle of the metacarpals and formed by the terminal portions of the ulnar and anterior interosseous arteries. Because the radial artery in this fetus was traced to the distal part of the forearm (to the scaphoid bone), we did not find branches of this artery in the palm area, especially the superficial palmar branch of the radial artery. The ulnar artery was directed caudally to the palmar region, with a slight arcuate curvature to the radial side of the hand. Three common palmar finger arteries bifurcated from the terminal ulnar artery, which in turn bifurcated into five separate palmar finger arteries. The latter supplied the ulnar edge of the third finger and the palmar areas of the fourth and fifth fingers. The radial edge of the third finger and the palmar areas of the second and third fingers were supplied by five separate palmar arteries arising from the terminal portion of the anterior interosseous artery (Fig. 1). Anastomoses between the palmar arteries were found mainly in the middle and terminal phalanges. It should be noted that in the palm area, numerous muscle branches bifurcated from the anterior interosseous and ulnar arteries, providing blood supply to the palm muscles.

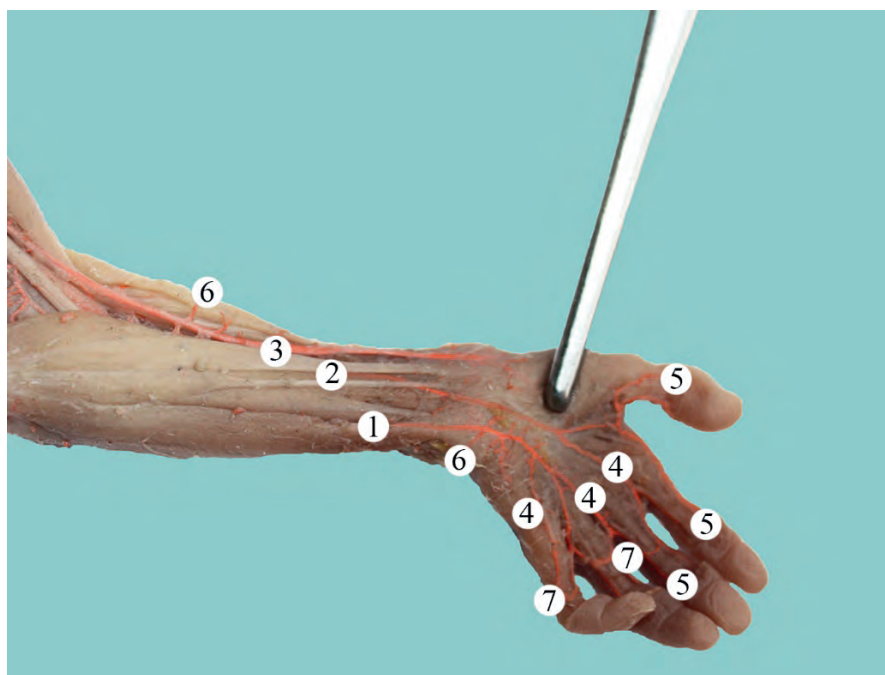


Fig. 1. Blood supply to the left upper extremity in the forearm and hand of a fetus with a PCL of 210.0 mm. Macro view. Magnification 2.1x:

1 – Ulnar artery; 2 – Anterior interosseous artery; 3 – Radial artery; 4 – Common palmar finger arteries; 5 – Own palmar finger arteries; 6 – Muscle branches; 7 – Arterial anastomoses between own palmar finger arteries.

It is well known that the blood supply to the palm is provided by the ulnar and radial arteries, which form the superficial and deep palmar arches. In our study, we focused on the variants of the formation of the superficial palmar arch in human fetuses of different ages. The superficial palmar arch is located under the palmar aponeurosis and usually projects at the level of the mid-metacarpals. In the majority of fetuses studied (38 specimens, 82.61 % of cases), the superficial palmar arch was closed, of which: in 33 observations, the arch was formed by the terminal ulnar artery and the superficial palmar branch of the radial artery (normal radial-ulnar variant of the structure).

In two observations (5.2 %), the superficial palmar arch was formed with the participation of the ulnar and anterior interosseous arteries. In 4 cases (10.5 %), the superficial palmar arch was formed by the trunk of the ulnar artery and the MFA, a branch of the ulnar artery. Thus, in a fetus with a PCL of 240.0 mm, anatomical variability of the arteries of the left forearm and an atypical variant of the formation of the left superficial arterial arch were detected. Branching of the left brachial artery into the radial and ulnar arteries occurred in the lower part of the ulnar fossa below the lower edge of the biceps brachii aponeurosis [16,17]. A direct continuation of the brachial artery trunk is the radial artery, which was located between the gastrocnemius

and brachioradialis muscles, running downward in the radial groove and traced to the scapula [18]. At the level of the latter, the radial artery gave way to the palmar carpal bone and was no longer traced. The ulnar artery initially ran between the superficial and deep finger flexor muscles, penetrated the ulnar groove at the border of the upper and middle thirds of the forearm, and gave way to the MFA. In the middle and lower thirds of the forearm, the ulnar artery ran along the outer edge of the ulnar flexor muscle of the wrist. At the border of the middle and lower thirds of the left forearm, in the interval between the tendons of the radial flexor muscle and the long palmar muscle, the MFA and the median nerve were located at a shallow depth.

Near the lateral edge of the pea-shaped bone, the immediate continuation of the ulnar artery is the superficial palmar arch, which in this fetus was formed by the main trunk of the ulnar artery and the MFA (**Fig. 2**).

According to the study data and literature, four common palmar finger arteries originated from the left superficial palmar arch, which gave rise to seven separate palmar finger arteries at the level of the metacarpal heads, supplying both edges of the V, IV, III fingers and the ulnar edge of the II finger. Three common palmar finger arteries originated from the MFA, supplying the I finger and the radial edge of the II finger [19,20].

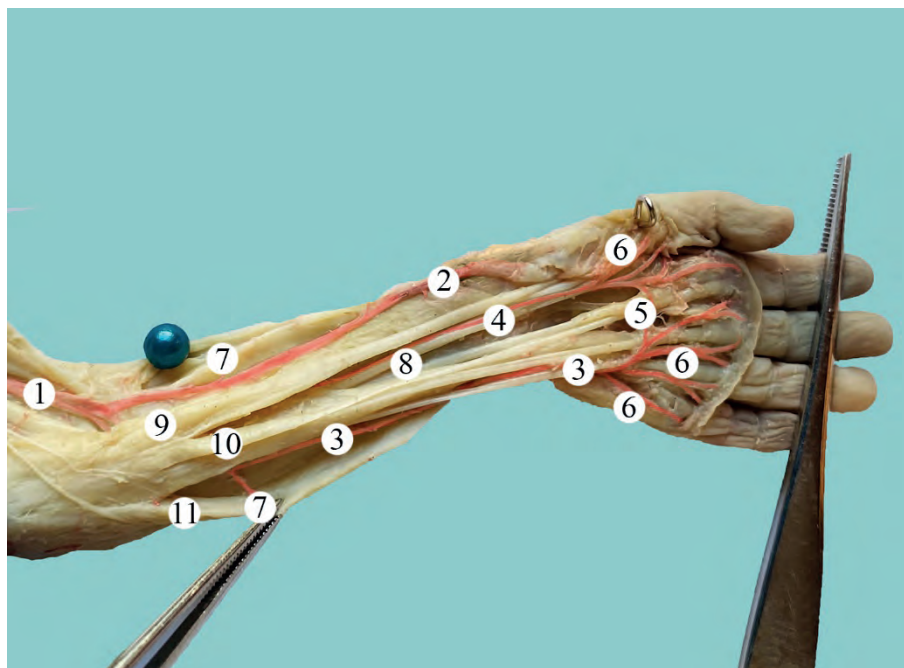


Fig. 2. Blood supply to the left upper extremity in the forearm and hand of a fetus with a PCL of 240.0 mm. Macro view. 2.3 magnification:

1 – Brachial artery; 2 – Radial artery; 3 – Ulnar artery; 4 – Median forearm artery; 5 – Superficial palmar arch; 6 – Common palmar finger arteries; 7 – Muscle branches; 8 – Median nerve; 9 – Radial wrist flexor muscle; 10 – Long palmar muscle; 11 – Ulnar wrist flexor muscle.

In 8 specimens (17.39 % of observations), the superficial palmar arch was not closed. Thus, in a fetus with a PCL of 150.0 mm, a variant of the right unclosed superficial palmar arch was detected, in which the blood supply of the palmar surface of the fingers of the hand was provided by four common palmar finger arteries from the ulnar artery, branching into seven own palmar finger arteries, which were directed to the palmar surfaces of the

adjacent edges of the III-V fingers and the ulnar edge of the palmar surface of the II finger (Fig. 3).

The blood supply to both edges of the palmar surface of the first finger and the radial edge of the palmar surface of the second finger was provided by three palmar arteries – branches of the radial artery, namely the radial index artery and the first palmar artery, respectively, which is in accordance with the literature [21-25].

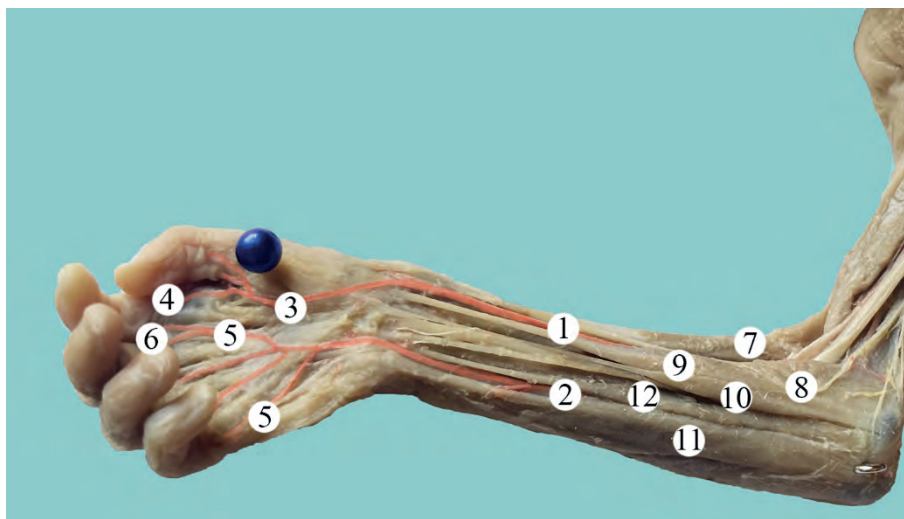


Fig. 3. Blood supply of the right upper extremity in the forearm and hand of a fetus with 150.0 mm TCD. Macro view. Magnification $\times 2.4$:

1 – Radial artery; 2 – Ulnar artery; 3 – First palmar finger artery; 4 – Radial index artery; 5 – Common palmar finger arteries; 6 – Own palmar finger arteries; 7 – Radial brachial muscle; 8 – Circular extensor; 9 – Radial wrist flexor; 10 – Long palmar muscle; 11 – Ulnar wrist flexor; 12 – Superficial finger flexor.

Conclusions

In the majority of the studied fetuses (82.61 %) the superficial palmar arch was closed and in 17.39 % of the observations it was not closed. In 10.5 % of cases, the superficial palmar arch was formed by the trunk of the ulnar artery and the median forearm artery, and in 5.2 % – with the participation of the ulnar and anterior interosseous arteries. The ulnar artery is predominantly involved in the formation of the superficial palmar arch.

In a fetus with 210.0 mm PCL, the right brachiocephalic artery was found, as well as a high origin of the right ulnar artery from it and atypical branching of other

branches. In particular, the superficial palmar arch was formed by the superficial palmar branch of the brachial radial artery, the terminal ulnar artery, and the anterior interosseous artery, while the left superficial palmar arch was formed by the terminal ulnar and anterior interosseous arteries.

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

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

References:

1. Herstam BJ, Pidatala S, Tan Y, Daly DT. A Unique Branching Pattern of the Brachial Artery: Coexisting Superficial Ulnar Artery and Persistent Median Artery. *Cureus*. 2022; 14(10): e29882. doi: 10.7759/cureus.29882.
2. Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Apostolakis E. Radial artery as graft for coronary artery bypass surgery: Advantages and disadvantages for its usage focused on structural and biological characteristics. *J Cardiol*. 2014; 63(5): 321-8. doi: 10.1016/j.jcc.2013.11.016
3. Solewski B, Lis M, Pękala JR, Brzegowy K, Lauritzen SS, Hołda MK, et al. The persistent median artery and its vascular patterns: A meta-analysis of 10,394 subjects. *Clin Anat*. 2021; 34(8): 1173-85. doi: 10.1002/ca.23770
4. Patnaik M, Paul S. Persistent median artery of the forearm and palm: a cadaver study into its origin, course, fate and clinical significance. *Ital J Anat Embryol*. 2016; 121(1):88-95.
5. Clarke E, Skrzat J, Mazur M, Musiał A, Sienkiewicz J, Radek M, et al. Anatomical variations of the superficial ulnar artery: case series observed on historical specimens prepared by Ludwik Karol Teichmann. *Folia Morphol (Warsz)*. 2022; 81(1): 227-33. doi: 10.5603/FM.a2021.0014
6. Haładaj R, Wysiadecki G, Dudkiewicz Z, Polgaj M, Topol M. Persistent Median Artery as an Unusual Finding in the Carpal Tunnel: Its Contribution to the Blood Supply of the Hand and Clinical Significance. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 32-9. doi: 10.12659/MSM.912269
7. Townsend CB, Seigerman D, Aita D, Fletcher D, Gallant G, Jones C, et al. A Prospective Evaluation of the Prevalence of Persistent Median Artery in Patients with Carpal Tunnel Syndrome. *Arch Bone Jt Surg*. 2022; 10(9): 756-759. doi: 10.22038/ABJS.2022.62358.3042
8. Lucas T, Kumaratilake J, Henneberg M. Recently increased prevalence of the human median artery of the forearm: A microevolutionary change. *J Anat*. 2020; 237(4): 623-31. doi: 10.1111/joa.13224
9. Elhossiny AH, Bakir M, Dawalibi A, Behiery A. Persistent Median Artery, Bifid Median Nerve, and Reversed Palmaris Longus Encountered During Cadaveric Dissection: The First Reported Case. *Cureus*. 2023; 15(6): e40324. doi: 10.7759/cureus.40324
10. Gokhroo R, Bisht D, Gupta S, Kishor K, Ranwa B. Palmar arch anatomy: Ajmer Working Group classification. *Vascular*. 2016; 24(1): 31-6. doi: 10.1177/1708538115576428
11. Matsuo M, Honma S. Intra-arterial catheter incidentally placed in the median artery in a patient with an anatomical variation of the radial artery. *JA Clin Rep*. 2022; 8(1): 98. doi: 10.1186/s40981-022-00588-3
12. Aragão JA, da Silva AC, Anunciação CB, Reis FP. Median artery of the forearm in human fetuses in northeastern Brazil: anatomical study and review of the literature. *Anat Sci Int*. 2017; 92(1): 107-11. doi: 10.1007/s12565-015-0322-x

13. Natsis K, Iordache G, Gigis I, Kyriazidou A, Lazaridis N, Noussios G, Paraskevas G. Persistent median artery in the carpal tunnel: anatomy, embryology, clinical significance, and review of the literature. *Folia Morphol (Warsz)*. 2009; 68(4): 193-200. PMID: 19950066
14. Yildiz S, Kocabiyik N, Elvan O, Yalcin B, Comert A. Branches of ulnar artery in human fetuses: anatomical and morphometric study. *Surg Radiol Anat*. 2019; 41(11): 1325-32. doi: 10.1007/s00276-019-02297-6
15. Koval OA, Khmara TV, Slobodian OM. Varianty budovy, innervatsii ta krovopostachannia dovhoho i korotkoho promenyvykh miaziv-rozghynachiv zapiastka u plodiv liudyny [Variants of the structure, innervation and blood supply of the long and short radial carpal extensor muscles in human fetuses]. *Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia*. 2022; 4(21): 14-21. (In Ukrainian) doi: 10.24061/1727-0847.21.4.2022.41
16. Zarzecki MP, Popieluszko P, Zayachkowski A, Pękala PA, Henry BM, Tomaszewski KA. The surgical anatomy of the superficial and deep palmar arches: A Meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018; 71(11): 1577-92. doi: 10.1016/j.bjps.2018.08.014
17. Alexander JG, Leal MC, Baptista JDS. Persistent median artery inside the carpal tunnel: description and surgical implications. *Autops Case Rep*. 2020; 10(4): e2020209. doi: 10.4322/acr.2020.209
18. Gnanasekaran D, Veeramani R. Newer insights in the anatomy of superficial palmar arch. *Surg Radiol Anat*. 2019; 41(7): 791-9. doi: 10.1007/s00276-019-02223-w
19. Singh S, Lazarus L, De Gama BZ, Satyapal KS. An anatomical investigation of the superficial and deep palmar arches. *Folia Morphol (Warsz)*. 2017; 76(2): 219-25. doi: 10.5603/FM.a2016.0050
20. Konarik M, Musil V, Baca V, Kachlik D. Upper limb principal arteries variations: A cadaveric study with terminological implication. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020; 20(4): 502-13. doi: 10.17305/bjbm.2020.4643
21. Habib J, Baetz L, Satiani B. Assessment of collateral circulation to the hand prior to radial artery harvest. *Vasc Med*. 2012; 17(5): 352-61. doi: 10.1177/1358863X12451514
22. Sudduth J, Galarza L, Sullivan J, Walker ME. Persistent Median Artery With a Reversed Palmaris Longus and Volar Ganglion. *J Hand Surg Glob Online*. 2022; 4(5): 303-5. doi: 10.1016/j.jhsg.2022.04.005
23. Solmaz E, Fazliogullari Z, Albay S, Unver Dogan N, Karabulut AK. Anatomical variations of the superficial palmar arch in human fetuses. *Anatomical Science International*. 2023;98(1):123-135. doi: 10.1007/s12565-022-00679-2
24. Borthakur D, Kumar R, Singh S. Variations in Superficial Palmar Arch: Case Series with Clinico-anatomical Perspective. *Medeniyet Medical Journal*. 2022;37(4):346. doi: 10.4274/MMJ.galenos.2022.82598
25. Dawani P, Mahajan A, Mishra S, Vasudeva N. Variations of the superficial palmar arch: A clinicoanatomical consideration. *Int J Anat Res*. 2020;8(4.2):7817-7822. doi: 10.16965/ijar.2020.231

ФЕТАЛЬНА АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ СИСТЕМИ ЛІКТЬОВОЇ І ПРОМЕНЕВОЇ АРТЕРІЙ

О. А. Коваль, Т. В. Хмара, І. І. Заморський, М. І. Кривчанська, О. В. Гарвасюк

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Варіабельність топографії артерій верхньої кінцівки пов'язана з внутрішньоутробним розвитком. Встановлення індивідуальних анатомічних варіантів кровопостачання ділянок верхньої кінцівки на різних стадіях онтогенезу, і зокрема у плодів людини, має важливе прикладне значення у судинній хірургії.

Мета дослідження. З'ясувати індивідуальну анатомічну мінливість системи ліктьової і променевої артерій у плодів людини різного віку.

Матеріал та методи дослідження. З'ясування варіантів топографії гілок променевої і ліктьової артерій, особливостей формування поверхневої долонної артеріальної дуги проведено на 46 препаратах верхніх кінцівок 23 плодів людини 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини із використанням макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин і морфометрії без зовнішніх ознак анатомічних відхилень чи уроджених вад розвитку скелету, фасціально-м'язових і судинно-нервових структур верхніх кінцівок.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведеного нами дослідження виявлено фетальну анатомічну мінливість і білатеральну асиметрію артерій правої і лівої верхніх кінцівок у плодів людини. Так, у плода 210,0 мм ТКД виявлено праву плечо-променево-артерію, яка брала початок від правої пахвової артерії. Слід зазначити, що початкова частина правої плечо-променевої артерії проходила спереду, а не позаду серединного нерва, а на рівні середини третини передньої плечової ділянки артерія займала поверхнєве положення щодо серединного нерва, розміщувалася у бічній двоголовій борозні плеча. Далі плечо-променева артерія прямувала у косо-латеральному напрямку до бічної поверхні передпліччя. У даного плода виявлено високий початок правої ліктьової артерії, яка відходила від стовбура плечо-променевої артерії у верхній третині правої передньої плечової ділянки. На межі середньої і нижньої третин передньої плечової ділянки ліктьова артерія перетинала попереду ліктьовий нерв і разом із ним проходила у присередній двоголовій борозні плеча. На 3,0 мм нижче початку ліктьової артерії від плечо-променевої артерії відходила верхня обхідна ліктьова артерія, а у нижній третині передньої плечової ділянки від плечо-променевої артерії починався загальний стовбур, який розгалужувався на середню і нижню обхідні ліктьові артерії. Між останніми та гілками ліктьової артерії нами виявлено артеріальні анастомози. Безпосереднім продовженням правої плечо-променевої артерії у ділянці долоні була головна артерія великого пальця. На рівні основи проксимальної фаланги великого пальця головна артерія великого пальця розгалужувалася на три власні долонні пальцеві артерії, які прямували до обох країв долонної поверхні I пальця і променевого краю долонної поверхні II пальця. В утворенні правої поверхневої долонної дуги брали участь поверхнева долонна гілка плечо-променевої артерії, кінцевий відділ ліктьової артерії та передня міжкісткова артерія. Від поверхневої долонної дуги відходили чотири загальні долонні пальцеві артерії, які прямували до ліктьового краю долонної поверхні II пальця і долонних поверхонь суміжних країв III-V пальців.

Ліва поверхнева долонна дуга мала атипову будову, розташована під долонним апоневрозом на рівні середини п'ясткових кісток і сформована кінцевими відділами ліктьової і передньої міжкісткових артерій. Враховуючи те, що у цього плода променево-артерія простежувалася до дистального відділу передпліччя (до човноподібної кістки), нами не виявлено гілок цієї артерії у ділянці долоні, і зокрема поверхневої долонної гілки променевої артерії. Ліктьова артерія прямувала у каудальному напрямку

до долонної ділянки, дещо вигиналася дугоподібно до променевого боку кисті. Від кінцевого відділу ліктьової артерії відходили три загальні долонні пальцеві артерії, які, в свою чергу, розгалужувалися на п'ять власних долонних пальцевих артерій. Останні кровопостачали ліктьовий край III пальця і долонні ділянки IV-V пальців. Кровопостачання променевого краю III пальця, долонних ділянок II-I пальців забезпечували п'ять власних долонних пальцевих артерій, які починалися від кінцевого відділу передньої міжкісткової артерії. Між власними долонними пальцевими артеріями виявлено анастомози, передусім в ділянках середніх і кінцевих фаланг. У ділянці долоні від передньої міжкісткової і ліктьової артерій відходили численні м'язові гілки, які забезпечували кровопостачання м'язів долоні.

Висновки. У більшості досліджених плодів (82,61 %) поверхнева долонна дуга була замкнена, у 17,39 % спостережень – незамкнена. У 10,5 % випадках поверхнева долонна дуга була сформована стовбуром ліктьової артерії і серединною артерією передпліччя і в 5,2 % – за участю ліктьової і передньої міжкісткової артерій. У формуванні поверхневої долонної дуги переважна участь належить ліктьовій артерії.

У плода 210,0 мм ТКД виявлено праву плечо-променеву артерію, а також високий початок від неї правої ліктьової артерії та атипове відходження інших гілок. Зокрема, в утворенні правої поверхневої долонної дуги брали участь поверхнева долонна гілка плечо-променевої артерії, кінцевий відділ ліктьової артерії та передня міжкісткова артерія; в той час як ліва поверхнева долонна дуга сформована кінцевими відділами ліктьової і передньої міжкісткових артерій.

Ключові слова: ліктьова артерія; променева артерія; поверхнева долонна дуга; плоди; анатомічна мінливість; розвиток.

Contact Information:

Oleksandr Koval – PhD, Doctoral Student of the Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: koval190488@gmail.com,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9434-8213>

Scopus Author ID: 58038661100

Researcher ID: ABZ-1757-2022

Tetyana Khmara – MD, PhD, DSci (Doctor of Medical Sciences), Professor, Professor of the Department of Human Anatomy named after M. G. Turkevich of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8023-5181>

Scopus Author ID: 57209663496

Researcher ID: C-9964-2017

Igor Zamorskii – MD, PhD, DSci (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of Department of Pharmacology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: igor.zamorskii@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-6729>

Scopus Author ID: 6507286431

Researcher ID: N-7652-2016

Mariana Kryvchanska – PhD, Associate Professor, Associate Professor of Department of Medical Biology and Genetics of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: krivmar@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3425-8125>

Scopus Author ID: 57202738816

Researcher ID: D-5100-2017

Olexandra Garvasiuk – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological anatomy of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: olexandra.garvasuk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1936-2015>

Researcher ID: B-3672-2017

Scopus Author ID: 57211214001

Контактна інформація:

Коваль Олександр Анатолійович – кандидат медичних наук, докторант кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету;

e-mail: koval190488@gmail.com,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9434-8213>

Scopus Author ID: 58038661100

Researcher ID: ABZ-1757-2022

Хмара Тетяна Володимирівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна

e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8023-5181>

Scopus Author ID: 57209663496

Researcher ID: C-9964-2017

Заморський Ігор Іванович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

e-mail: igor.zamorskii@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-6729>

Scopus Author ID: 6507286431

Researcher ID: N-7652-2016

Кривчанська Мар'яна Іванівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

e-mail: krivmar@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3425-8125>

Scopus Author ID: 57202738816

Researcher ID: D-5100-2017

Гарвасюк Олександра Василівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

E-mail: olexandra.garvasuk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1936-2015>

Researcher ID: B-3672-2017

Scopus Author ID: 57211214001



Received for editorial office on 11/03/2024
Signed for printing on 10/05/2024

УДК: 616.37.013.018-06:6166.379-008
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.15

HISTOMORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE PANCREATIC PARENCHYMA IN RATS WITH ALLOXAN-INDUCED DIABETES OF DIFFERENT DURATION

*O. A. Olenovych, T. M. Boychuk,
I. S. Davydenko, O. M. Davydenko*

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

The study of pathohistological and morphofunctional changes in the endocrine pancreas is an integral part of experimental diabetology, which allows obtaining a significant amount of information on various aspects of the etiology and pathogenesis of diabetes and its complications using experimental animal models.

Aim of the study was to conduct a comprehensive evaluation of histostructure peculiarities of the pancreas and the reparative potential of the affected pancreatic islets of Langerhans in rats with alloxan-induced experimental diabetes mellitus (EDM) of different duration.

Materials and methods. The experiments were performed on 63 white non-linear adult male rats, experimental diabetes mellitus (EDM) was induced in 53 of them (10 intact rats served as control group). At 10, 20, 25, 30, 40 and 45 days after the administration of the diabetogenic substance, the experimental animals were withdrawn from the experiment, the pancreas was removed and serial sections were made, stained with hematoxylin and eosin according to the standard technique, as well as with aldehyde fuchsin – for the identification of β -cells of the islets of Langerhans. To quantify the endocrine part of the pancreas, the average diameter of the islets of Langerhans (μm), the average number of cells in the islets of Langerhans in the profile of the histological section, as well as the specific volume of the islets of Langerhans in the pancreatic tissue (%) were studied in serial histological sections.

Results. The course of alloxan-induced EDM was accompanied by significant destructive-degenerative changes in the pancreatic islets during all observation periods. On the 11th day after alloxan administration, most of the cells of the islets of Langerhans were in a state of necrosis with signs of karyopyknosis and karyorrhexis. As a result of alterative processes, the number and size of islets of Langerhans, their specific volume in the pancreatic tissue, and the average number of cells in them were greatly reduced. No specific staining of β -cells with aldehyde fuchsin was detected. Moderate swelling of the pancreatic interstitium, focal dystrophic processes in the epitheliocytes of the exocrine pancreas, sometimes with pronounced microcystic formations, were found on the 11th day of the experiment.

On the 21st and 26th day after alloxan administration, the specific volume, the size of the pancreatic islets of Langerhans and their cellularity parameters continued to decrease reliably. The majority of Langerhans islets were in a state of necrosis, but signs of karyolysis, observed mainly in the center of the islets, were added to the previously existing signs of karyopyknosis and karyorrhexis. The cells of the exocrine pancreas showed no visible signs of alteration, indicating their recovery after the 11th day of the experiment.

In the 31-day EDM, all the main trends observed in the previous stages of the experiment were maintained, with the exception of necrotic changes in the cells of the islets of Langerhans – no necrotic insulocytes were detected. However, no β -cells were detected in the pancreatic islets, similar to the situation on days 21 and 26 of the experiment. Similar histologic and morphometric results were obtained on day 41 of the experiment. The decrease in cytarity of the preserved islets was maximal in the 46-day EDM for the entire duration of the experiment, and aldehyde-fuchsin staining of histological sections did not reveal even single β -cells in the pancreatic islets of Langerhans.

Conclusions. A single intraperitoneal administration of alloxan solution at a dose of 160 mg/kg bw to experimental animals induced pathomorphologic changes in the islet part of the pancreas, which had a significant degenerative-destructive character already on the 11th day of the experiment, increased and persisted at all its stages. The diabetogenic cytotoxin alloxan caused severe dystrophic changes in the pancreatic islets of varying intensity at all stages of the experiment – from karyopyknosis/karyorrhexis beginning on the 11th day of observation to their burden with karyolysis beginning on the 21st day of observation. The necrobiotic processes led to a reliable decrease in the endocrine parenchyma and a decrease in the specific volume of the islets of Langerhans in the pancreatic tissue, a decrease in the average size of the islets of Langerhans with a significant reduction in their cellular composition. The beta-cells of the islets of Langerhans exceptionally served as a morphofunctional substrate for the pancreatotoxic effect of alloxan, while the cells of the exocrine pancreas did not show any significant signs of alteration already after the 11th day of the experiment. The absence of even single β -cells in the pancreatic islets at all time points of the experiment (when histological sections were stained with aldehyde-fuchsin) indicates the irreversibility of their damage and the absence of reparative regeneration. Alloxan-induced destruction of β -cells with subsequent loss of their secretory activity confirms the validity of the simulated experimental model for the development of decompensated diabetes in animals due to insulin deficiency.

Key words: Alloxan; Experimental Diabetes mellitus; Pancreas.

Introduction

Today, diabetes mellitus occupies a leading place in the structure of endocrine pathology and is one of the most important scientific and medical problems. Diabetes mellitus is considered a «non-infectious pandemic», affecting more than 170 million people worldwide at the beginning of the 21st century. The silent, non-infectious diabetes epidemic claims 4.2 million lives annually, three times more than COVID-19 in 2020 [1].

At this time, nearly half a billion people worldwide are living with diabetes. Experts predict that by 2030, the total prevalence of diabetes could reach 438 million patients, or 6.6 % of the world's population. Experts predict that this number will increase and that by 2045, one in ten people on the planet could be living with diabetes [2].

In addition to the rapid increase in morbidity, the priority of diabetes in health care practice is associated with early disability of patients due to severe diabetic complications.

Despite a large number of comprehensive studies on the etiologic, pathogenetic, functional and morphologic aspects of diabetic complications, there are still open and controversial questions that require detailed investigation. In this regard, experimental diabetology is of great importance because a significant amount of information on various aspects of the etiology and pathogenesis of diabetes mellitus and its complications has been obtained precisely as a result of preclinical studies using experimental animal models [3].

Among the variety of experimental models of diabetes mellitus, non-genetic experimental models of diabetes using hydrophilic β -cell glucose analogues, such as alloxan, streptozotocin, chlorozotocin, cyproheptadine, etc., are considered the most easily reproducible [4-7]. In this category of DM models, the use of alloxan is the most widespread – it allows to unambiguously determine the type of DM induced in the experiment, since it has cytostatic properties with respect to pancreatic islet β -cells, thus providing an objective assessment of the processes studied [8-11].

There are a large number of modifications of alloxan diabetes, the severity of which varies depending on the method of alloxan administration and its dosage [12, 13]. At the same time, clinical and biochemical signs of diabetes (hyperglycemia, glucosuria, polyuria, polydipsia, weight loss, decrease in the concentration of C-peptide and insulin, increase in the concentration of glycated hemoglobin, etc.) do not allow to reliably assess the degree of damage to endocrinocytes of pancreatic islets [12, 13]. Meanwhile, the determination of pathohistological, morphofunctional changes in the endocrine pancreas has become an integral part of experimental diabetes research [14-16].

Considering that the objectives of the study were to perform a comprehensive evaluation of the histostructural peculiarities of the pancreas and the reparative potential of the affected pancreatic islets of Langerhans in rats with alloxan-induced experimental diabetes mellitus (EDM) of different duration.

Material and methods

The experiments were performed on 63 white non-linear adult male rats, weighing 0.18-0.20 kg, maintained under identical standard vivarium conditions. Experimental DM was simulated by intraperitoneal administration of alloxan solution (alloxan monohydrate, Acros Organics, Belgium) at a dose of 160 mg/kg to 53 animals after 12 h of food deprivation with maintained access to water ad libitum.

At 10, 20, 25, 30, 40 and 45 days after administration of the diabetogenic substance, 53 animals with EDM and 10 (intact) rats of the control group were removed from the experiment – euthanasia was performed by decapitation under light ether anesthesia. The level of glucose in the blood samples taken at the moment of decapitation of the animals was determined and only those with persistent hyperglycemia exceeding 7.0 mmol/L were considered.

The pancreas was removed after the animals were decapitated. Paraffin-embedded material was serially sectioned at 5 μ m thickness and stained with hematoxylin and eosin using standard techniques [17-19] and with aldehyde-fuchsin to identify beta cells of the islets of Langerhans [20-22]. To quantify the endocrine part of the pancreas, the mean diameter of the islets of Langerhans (μ m), the mean number of cells in the islets of Langerhans in the profile of the histological section, as well as the specific volume of the islets of Langerhans in the pancreatic tissue (%) were studied in serial histological sections. Morphometric results were obtained using the open-source software ImageJ 1.52 (National Institutes of Health, USA).

The data obtained were statistically processed using the licensed software Statistica for Windows 8.0 (Stat.soft. Inc., USA) with determination of the mean (\bar{X}), standard error of the mean (S_x), interquartile range (Q25-Q75). Reliability of between-group differences was assessed using the nonparametric Mann-Whitney rank test [23].

The research was conducted in accordance with the provisions of the EU Directive No. 609 (1986) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009 «On Measures for Further Improvement of Organizational Norms for Work with Experimental Animals».

Results

The results of our research showed no pathological changes in both the exocrine and endocrine pancreas of intact rats (Fig. 1A, 1B). The islets of Langerhans were mostly oval and round in shape, and only sometimes irregularly shaped. Very elongated islets were occasionally found, but not in every rat. The islets were clearly separated from the surrounding acinar parenchyma. Epitheliocytes in the islets were arranged in strands separated by capillaries. According to the literature, these characteristics of islet cells are typical for rats [11, 14, 16]. The cytoplasm of Langerhans islet cells was generally quite homogeneous, almost homogeneous, when stained with hematoxylin and eosin.

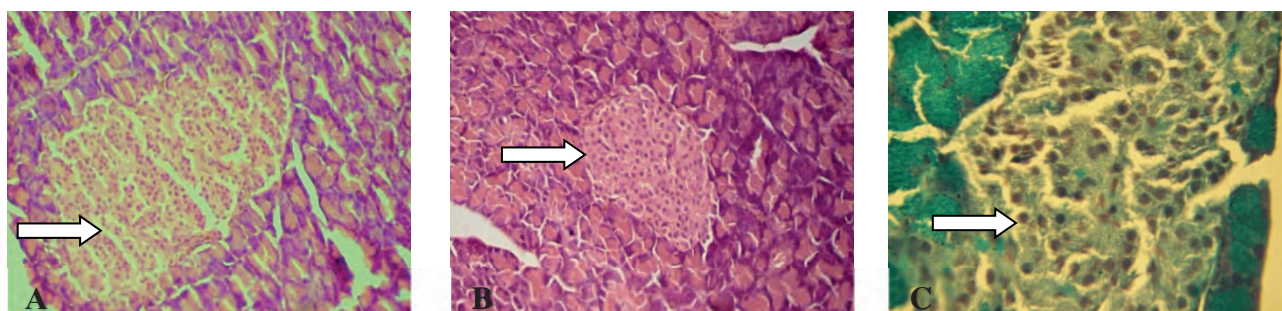


Fig. 1. The pancreas of an intact rat. Islet of Langerhans: A – of maximal size, staining of the histological section with hematoxylin and eosin, Ob.20 \times ; Oc.10 \times ; B – of minimal size, staining of histological section with hematoxylin and eosin, Ob.20 \times ; Oc.10 \times ; C – staining with aldehyde fuchsin, Ob.40 \times ; Oc.10 \times .

The central part of the islets is densely and uniformly filled with β -cells (80-90 % of the total number of insulocytes) and the periphery with α -cells. On average, 48.0 ± 1.20 β -cells per islet were found in the islet portion of the intact rat pancreas. In the majority of islets, β -cells maintained a normal structure without dystrophy and signs of destruction, filling the islet evenly and maintaining the typical arrangement by strands. (Fig. 1B).

The course of alloxan-induced EDM was accompanied by significant destructive-degenerative changes in the pancreatic islets during all observation periods (Table). On the 11th day after alloxan administration, most of the cells of the islets of Langerhans were in a state of necrosis with signs of karyopyknosis and karyorrhexis (Fig. 2). As a result

of the alterative processes, the number and size of the islets of Langerhans were greatly reduced. Their mean diameter was found to be twice lower in 11-day EDM than in controls, while the specific volume of Langerhans islets in pancreatic tissue was four times lower. The majority of the islets acquired an irregular shape, a clear border with the surrounding acinar parenchyma was often absent. The perimeter of islets mostly did not coincide with their cellularity – the average number of cells in the composition of islets of Langerhans, profiled by histological section, significantly decreased – by 68 % in 11-day EDM in comparison with the index of intact animals. In some places the islets practically disappeared. The parameters of islets of Langerhans did not depend on their location in the pancreatic tissue.

Table

Morphometric indices of endocrine pancreatic islets of animals with alloxan-induced experimental diabetes mellitus ($X \pm Sx$ [Q1; Q3])

Indices	Control, n=10	Groups, number of animals					
		11-day EDM, n=10	21-day EDM, n=9	26-day EDM, n=8	31-day EDM, n=10	41-day EDM, n=8	46-day EDM, n=8
Average number of cells in the islets of Langerhans in the profile of the histological section	128,0±9,24 [74,9; 181,1]	41,0±4,94 [20,1; 61,9] p<0,001	25,0±3,22 [10,6; 39,4] p<0,001 p ₁ <0,05	23,0±3,97 [7,2; 38,8] p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,8	26,0±4,16 [4,5; 47,5] p<0,001 p ₁ =0,05 p ₂ >0,7 p ₃ >0,5	21,7±4,19 [4,0; 40,8] p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,5 p ₃ >0,8 p ₄ >0,4	20,3±4,31 [5,0; 38,7] p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3 p ₃ >0,5 p ₄ >0,4 p ₅ >0,7
Average diameter of the islets of Langerhans, μm	447,1±27,0 [311,0; 583,0]	223,2±23,53 [117,4; 328,6] p<0,001	23,4±3,15 [8,0; 41,0] p<0,001 p ₁ <0,001	22,2±3,74 [7,9; 40,1] p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,5	25,3±3,91 [8,5; 46,5] p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =1,0 p ₃ >0,5	21,1±3,25 [7,0; 38,0] p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,4 p ₃ >0,9 p ₄ >0,4	20,2±3,67 [7,7; 35,3] p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,5 p ₃ >0,8 p ₄ >0,4 p ₅ >0,9
Specific volume of the islets of Langerhans in the pancreatic tissue, %	0,989±0,0190 [0,902; 1,076]	0,247±0,0161 [0,159; 0,335] p<0,001	0,121±0,0137 [0,056; 0,186] p<0,001 p ₁ <0,001	0,122±0,0130 [0,063; 0,181] p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,9	0,123±0,0138 [0,055; 0,191] p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,7 p ₃ >0,8	0,120±0,0135 [0,062; 0,178] p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,9 p ₃ >0,8 p ₄ >0,7	0,118±0,0142 [0,061; 0,175] p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,8 p ₃ >0,7 p ₄ >0,7 p ₅ >0,8

Note: intergroup differences were assessed using the non-parametric Mann-Whitney test; p – probability of discrepancy of indices relative to control group; p₁ – probability of discrepancy of indices relative to group 1; p₂ – probability of discrepancy of indices relative to group 2; p₃ – probability of discrepancy of indices relative to group 3; p₄ – probability of discrepancy of indices relative to group 4; p₅ – probability of discrepancy of indices relative to group 5; n – number of animals.

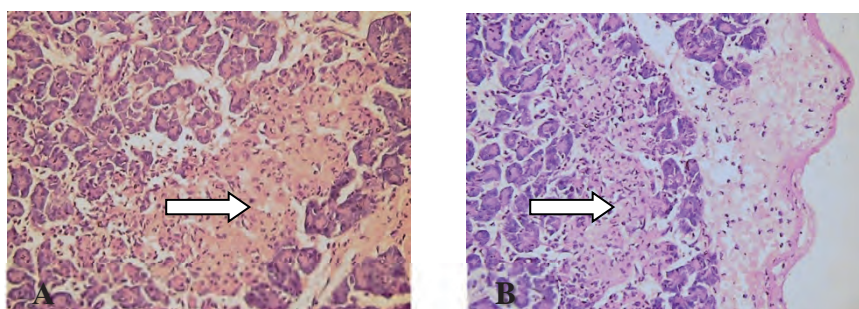


Fig. 2. The pancreas of a rat with 11-day experimental diabetes mellitus. Islet of Langerhans: A – located in the central parts of the pancreas, B – located under the capsule of the pancreas. Islet cells are mostly in a state of necrosis (karyopyknosis and karyorrhexis). Staining of histological section with hematoxylin and eosin. Ob.20 \times . Oc.10 \times .

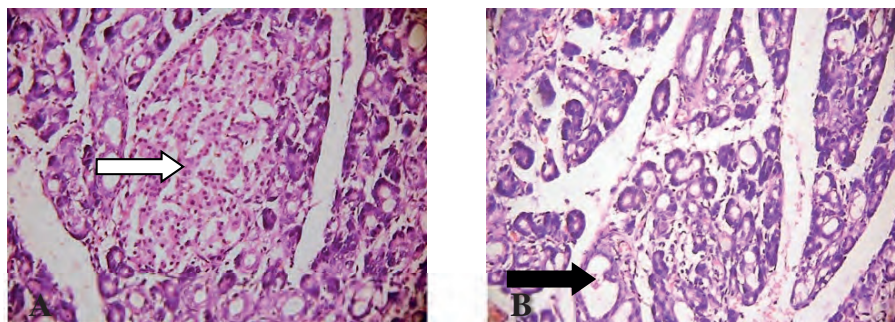


Fig. 3. The pancreas of a rat with 11-day experimental diabetes mellitus. Islet of Langerhans. A – islet cells are mostly in a state of necrosis (karyopyknosis, sometimes – karyorrhexis). Noticeable swelling of the interstitium of the pancreatic tissue (expansion of the interstitium without growth of fibroblasts and connective tissue fibers). The epithelium of the exocrine pancreas is in a state of dystrophy (marked darkening or excessive lightening of the epitheliocytes cytoplasm). A large number of microcystic expansions are visible in the area of the exocrine pancreas. Separate extensions are more visible (B). Staining of histological section with hematoxylin and eosin. Ob.20^x. Oc.10^x.

In addition to the above-mentioned histological and morphometric evidence of significant changes in the insular apparatus of the pancreas, it should also be noted that on the 11th day of the experiment a moderate swelling of the pancreatic interstitium was observed, ranging from minimal (Fig. 2) to more pronounced (Fig. 3). It should also be noted that there were focal dystrophic processes in the epitheliocytes of the exocrine pancreas, sometimes with noticeable microcystic formations (Fig. 3). In these areas, the dystrophic process in the exocrine pancreatic epitheliocytes was considerable.

No specific staining of β -cells with aldehyde-fuchsin was detected on day 11 of the experiment due to widespread necrotic processes.

On the 21st day after alloxan administration, the specific volume, the size of pancreatic islets and their cellularity parameters continued to decrease reliably

(Fig. 4) in comparison with intact animals as well as with the morphometric data of animals with 11-day EDM. In particular, on the 21st day of the experiment, the average number of cells in the composition of islets of Langerhans, profiled by histological section, decreased by 39.0 % compared to the previous term of the experiment, the average diameter of islets of Langerhans – by 89.5 %, and the specific volume of islets of Langerhans in the pancreatic tissue of experimental rats – by 51.0 % compared to the corresponding index in case of 11-day EDM.

Similar to the 11th day of observation, the majority of Langerhans islet cells in the 21-day EDM were in a state of necrosis, but signs of karyolysis, mainly in the center of the islets, were added to the previously existing signs of karyopyknosis and karyorrhexis (Fig. 4A, B). The cells of the exocrine pancreas showed no visible signs of alteration, indicating their recovery after day 11 of the experiment.

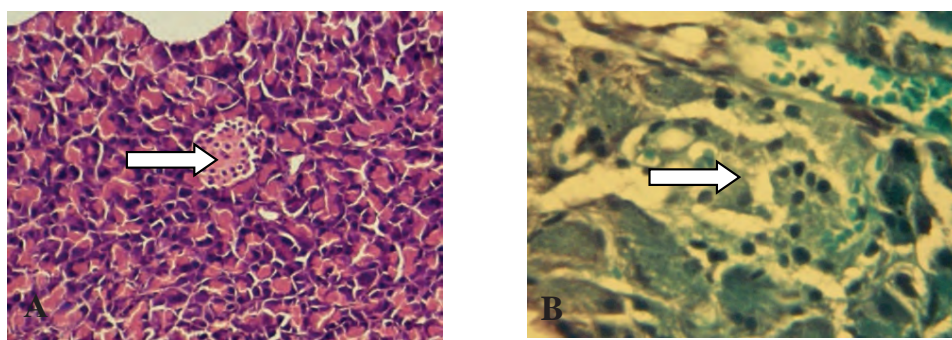


Fig. 4. The pancreas of a rat with 21-day experimental diabetes mellitus. Islet of Langerhans. A – staining of histological section with hematoxylin and eosin, Ob.20^x. Oc.10^x; B – staining of histological section with aldehyde fuchsin, Ob.40^x. Oc.10^x.

In the case of 26-day alloxan-induced EDM, all previous trends were maintained. Thus, the size of islets of Langerhans and their cytology parameters on day 26 of the experiment were as small as in the intact animals and in the experimental animals with 11-day EDM as in the previous term of the experiment (Fig. 5A). In particular, the average number of cells in the islets of Langerhans composition profiled by histological section in 26-day EDM was 82.0 % lower than the control level and 43.9 % lower than that of rats with 11-day EDM. The average diameter of Langerhans

islets decreased by 20.1 times compared to the level of intact animals and by 10.1 times compared to the 11-day EDM index. The specific volume of islets of Langerhans in the pancreatic tissue of experimental rats at this stage of observation remained 87.7 % lower than the control level.

On day 26 of the experiment, the majority of Langerhans islet cells were in a necrotic state, but in addition to the karyopyknosis and karyorrhexis observed previously, signs of karyolysis were observed here, as well as on day 21 of the experiment, mainly in the center of the islets (Fig. 5A).

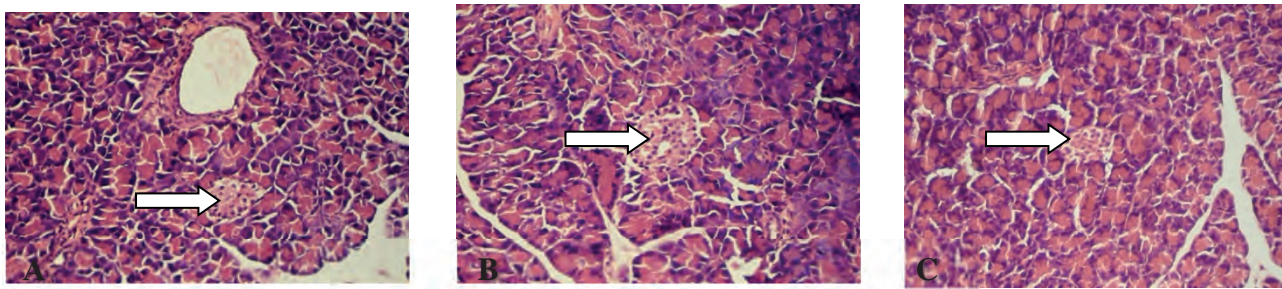


Fig. 5. The pancreas of a rat with experimental diabetes mellitus: A – on 26th day of the experiment; B – on 31st day of the experiment; C – on 41st day of the experiment. Staining of histological section with hematoxylin and eosin. Ob.20^x. Oc.10^x.

It should be emphasized that the cells of the exocrine pancreas showed no visible signs of alteration, indicating their stable recovery after 11 to 21 and 26 days of experimental alloxan diabetes and confirming the β -cell selectivity of the pancreatotoxic effect of alloxan.

On the 31st day after alloxan administration, all the main trends found on the 21st and 26th days of the experiment were preserved, with the exception of necrotic changes in the cells of the islets of Langerhans (Fig. 5B). Therefore, on the 31st day of the experiment, an average number of cells in the composition of islets of Langerhans, profiled by the histological section, was 4,9 times less than that of intact animals, an average diameter of islets of Langerhans was 17,7 times shorter, and the specific volume of islets of Langerhans in the pancreatic tissue of experimental rats with 31-day EDM – by 8 times, respectively. At the same time, no necrotic insulocytes were detected on the 31st day of the experiment (Fig. 5B). However, no β -cells were found in the pancreatic islets, similarly to the 21st and 26th day of the experiment. Therefore, despite the cessation of the progression of the changes in the islets of Langerhans on the 31st day of the experiment, there is no evidence of restoration of β -cells. It should also be noted that the cells of the exocrine pancreas showed no visible signs of alteration on the 31st day of experimental alloxan diabetes, which confirms the stable repair of these cells after the damage caused during the first 10 days of the experiment.

On the 41st day of the experiment, all the main trends determined on the 31st day after alloxan administration were maintained (Fig. 5C). The above refers to both endocrine and exocrine pancreas of experimental animals. Morphometric analysis showed that in response to alloxan administration after 41 days in rats there was a statistically significant decrease in the number of pancreatic islets, a significant reduction in the cytarity of the preserved islets, and necrosis of their cells. Thus, the average number of cells in the composition of islets of Langerhans, profiled by histological section, in case of 41-day EDM was 83,1 % less than that of intact animals, the average diameter of islets of Langerhans was 21,2 times shorter, and the specific volume of islets of Langerhans in the pancreatic tissue of experimental rats was reduced by 8,2 times, respectively.

At the end of the experiment, the specific volume of islets in rat pancreatic tissue was reduced by an average of 8.4-fold compared to intact animals (Figure 6A). Since the diameter of the islets was also significantly reduced, on average by 22.1-fold, the area of all islets per unit area of the gland is reduced even more. The decrease in cytarity of the preserved islets was maximal for the entire duration of the experiment – the average number of cells in the composition of Langerhans islets, profiled by histological section, was 84.1 % less than the control index on the 46th day after alloxan administration.

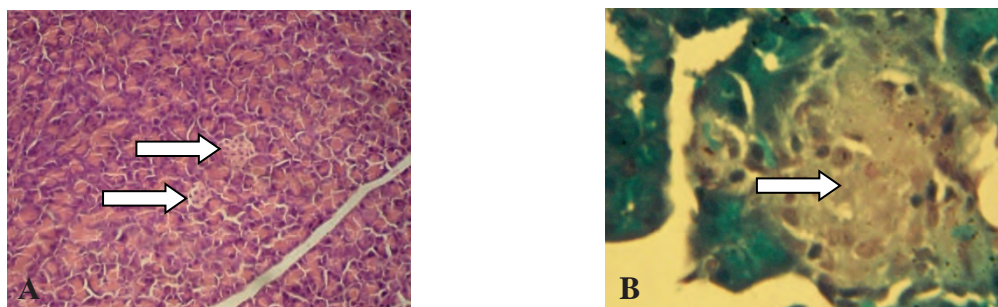


Fig. 6. The pancreas of a rat with experimental diabetes mellitus on 46th day of the experiment: A – two adjacent islets of Langerhans, staining of histological section with hematoxylin and eosin, Ob.20^x. Oc.10^x; B – islets of Langerhans, staining of histological section with aldehyde fuchsin, Ob.40^x. Oc.10^x.

It is important to emphasize that in the case of 46 days of alloxan diabetes, as well as on the 11th, 21st, 26th, 31st, and 41st days of the experiment, the applied histochemical staining technique with aldehyde-fuchsin did not reveal even a single β -cell in the islets of Langerhans of the pancreas (Fig. 6B). Selective

damage to islet β -cells by cytotoxic alloxan resulted in their death. This fact reliably confirms the adequacy of the simulated model of alloxan diabetes in terms of irreversible limitation of the functional capabilities of the endocrine pancreas and induction of absolute insulin deficiency in experimental rats.

Conclusions

1. A single intraperitoneal administration of an alloxan solution at a dose of 160 mg/kg of body weight to experimental animals induced pathomorphologic changes in the islet part of the pancreas, which had a significant degenerative-destructive character already on the 11th day of the experiment, which increased and persisted at all subsequent stages.

2. The diabetogenic cytotoxin alloxan caused severe dystrophic changes in the pancreatic islets of varying intensity at all stages of the experiment – from karyopyknosis/karyorrhexis already from the 11th day of observation to their burden with karyolysis from the 21st day of observation. The necrobiotic processes led to a reliable decrease in the endocrine parenchyma and a decrease in the specific volume of the islets of Langerhans in the pancreatic tissue, a decrease in the average size of the islets of Langerhans with a significant reduction in their cellular composition.

3. β -cells of the islets of Langerhans exceptionally served as a morphofunctional substrate for the pancreatotoxic effect of alloxan, whereas the cells of the exocrine pancreas did not show any noticeable signs of alteration already after

the 11th day of the experiment. The absence of even single β -cells in the pancreatic islets at all times of the experiment (when staining histological sections with aldehyde-fuchsin) proves the irreversibility of their damage and the absence of reparative regeneration.

4. Alloxan-induced destruction of β -cells with subsequent loss of their secretory activity proves the validity of the simulated experimental model for the development of decompensated diabetes in animals due to insulin deficiency.

Prospects for further research can be considered in the assessment of the insulin-producing function of the β -cells of the Langerhans islets in correlation with the results of histomorphometry in the dynamics of the development of alloxan-induced experimental diabetes.

Funding information. The article was written and published without any financial support.

Conflict of interest disclosure. The authors declare no conflict of interest related to the publication of the article.

References:

1. Atlas: Diabet v Ukraini. Vyp1[Atlas: Diabetes in Ukraine]. Kyiv: INDAR; 2021. 136s. (in Ukrainian)
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Bright D, Williams R, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract*[Internet]. 2019[cited 2024 Feb 17];11(157):107843. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8227\(19\)31230-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8227(19)31230-6) doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
3. Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K, Kamper E. The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo*. 2009; 23(2):245-58.
4. Ponyrko AO, Teslyk TP, Pernakov MS. Biologichne modeliuвання tsukrovoho diabetu I typu za dopomohoiu aloksanu zi zminenymi khimichnymi vlastyostyami [Biological Modeling of Type I Diabetes Mellitus with Alloxane with Modified Chemical Properties]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*. 2017;6(8):30-3. doi: 10.26693/jmbs02.06.030 (in Ukrainian)
5. Hrytsiuk MI, Boichuk TM, Petryshen OI. Porivnialna kharakterystyka eksperymentalnykh modelei tsukrovoho diabetu [Comparative characteristics of experimental models of diabetes mellitus]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2014;2:199-203. (in Ukrainian)
6. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22(4):359-70.
7. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes (Review). *Diabetologia*. 2008;51:216-26.
8. Lenzen S, Panten U. Alloxan: history and mechanism of action. *Diabetologia*. 1988;31(6):337-42. doi: 10.1007/bf02341500
9. Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, Szűcs G, Attieh Z, Murlasits Z, et al. Experimental Diabetes Mellitus in Different animal models. *J Diabetes Res*. 2016[cited 2024 Feb 17]; 2016:9051426. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2016/9051426>
10. Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas *Physiol Res*. 2001;50(6):536-46.
11. Peschke E, Ebel H, Brömme HJ, Peschke D. «Classical» and «new» diabetogens-comparison of their effects on isolated rat pancreatic islets in vitro. *Cell Mol Life Sci*. 2000;57(1):156-64. doi: 10.1007/s000180050505
12. Semenko VV, Serdiuk VM, Savytskyi IV. Rozrobka eksperymentalnoi aloksanovoi modeli tsukrovoho diabetu [Development of an experimental alloxan model of diabetes mellitus]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2017;13(4):276-80. doi: 10.22141/2224-0721.13.4.2017.106657 (in Ukrainian)
13. Jain DK, Arya RK. Anomalies in alloxan-duced diabetic model: it is better to standardize it first. *Ind J Pharmacology*. 2011;1(43):91. doi: 10.4103/0253-7613.75684
14. Ivantsiv OR. Morfolohichni zminy endokrynotsytiv pidshlunkovoi zalozy na foni medykamentoznoho likuvannya tsukrovoho diabetu eksenatydom ta insulinom u shchuriv [Morphological changes of pancreatic endocrinocytes on the background of medical treatment of diabetes mellitus by exenatid and insulin]. *Morphologia*. 2020;14(3):132-6. doi: 10.26641/1997-9665.2020.3.132-136 (in Ukrainian)
15. Marshall SM. The pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(10):1962-65. doi:10.1007/s00125-020-05235-z
16. Koji Y, Junichiro M, Masako W, Naoto I, Akihisa I, Kuwajima M, et al. Proliferation and differentiation of pancreatic β -cells: ultrastructural analysis of the pancreas in diabetic mice induced by selective alloxan perfusion. *Medical Electron Microscopy*. 1997;30(3):170-5.
17. Bahrii MM, Dibrova VA, redaktor. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen* [Methods of morphological research]. Vinnytsia: Nova knyha; 2016. 328c. (in Ukrainian)
18. Horalskyi LP, redaktor. *Osnovy histolohichnoi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohii*[Basics of histological technique and morphofunctional methods of research in normal and pathological conditions]. 2-e vyd. Zhytomyr: Polissia; 2011. 286c. (in Ukrainian)

19. Alturkistani HA, Tashkandi FM, Mohammedsaleh ZM. Histological stains: A literature review and case study. *Global J Health Sci.* 2015;8(3):72-9. doi: 10.5539/gjhs.v8n3p72
20. Kiernan JA. Dyes and other colorants in microtechnique and biomedical research. *Coloration Technology.* 2006;122(1):1-21. doi: 10.1111/j.1478-4408.2006.00009.x
21. Scudamore CL, editor. *A Practical Guide to the Histology of the Mouse.* 1st ed. Wiley-Blackwell; 2014. 256p.
22. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. *Bancroft's theory and practice of histological techniques.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. 557p.
23. Korda MM, Kashuba OM. *Osnovy medychnoi statystyky ta provedennia komp'uternoho statystychnoho analizu danykh statystychnymy prohramamy [Fundamentals of medical statistics and computer statistical analysis of data using statistical programs].* Ternopil: TNMU Ukrmedknyha; 2021. 120c. (in Ukrainian)

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАРЕНХІМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ПРИ АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОМУ ДІАБЕТІ РІЗНОЇ ТРИВАЛОСТІ

О. А. Оленович, Т. М. Бойчук, І. С. Давиденко, О. М. Давиденко

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

Резюме.

Вивчення патогістологічних, морфофункціональних змін в ендокринному апараті підшлункової залози (ПШЗ) є обов'язковою частиною експериментальної діабетології, яка дозволяє отримати значний об'єм інформації стосовно різноманітних аспектів етіології та патогенезу цукрового діабету та його ускладнень через використання експериментальних моделей на тваринах.

Мета дослідження – проведення комплексної оцінки особливостей гістоструктури ПШЗ та репараційного потенціалу уражених панкреатичних островців Лангерганса у щурів з алоксан-індукованим експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД) різної тривалості.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на 63 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів, у яких 53-х яких моделювали алоксановий експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) (10 інтактних тварин слугували контролем). Через 10, 20, 25, 30, 40 та 45 діб після уведення діабетогенної речовини експериментальних тварин виводили з експерименту, вилучали підшлункову залозу (ПШЗ), виготовляли серійні зрізи, котрі забарвлювали гематоксином та еозином за стандартною методикою, а також альдегід-фуксином – для ідентифікації β-клітин островців Лангерганса. Для кількісної оцінки ендокринної частини ПШЗ на серійних гістологічних зрізах вивчали середній діаметр островців Лангерганса (мкм), середню кількість клітин островців Лангерганса у профілі гістологічного зрізу, а також питомий об'єм островців Лангерганса в тканині підшлункової залози (%).

Результати дослідження. Перебіг алоксан-індукованого ЕЦД у всі терміни спостереження супроводжувався вираженими деструктивно-дегенеративними змінами панкреатичних островців. Вже на 11-у добу після введення алоксану більшість клітин островців Лангерганса перебували у стані некрозу з ознаками каріопікнозу та каріорексису. Внаслідок альтеративних процесів різко зменшувалися кількість і розміри островців Лангерганса, їх питомий об'єм у тканині ПШЗ, середня кількість клітин у них. Специфічного забарвлення β-клітин альдегід-фуксином не виявлено. На 11-ту добу експерименту відмічений помірний набряк інтерстицію ПШЗ, осередкові дистрофічні процеси в епітеліоцитах екзокринного апарату ПШЗ, іноді – з помітними мікрокістозними утвореннями.

На 21-шу та 26-ту добу після введення алоксану питомий об'єм, розміри островців Лангерганса ПШЗ та параметри їх целюлярності продовжувалися достовірно зменшуватися. Більшість клітин островців Лангерганса перебували в стані некрозу, але до наявних раніше ознак каріопікнозу та каріорексису додалися ще й ознаки каріолізу, які були помітними переважно у центрі островців. Клітини екзокринного апарату підшлункової залози не мали помітних ознак альтерації, що вказує на їх відновлення з 11-ї доби експерименту.

За 31-денного ЕЦД збереглися всі основні тенденції, встановлені на попередніх стадіях експерименту, за виключенням некротичних змін у клітинах островців Лангерганса – не виявлено інсулоцитів у стані некрозу, однак β-клітин у панкреатичних островцях також не виявлено, так само, як і на 21-у та 26-у доби експерименту. Подібні гістологічні та морфометричні результати отримано й на 41-шу добу експерименту. Зниження цитарності збережених островців виявилось максимальним за 46-денного ЕЦД за весь термін експерименту, а забарвлення гістологічних зрізів із альдегід-фуксином не виявило навіть поодиноких β-клітин у островцях Лангерганса ПШЗ.

Висновки. Одноразове внутрішньоочеревинне введення лабораторним тваринам розчину алоксану у дозі 160 мг/кг маси тіла призводило до патоморфологічних змін в острівцевій частині підшлункової залози, що мали виражений дегенеративно-деструктивний характер вже на 11-ту добу експерименту, наростали і зберігалися на усіх його стадіях. Діабетогенний цитотоксин алоксан викликав виражені дистрофічні зміни панкреатичних островців різного ступеня інтенсивності на усіх стадіях експерименту – від каріопікнозу/каріорексису вже з 11-ї доби спостереження до їх обтяження каріолізом з 21-ї доби експерименту. Некробиотичні процеси призвели до вірогідного зменшення частки ендокринної паренхіми і регресії питомого об'єму островців Лангерганса у тканині ПШЗ, зменшення середнього розміру островців Лангерганса з достовірним зменшенням їх клітинного складу. Морфофункціональним субстратом для реалізації панкреатотоксичного впливу алоксану слугували виключно β-клітини островців Лангерганса, тоді як клітини екзокринного апарату підшлункової залози не демонстрували помітних ознак альтерації вже після 11-ї доби експерименту. Відсутність навіть поодиноких β-клітин у панкреатичних островцях на всіх термінах експерименту (при забарвленні гістологічних зрізів альдегід-фуксином) засвідчує незворотність їх пошкодження і відсутність репаративної регенерації.

Алоксан-індукована деструкція β-клітин з наступною втратою їх секреторної активності свідчить про валідність відтвореної експериментальної моделі щодо розвитку у тварин декомпенсованого цукрового діабету внаслідок інсулінової недостатності.

Ключові слова: алоксан; експериментальний цукровий діабет; підшлункова залоза.

Contact information:

Olha Olenovych – PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: olenovych.olga@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9824-8885>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-5441-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=37115732900>

Taras Boychuk – PhD, MD, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: boychuk.taras@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2590-2583>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/O-4314-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6508284984>

Igor Davydenko – PhD, MD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: davydenko.igor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6712-3396>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-4586-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602264146>

Oksana Davydenko – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: davydo@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8897-8913>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-9996-2017>

Контактна інформація:

Оленович Ольга Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

e-mail: olenovych.olga@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9824-8885>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-5441-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=37115732900>

Бойчук Тарас Миколайович – доктор медичних наук, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

e-mail: boychuk.taras@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2590-2583>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/O-4314-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6508284984>

Давиденко Ігор Святославович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

e-mail: davydenko.igor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6712-3396>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-4586-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602264146>

Давиденко Оксана Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

e-mail: davydo@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8897-8913>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-9996-2017>



Received for editorial office on 10/02/2024
Signed for printing on 11/04/2024

УДК: 340.66:616.831-001.31-005.1/4-005.8
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.16

THE USE OF THE DIFFUSE TOMOGRAPHY METHOD FOR RESEARCHING THE TIME OF HEMORRHAGE FORMATION IN THE SUBSTANCE OF THE HUMAN BRAIN

M. S. Garazdiuk

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

As traumatic brain injury (TBI) causes the highest level of mortality and disability among all types of mechanical injuries, forensic authorities pay a lot of attention to investigating the circumstances of its receipt. In turn, in order to reproduce the events preceded death from TBI, investigative bodies need to know as precisely as possible the time of hemorrhage formation, which can often be close to the moment of death. Therefore, scientists in the field of forensic medicine are working on the development of express methods that would allow to get a quick and objective answer to the question of establishing the age of the formation of a hemorrhage in the substance of the human brain.

The purpose and tasks of the research. To develop, within the framework of the statistical analysis of optical anisotropy maps, universal forensic medical criteria for the determination of time of haemorrhages formation due to TBI, cerebral infarction of ischemic and hemorrhagic genesis by the method of diffuse tomography of the polycrystalline component of native histological sections of the brain with algorithmic reproduction of fluctuations in the value of linear birefringence.

Research materials and methods. Native slices of human brain from the parietal area were taken for the study from the dead with a known time of hemorrhage formation from 1 to 7 days, according to medical documents. The cause of death was traumatic hemorrhage – II group (n=100), ischemic cerebral infarction – III group (n=110), non-traumatic hemorrhage – IV group (n=105), acute coronary insufficiency – I group – control (n=20). In the laboratory of the Institute of Physical, Technical and Computer Sciences of the Yuriy Fedkovich Chernivtsi National University, studies of the obtained samples were carried out using a Stokes polarimeter by the diffuse tomography method of reproduction of fluctuations of linear birefringence (FLB).

The evaluation of the obtained results was carried out by means of statistical (statistical moments of the 1st – 4th orders were determined) and informational analysis (the operational characteristics of the strength of the methods were determined: sensitivity, specificity and balanced accuracy).

The study was carried out in compliance with the main provisions of the GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (from 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of conducting scientific medical research with human participation (1964-2013), order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009, No. 616 dated 03.08.2012 at the Department of Forensic Medicine and Medical Law of Bukovinian State Medical University as a fragment of the complex research work of the Department of Forensic Medicine and Medical Law «Using modern morphological and physical methods for diagnosing the time and cause of death, the occurrence of bodily injuries, the development of their remote and immediate consequences in order to solve the urgent tasks of law enforcement agencies and current issues of forensic science and practice» 0123U101978. The author is a co-performer of the research work.

Research results. As part of the statistical analysis of the data of the diffuse tomography method, universal forensic criteria (markers) for determining the age of the formation of hemorrhages were established – asymmetry and excess, which characterize the temporal transformation of the coordinate distributions of the random values of the optical anisotropy parameters for cases of TBI, death due to brain infarction of ischemic and hemorrhagic genesis. It was established that degenerative-dystrophic changes and necrotic destruction of the polycrystalline structure formed by optically active spatially structured protein fibers of nervous tissue are objectively manifested in statistically reliable linear (within 120 hours) changes in the magnitude of the statistical moments of the 3rd and 4th orders, which characterize the asymmetry and excess of distributions of random values of the FLB value of fibrillar networks with the increasing age of the formation of hemorrhages.

Conclusions. Statistical analysis of temporal transformation of maps of optical anisotropy of nervous tissue revealed universal criteria (statistical moments of the 3rd and 4th orders) for forensic assessment of the age of formation of hemorrhages of various genesis. By monitoring the time change in the magnitude of statistical moments of the 3rd and 4th orders, which characterize the asymmetry and excess of distributions of random values of the magnitude of fluctuations in the manifestations of optical anisotropy of nervous tissue, were determine the duration (120 hours) and the ranges of linear changes in the values of the following universal detection parameters of occurrence of hemorrhages in case of TBI ($\overline{SM}_4: 0,33 - 3,31$); brain infarction of ischemic genesis ($\overline{SM}_3: 0,33 - 2,21$; $\overline{SM}_4: 0,48 - 3,5$) and brain infarction of hemorrhagic genesis ($\overline{SM}_3: 0,28 - 1,96$; $\overline{SM}_4: 0,39 - 2,7$). Diagnostic accuracy is $1.5 \text{ h} \pm 20 \text{ min}$.

Key words: Traumatic Brain Injury; Forensic Medicine; Time of Formation of Hemorrhage; Diffuse Tomography

Introduction

Since traumatic brain injury (TBI) causes the highest level of mortality and disability among all types of mechanical injuries, forensic authorities pay a lot of attention to investigating the circumstances of its occurrence [1,2]. Due to the high lethality and conditions of occurrence, almost all those who died from this type of injury are sent to the forensic medical examination

bureau for an autopsy to clarify the mechanism and cause of death [3]. However, sometimes there are cases when, in the absence of external damage to the soft tissues of the head, internal examination of the membranes and hemispheres of the brain reveals sub- or supra-membrane hematomas and intracerebral hemorrhages. Or in the literature you can find descriptions of cases when a heart attack developed against the background of previously received craniocerebral injuries, and more often the

situation develops on the contrary [4]. In such cases, in order to find out the circumstances preceding the death, the investigating authorities need to know as precisely as possible the time of the formation of hemorrhage, which can often be close to the moment of death [5,6]. Therefore, scientists in the field of forensic medicine are working on the development of express methods that would allow to get a quick and objective answer to the question of establishing the age of the formation of a hemorrhage in the substance of the human brain.

For a long time, the domestic forensic medical practice was satisfied with the data obtained through forensic histological examination, however, the obtained results usually gave superficial data on the age of the hemorrhage [7,8]. Computed tomography effectively diagnoses hemorrhage, but provides little information about its antiquity [9]. In addition, this is an expensive study that is not always possible to conduct.

Laser-optical methods [10-16] have demonstrated their effectiveness in determining the antiquity of processes in the tissues and fluids of the human body in the field of forensic medicine [10-16] research, which can testify to their effectiveness in diagnosing the antiquity of the formation of hemorrhages [17-19].

The purpose and tasks of the research

To develop, within the framework of the statistical analysis of optical anisotropy maps, universal forensic criteria for determining the age of hemorrhage due to TBI, death due to brain infarction of ischemic and hemorrhagic genesis by the method of diffuse tomography of the polycrystalline component of native histological sections of the brain with algorithmic reproduction of fluctuations in the value of linear birefringence (FLB) by means of multichannel linearly and circularly polarized laser probing followed by polarization filtering of a set of partial microscopic images of native biological preparations.

Research materials and methods. For research, native slices of human brain from the parietal area from the dead with a known time of hemorrhage formation from 6 h to 168 h, according to the data of medical documents. The cause of death was hemorrhages of traumatic genesis – II group (total number $n=100$), cerebral infarction of ischemic genesis – III group ($n=110$), hemorrhage of non-traumatic genesis – IV group ($n=105$), acute coronary insufficiency – I group – control ($n=20$).

The selected samples of brain substance were immediately subjected to quick freezing at a temperature of -70°C , and further histological sections were made using a freezing microtome. In the laboratory of the Institute of Physical, Technical and Computer Sciences named after Yuriy Fedkovich, studies of the obtained samples were carried out with the help of a Stokes polarimeter by the method of diffuse tomography of reproduction of fluctuations in the value of linear birefringence.

For the forensic assessment of the age of traumatic hemorrhage, cerebral infarction of ischemic and hemorrhagic genesis, the following research design and reconstruction of fluctuations in the parameters of the optically anisotropic polycrystalline structure of

histological sections of experimental samples from all groups was developed and implemented [11-19]:

1) Mueller-matrix mapping of test samples using well-known biomedical and optical techniques [17] of multi-channel polarization laser probing and analysis of a series of polarization-filtered microscopic images followed by algorithmic acquisition of a series of Mueller-matrix images of the polycrystalline structure of test samples of all groups.

2) In the time interval from 6 h to 168 h, within each of the experimental groups II, III, IV, 10 partial subgroups were formed (for the following times (T, h) after the onset of death – 6; 12; 18; 24; 48; 72; 96; 144 and 168) with 10-11 samples each.

3) Within each partial subgroup, for each sample of a native histological section of the brain, the coordinate distributions of the elements of the differential matrix of the 2nd order were measured (the biophysical method of experimental measurements is presented in detail in a series of publications [17,18]) and on this basis the coordinate distributions (maps) random values of the FLB map of protein fibrillar networks were established.

4) Central statistical moments of the 1st to 4th orders ($SM_{i=1,2,3,4}$), which characterize the mean (SM_1), dispersion (SM_2), asymmetry (SM_3) and kurtosis (SM_4) of distributions of random values of the FLB were calculated.

5) For each of the ten ($j = 1, 2, \dots, 10$) «time» partial subgroups 10 partial subgroups (T_j , h – 6; 12; 18; 24; 48; 72; 96; 120; 144 i 168) mean values $\overline{SM}_{i=1,2,3,4}$ and statistical errors $m_{i=1,2,3,4}$ of each of the four statistical moments $SM_{i=1,2,3,4}$ were calculated according to the following algorithms

$$\overline{SM}_{i=1,2,3,4} = \begin{cases} \overline{SM}_1 = \frac{\sum_{j=1}^n (SM_1)_j}{n}; \\ \overline{SM}_2 = \frac{\sum_{j=1}^n (SM_2)_j}{n}; \\ \overline{SM}_3 = \frac{\sum_{j=1}^n (SM_3)_j}{n}; \\ \overline{SM}_4 = \frac{\sum_{j=1}^n (SM_4)_j}{n}. \end{cases} \quad i m_{i=1,2,3,4} = \begin{cases} m_1 = \frac{s^2((SM_1)_j)}{\sqrt{n}}; \\ m_2 = \frac{s^2((SM_2)_j)}{\sqrt{n}}; \\ m_3 = \frac{s^2((SM_3)_j)}{\sqrt{n}}; \\ m_4 = \frac{s^2((SM_4)_j)}{\sqrt{n}}. \end{cases}$$

6) Within the limits of each partial group (as the time increases from the time of hemorrhage formation), the statistical reliability of the difference between the determined mean values $\overline{SM}_{i=1,2,3,4}$ and statistical errors $m_{i=1,2,3,4}$ were determined for values of each of the set of central statistical moments $SM_{i=1,2,3,4}$ by establishing the value of t – Student's criterion, which corresponds to the statistical measure p not less than 0,05 – $p \leq 0,001 \div 0,05$.

7) On this basis, statistically reliable parameters (markers $\overline{SM}_i = (p \leq 0,05)$) were determined within the set of central moments of the 1st to 4th orders $\overline{SM}_{i=1,2,3,4}$, which characterize temporal changes of the coordinate distributions of random values of the FLB value of native histological sections of the brain.

8) For such parameters, time dependences of changes in their values were determined $\overline{SM}_i = (T, p \leq 0,05)$.

9) In the obtained time dependences of statistical markers $\overline{SM}_i = (T, p \leq 0,05)$, linear sections were determined, according to the duration of which the antiquity of the formation of hemorrhage was found and the accuracy of its establishment was established.

The evaluation of the obtained results was carried out by means of statistical (statistical moments of the 1st–4th orders were determined) and informational analysis (the operational characteristics of the strength of the methods were determined: sensitivity, specificity and balanced accuracy).

The study was carried out in compliance with the main provisions of the GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (from 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of conducting scientific medical research with human participation (1964-2013), order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009, No. 616 dated 03.08.2012 at the Department of Forensic Medicine and Medical Law of Bukovinian State Medical University as a fragment of the complex research work of the Department of Forensic Medicine and Medical Law «Using modern morphological and physical methods for diagnosing the time and cause of death, the occurrence of bodily injuries, the development of

their remote and immediate consequences in order to solve the urgent tasks of law enforcement agencies and current issues of forensic science and practice» 0123U101978. The author is a co-performer of the research work.

Research results

Fragments of a series of figs. 1-3 illustrate the maps (fragments (1), (3)) and histograms of distributions (fragments (2), (4)) of random values of the FLB value of optically active protein structures and networks of a set of histological sections of nerve tissue of patients who died from traumatic hemorrhage (Fig. 1), ischemic cerebral infarction (Fig. 2) and non-traumatic hemorrhage (Fig. 3) with different age of hemorrhage formation:

- mage (map) size, pixels – 1240920;
- Total number of pixels of the image (map)–1140800;
- To build a histogram within the framework of the software product MATLAB R2022 100 columns were used, that is, a step X/100.

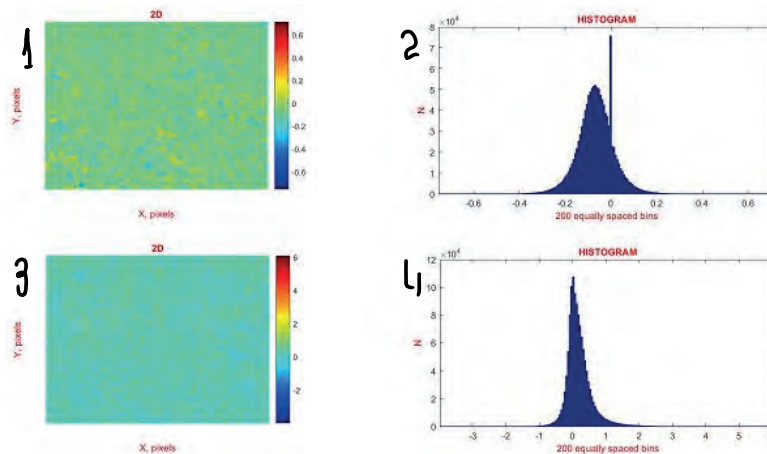


Fig. 1. Maps ((1),(3)) and histograms ((2),(4)) of the distribution of FLB value of histological sections of the brains of the deceased from group 2 for the age of formation of hemorrhages of 6 ((1),(2)) and 24 h ((3), (4)).

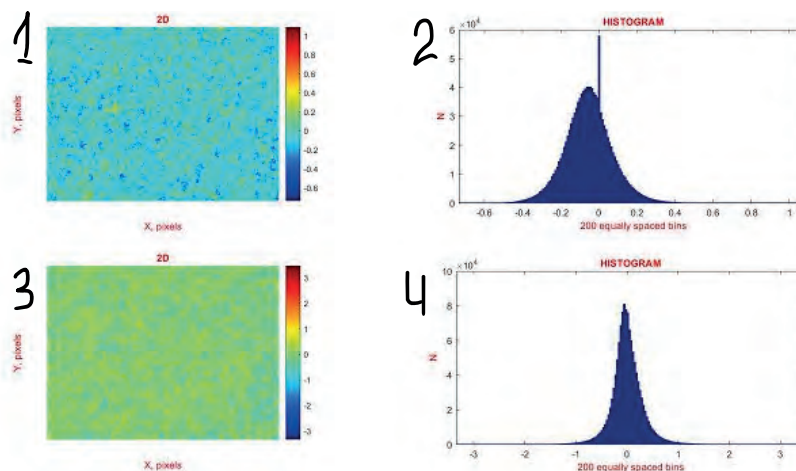


Fig. 2. Maps ((1),(3)) and histograms ((2),(4)) of the distribution of FLB value of histological sections of the brains of the deceased from group 3 for the age of formation of hemorrhages of 6 h ((1),(2)) and 24 h ((3), (4)).

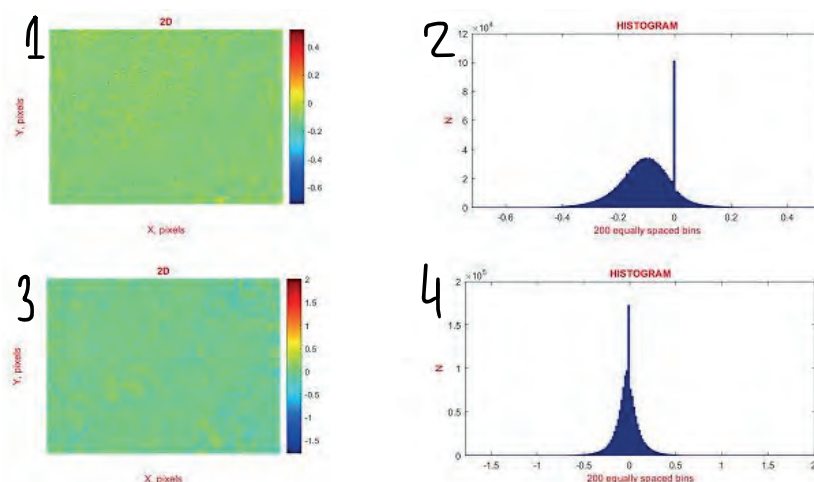


Fig. 3. Maps ((1),(3)) and histograms ((2),(4)) of the distribution of FLB value of histological sections of the brains of the deceased from group 4 for the age of formation of hemorrhages of 6 h ((1),(2)) and 24 h ((3), (4)).

Time dependences of statistically significant values of statistical moments $\overline{SM}_i = (T, p < 0,05)$ and statistical errors m_i and their determinations, which characterize necrotic degenerative-dystrophic changes in the coordinate distributions of random values of FLB (at an interval of 6

h – 168 h) of fibrillar networks of samples of histological sections of nerve tissue of the brain with different age of formation of hemorrhages are presented in tables 1-3: deceased within group 2 (table 1), group 3 (table 2) and group 4 (table 3).

Table 1

Temporal dynamics of changes in the statistical moments of the 4th orders, which characterize the distributions of the FLB value of the histological sections of the brains of the deceased from group 2

T, h	6	12	18	24	48
$\overline{SM}_4 \pm m_4$	0,33±0,014	0,65±0,023	0,81±0,035	0,96±0,039	1,59±0,11
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
T, h	72	96	120	144	168
$\overline{SM}_4 \pm m_4$	2,22±0,14	2,86±0,16	3,31±0,23	3,39±0,25	3,14±0,21
p	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	

Table 2

Temporal dynamics of changes in the statistical moments of the 3rd and 4th orders, which characterize the distributions of the FLB value of the histological sections of the brains of the deceased from group 3

T, h	6	12	18	24	48
$\overline{SM}_3 \pm m_3$	0,33±0,013	0,53±0,018	0,64±0,024	0,73±0,029	1,15±0,088
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
$\overline{SM}_4 \pm m_4$	0,48±0,015	0,81±0,033	0,95±0,039	1,11±0,053	1,73±0,078
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
T, h	72	96	120	144	168
$\overline{SM}_3 \pm m_3$	1,54±0,081	1,93±0,092	2,21±0,12	2,29±0,13	2,11±0,11
p	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	
$\overline{SM}_4 \pm m_4$	2,22±0,12	2,85±0,14	3,56±0,18	3,62±0,18	3,33±0,15
p	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	

Table 3

Temporal dynamics of changes in statistical moments of the 3rd – 4th orders, which characterize the distributions of the FLB value of the histological sections of the brains of the deceased from group 4

T, h	6	12	18	24	48
$\overline{SM}_3 \pm m_3$	0,28±0,13	0,46±0,19	0,57±0,21	0,64±0,025	0,99±0,041
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
$\overline{SM}_4 \pm m_4$	0,39±0,014	0,63±0,022	0,75±0,031	0,87±0,036	1,34±0,11
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
T, h	72	96	120	144	168
$\overline{SM}_3 \pm m_3$	1,35±0,11	1,71±0,13	1,96±0,14	2,01±0,15	1,92±0,14
p	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	
$\overline{SM}_4 \pm m_4$	1,84±0,11	2,31±0,18	2,72±0,22	2,81±0,23	2,66±0,22
p	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	

Statistical analysis of temporal transformation of maps of optical anisotropy of nervous tissue revealed universal criteria (statistical moments of the 3rd and 4th orders) for forensic assessment of the age of formation of hemorrhages of various genesis. By monitoring the time change in the magnitude of statistical moments of the 3rd and 4th orders, which characterize the asymmetry and excess of distributions of random values of the magnitude of fluctuations in the manifestations of optical anisotropy of nervous tissue, were determine the duration (120 hours) and the ranges of linear changes in the values of the following universal detection parameters of occurrence of hemorrhages in case of TBI (\overline{SM}_4 : 0,33 – 3,31); brain infarction of ischemic genesis (\overline{SM}_3 : 0,33 – 2,21; \overline{SM}_4 : 0,48 – 3,56) and brain infarction of hemorrhagic genesis (\overline{SM}_3 : 0,28 – 1,96; \overline{SM}_4 : 0,39 – 2,72).

The following ranges of change have been identified

The error in determining the age of hemorrhage by comparing the time dependences $\overline{SM}_{i=3;4} = (T, p \leq 0,05)$ determined by us and experimental data with unknown age of hemorrhage does not exceed ± 20 min with an accuracy of up to 1.5 hours.

The established regularities of the temporal change (growth) of the value of statistical markers $\overline{SM}_{i=3;4}(T, p \leq 0,05)$ within the framework of the biophysical theory [19] of the necrotic transformation of the optical anisotropy of the biological tissues of human organs can be related with the following objective factors:

1) the maximum level of optical anisotropy of protein networks is determined by the degree of consistency of their spatial and angular orientation and the distribution of transverse geometric dimensions of fibrils [19] of healthy (intact) tissue. Statistically, this is revealed in the individual for different types of biological tissues, but the maximum values of the mean \overline{SM}_1 and dispersion \overline{SM}_2 , which characterize the distributions of fluctuations of optical anisotropy parameters. Statistical moments of higher orders $\overline{SM}_{i=3;4}$, which are inversely proportional to

\overline{SM}_2 ($\overline{SM}_3 \sim \frac{1}{(\overline{SM}_2)^3}, \overline{SM}_4 \sim \frac{1}{(\overline{SM}_2)^4}$), have the minimum possible values;

2) degenerative-dystrophic and necrotic changes in biological tissue morphologically lead to disorder in the

spatial-angular orientation of fibrils and their geometric thinning. Within the framework of the statistical approach, such changes are quantitatively revealed in the reduction of the mean \overline{SM}_1 and dispersion \overline{SM}_2 . Accordingly increase the values of asymmetry and excess of distributions of random values of fluctuations in the optical anisotropy of fibrillar networks of native histological sections of the brain;

3) with the increase in the age of the formation of hemorrhages, the degree of degenerative-dystrophic and necrotic changes in the optically anisotropic component of the brain tissue consistently increases and within the limit reaches a certain and constant or fluctuating level of its degradation. Quantitatively, such processes in our specific studies are detected in a linear increase in the value of statistical moments of higher orders $\overline{SM}_{i=3;4}$ at a certain time interval (up to 120 hours). Next, the temporal change of values $\overline{SM}_{i=3;4}(T)$ is transformed into non-informative fluctuating statistically unreliable dependencies.

Conclusion

1. Conducted research in forensic medical practice on the effectiveness of the method of diffuse tomography of depolarizing histological sections of the brain and computer reproduction of topographic distributions (maps) of optical anisotropy fluctuations and their polycrystalline structure demonstrated a high level of effectiveness in determining the age of traumatic hemorrhages, ischemic and hemorrhagic brain infarctions.

2. Statistical analysis of temporal transformation of maps of optical anisotropy of nervous tissue revealed universal criteria (statistical moments of the 3rd and 4th orders) for forensic assessment of the age of formation of hemorrhages of various genesis.

3. By monitoring the temporal change in the magnitude of the statistical moments of the 3rd and 4th orders, which characterize the asymmetry and excess of the distributions of random values of the magnitude of the fluctuations of the manifestations of optical anisotropy of the nervous tissue the time duration (120 hours) and the ranges of the linear change in the values of the following universal parameters were determined to detect the time of the formation of next cases: traumatic brain injury (\overline{SM}_4 : 0,33 – 3,31); cerebral infarction of ischemic genesis (\overline{SM}_3 : 0,33 – 2,21;

\overline{SM}_4 ; 0,48 – 3,56); cerebral infarction of hemorrhagic genesis (\overline{SM}_3 ; 0,28 – 1,96; \overline{SM}_4 ; 0,39 – 2,72).

4. The error in determining the age of hemorrhage formation by comparing the time dependences $\overline{SM}_{i=3,4}$ ($T, p \leq 0,05$) determined by us and experimental data with unknown age of hemorrhage does not exceed 20 min with an accuracy of up to 1.5 h.

Prospects for further research

In the future, it is possible to improve the informativeness of traditional, well-tested methods of Mueller-matrix mapping of histological sections of biological tissues against

the background of the distorting effect of depolarization of laser radiation.

Therefore, it is urgent to further develop and test the latest methods of laser tomography to improve the indicators of forensic medical practice and to study the depolarizing laser radiation of brain samples of the deceased.

Conflict of interest: none.

Source of funding: self-financing

References:

- 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
- 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
- Мішалов ВД, Гуріна ОО, Хохолєва ТВ, Козань НМ, Дунаєв ОВ. Судово-медична оцінка патоморфологічних змін при внутрішньочерепних ушкодженнях. Київ; 2018. 125с.
- Bahri R, Sharma RS, Jain V. Mineralizing angiopathy with basal ganglia stroke after minor head trauma; a clinical profile and follow up study of a large series of paediatric patients from North India. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021;33:61-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.05.011
- Savka IH, Kozan NM, Dunaiev OV, Oliinyk Iu. Vstanovlennia tochnykh kryteriiv diahnozyky davnosti nastannia smerti v sudovo-medychnii praktytsi [Establishment of accurate criteria for diagnosis of the time since death in forensic medical practice]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2021;1:18-24. doi: 10.24061/2707-8728.1.2021.3 (in Ukrainian)
- Savka IH, Kryvetskyi VV, Kozan NM. Suchasni mozhyvosti ta perspektyvy doslidzhennia ridyn ta seredovyshch orhanizmu liudyny dlia diahnozyky chasu nastannia smerti [Modern possibilities and prospects of research of fluids and environments of the human organism for the time of death estimation]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2020;24(3):179-84. doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.90 (in Ukrainian)
- 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
- Harazdiuk M. Dyferentsiini mozhyvosti metodu zabarvlennia histolohichnykh preparativ za perlsom dlia vstanovlennia davnosti utvorennia krovovylyvu travmatychnoho ta netravychnoho genezu v rechovynu holovnoho mozku [Differential possibilities of the method of staining histological specimens by perls for establishing the time of formation of traumatic and nontraumatic genesis hemorrhages]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2022;1:40-4. doi: 10.24061/2707-8728.1.2022.6 (in Ukrainian)
- 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
- Pavliukovych O, Pavliukovych N. Doslidzhennia chasovoi dynamiky zminy stupenia depoliaryzatsii lazernoho vyprominiuvannia tkanynoiu holovnoho mozku [Research of time dynamics of change of the step of depolarization of laser radiation by tissue of the main brain]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2022;1:87-93. doi: 10.24061/2707-8728.1.2022.13 (in Ukrainian)
- Dubolazov OV, Sakhnovskyi MIu, Olar OV, Hryhoryshyn PM, Ushenko Yu O. Prostorovo-chastotna filtratsiia poliaryzatsiinykh proiaviv liniinoho ta tsykulirnoho dvopromenezalomlennia polikrystalichnoi struktury plivok plazmy krovi liudyny [Spatial-frequency filtration of polarization manifestations of linear and circular birefringence of polycrystalline structure of human blood plasma films]. *Optyko-elektronni informatsiino-enerhetychni tekhnolohii*. 2019;37(1):17-23. doi: 10.31649/1681-7893-2019-37-1-17-23 (in Ukrainian)
- Zabolotna NI, Sholota VV, Zahoruiko VI. Systema bahato parametrychnoho poliaryzatsiino-fazovoho kartohrafuvannia biolohichnykh shariv iz binarnoiu klasyfikatsiiei. *Optyko-elektronni informatsiino-enerhetychni tekhnolohii* [System of multi-parametric polarization-phase mapping of biological layers with binary classification]. 2021;42(2):44-52. doi: 10.31649/1681-7893-2021-42-2-44-52 (in Ukrainian)
- 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];53:395401. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6463/ab9571/pdf> doi: 10.1088/1361-6463/ab9571
- 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: Mohseni H, Agahi MH, editors. *Conference materials SPIE NANOSCIENCE + ENGINEERING Biosensing and Nanomedicine XII* [Internet]; 2019 Sep 11-15; San Diego, California: San Diego; 2019[cited 2022 Jan 22];11087. 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
- Olar OV, Ushenko VO, Sakhnovskyi YuO, Ushenko OV, Dubolazov OV, Ushenko OH, et al. Metody i zasoby azymutalno-invariantnoi Miuller-matrychnoi poliarymetrii 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)
- Harazdiuk MS. Vyznachennia davnosti utvorennia krovovylyviv travmatychnoho ta netravychnoho heneziv u rechovynu holovnoho mozku liudyny metodom rekonstruktsii rozpodiliv velychyny fluktuatsii liniinoho dykhroizmu [Time since hemorrhages of traumatic and non-traumatic genesis into the substance of the human brain formation using distribution of linear dichroism fluctuations reconstruction]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2021;1:25-35. doi: 10.24061/2707-8728.1.2021.4 (in Ukrainian)

17. Ushenko V, Sdobnov A, Syvokorovskaya A, Dubolazov A, Vanchulyak O, Ushenko A, et al. 3D Mueller-matrix diffusive tomography of polycrystalline blood films for cancer diagnosis. Photonics[Internet]. 2018[cited 2024 Jan 4];5(4):54. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-6732/5/4/54> doi: 10.3390/photonics5040054

18. Peyvasteh M, Tryfonyuk L, Ushenko V, Syvokorovskaya A-V, Dubolazov A, Vanchulyak O, et al. 3D Mueller-matrix-based azimuthal invariant tomography of polycrystalline structure within benign and malignant soft-tissue tumours. Laser Physics Letters[Internet]. 2020[cited 2024 Jan 18];17(11):115606. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1612-202X/abbee0> doi:10.1088/1612-202X/abbee0

19. Ushenko AG, Dubolazov AV, Litvinenko OY, Bachinskiy VT, Bin L, Bin G, et al. 3D polarization correlometry of object fields of networks of biological crystals. In: Fourteenth International Conference on Correlation Optics; 2019 Sep 16-19; Chernivtsi. Proc SPIE[Internet]. 2020[cited 2023 Dec 29];11369:113691M. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11369/113691M/3D-polarization-correlometry-of-object-fields-of-networks-of-biological/10.1117/12.2553942>. full doi: 10.1117/12.2553942

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ ДИFUЗНОЇ ТОМОГРАФІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ДАВНОСТІ УТВОРЕННЯ КРОВОВИЛИВІВ У РЕЧОВИНУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ

М. С. Гарздюк

Буковинський державний медичний університет
(Чернівці, Україна)

Резюме.

Так як черепно-мозкова травма (ЧМТ) серед усіх видів механічних пошкоджень спричиняє найвищий рівень смертності та інвалідизації, тому судово-слідчі органи приділяють багато уваги розслідуванню обставин її отримання. Для з'ясування обставин, що передували смерті від ЧМТ, органам слідства необхідно знати якомога точніший час утворення крововиливу, який нерідко може бути наближеним і до моменту настання смерті. Тому науковці у галузі судової медицини працюють над розробкою експрес-методів, які б дозволили швидко та об'єктивно відповісти на питання встановлення давності утворення крововиливу у речовину головного мозку людини.

Мета і завдання дослідження. Розробити в рамках статистичного аналізу мап оптичної анізотропії універсальні судово-медичні критерії визначення давності утворення крововиливів внаслідок ЧМТ, смерті внаслідок інфаркту мозку ішемічного та геморагічного генезів методом дифузної томографії полікристалічної складової нативних гістологічних зрізів мозку з алгоритмічним відтворенням флуктуацій величини лінійного двоприменезаломлення.

Матеріали та методи дослідження. Для дослідження відбиралися нативні зрізи речовини головного мозку людини зі скроневих та тім'яної ділянок від померлих із відомим часом утворення крововиливу від 1 до 7 діб, згідно даних медичних документів. Причиною смерті були крововиливи травматичного генезу (КТГ) – II група (n=100), інфаркт мозку ішемічного генезу (ІМ) – III група (n=110), крововилив нетравматичного генезу (КНГ) – IV група (n=105), гостра коронарна недостатність – I група – контроль (n=20). У лабораторії Інституту фізико-технічних та комп'ютерних наук Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича були проведені дослідження отриманих зразків за допомогою Стокс-поляриметра методом дифузної томографії відтворення флуктуацій лінійного двоприменезаломлення (ФЛД).

Дослідження виконане з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. на кафедрі судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету як фрагмент комплексної науково-дослідної роботи кафедри судової медицини та медичного правознавства «Використання сучасних морфологічних та фізичних методів для діагностики часу та причини настання смерті, виникнення тілесних ушкоджень, розвитку віддалених та наближених їх наслідків з метою вирішення нагальних завдань правоохоронних органів та актуальних питань судово-медичної науки та практики» 0123U101978. Автор є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

Оцінка отриманих результатів проводилася шляхом статистичного (визначалися статистичні моменти 1-го – 4-го порядків) та інформаційного аналізу (визначалися операційні характеристики сили методів – чутливість, специфічність і збалансована точність).

Результати дослідження. В рамках статистичного аналізу даних методу дифузної томографії установлені універсальні для випадків ЧМТ, смерті внаслідок інфаркту мозку ішемічного та геморагічного генезів, судово-медичні критерії (маркери) визначення давності утворення крововиливів – асиметрія і ексцес, які характеризують часову трансформацію координатних розподілів випадкових значень величини параметрів оптичної анізотропії. Установлено, що дегенеративно-дистрофічні зміни і некротична руйнація полікристалічної структури, сформованої оптично активними просторово-структурованими протеїновими волокнами нервової тканини об'єктивно виявляються у статистично достовірних лінійних (на протязі 120 год.) змінах величини статистичних моментів 3-го і 4-го порядків, які характеризують асиметрію та ексцес розподілів випадкових значень величини ФЛД фібрилярних сіток з часом зростання давності утворення крововиливів.

Висновки. Статистичний аналіз часової трансформації мап оптичної анізотропії нервової тканини виявив універсальні критерії (статистичні моменти 3-го і 4-го порядків) для судово-медичного оцінювання давності утворення крововиливів різного генезу. Шляхом моніторингу часової зміни величини статистичних моментів 3-го і 4-го порядків, які характеризують асиметрію та ексцес розподілів випадкових значень величини флуктуацій проявів оптичної анізотропії нервової тканини, визначено часову тривалість (120 год.) і діапазони лінійної зміни значень наступних універсальних параметрів з детектування давності утворення випадків ЧМТ (); інфаркту мозку ішемічного () та геморагічного () генезів. Точність діагностики становить 1,5 год ± 20 хв.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; судова медицина; час утворення крововиливу; дифузна томографія.

Information about the author

Garazdiuk M. S. – 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: 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 (Чернівці, Україна)

e-mail: m.garazdiuk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7811-3211

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8134-2017>



Received for editorial office on 11/02/2024

Signed for printing on 12/05/2024

УДК: 616.611-002-02:616.98:578.834
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.17

МАРКЕРИ ПРОГНОЗУВАННЯ МАНІФЕСТАЦІЇ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ У ПОСТКОВІДНИХ ПАЦІЄНТІВ

Б. В. Горбан, Л. О. Зуб

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

В останній час у науковій медичній літературі з'являються повідомлення про виникнення патології нирок після COVID-19 середньої важкості, які виявляють через 1 рік після даної вірусної інфекції. Дуже часто такі зміни виявляють вперше. Зараз відомо, що після важкого перебігу COVID-19 у нирках знаходять ураження інтерстицію, із плином часу також доєднуються ще й гломерулярні зміни. Сьогодні немає однозначної відповіді, які зміни переважають у пацієнтів після COVID-19 середньої важкості. Велику зацікавленість викликає вірогідність маніфестації гломерулонефриту через 1 рік після COVID-19 середньої важкості.

Метою дослідження було виявити можливий взаємозв'язок між COVID-19 середньої важкості та маніфестацією гломерулонефриту.

Матеріали і методи. Ми дослідили 25 пацієнтів з хронічним гломерулонефритом I-II стадії (GN), які хворіли на COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому, 27 пацієнтів, які хворіли COVID середньої тяжкості 1 рік тому без виникнення гломерулонефриту та 20 здорових осіб без анамнезу COVID-19. Було застосовано кластерні та класифікаційні методи Data Mining, імуноферментний метод для дослідження вмісту ІЛ-1_β, ІЛ-6, ІЛ-10 крові та сечі. Ми вивчили можливі взаємозв'язки між COVID-19 середньої тяжкості та маніфестацією гломерулонефриту.

Для цього було застосовано три різних методи кластеризації, які мають базу абсолютно різних математичних теорій: класичний метод k-середніх, карти Кохонена (нейронні мережі), нечіткі k-середні (нечітка логіка).

Дослідження виконані у рамках НДР кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (0122U002209 02.2022-12.2026).

Результати. Виявлено значне підвищення вмісту ІЛ-1_β ($p < 0,05$), ІЛ-6 ($p < 0,05$) та зниження вмісту ІЛ-10 крові та сечі ($p < 0,05$) у пацієнтів з хронічним гломерулонефритом, які перехворіли на COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому ($p < 0,05$), та зниження вмісту ІЛ-10 тільки крові у пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому без подальшого розвитку гломерулонефриту ($p < 0,05$). Методика кластеризації дала змогу підтвердити зв'язок між COVID-19 середньої тяжкості та гломерулонефритом. Виявлено показники, що мають значення: ІЛ-1_β сечі, ІЛ-6 сечі, ІЛ-6 крові. Основний фактор, який характеризує належність пацієнта до кластеру здорових, є ІЛ-1_β сечі з однаковою пороговою величиною – $4,953 \leq \text{ІЛ-1}_\beta \text{ сечі} \leq 9,431$, але фактором, який визначає належність до типу захворювання, є фактор ІЛ-6 сечі ($\text{ІЛ-6 сечі} > 4,294$). Такий аналіз дає підстави вважати, що COVID-19 середньої тяжкості може мати ознаки фактору, що спричиняє маніфестацію гломерулонефриту.

Висновок. У клінічній практиці може бути використаний метод кластерного та класифікаційного аналізу, який визначає основні чинники для діагностики та прогнозування (ІЛ-1_β сечі, ІЛ-6 сечі, ІЛ-6 крові). Цей метод діагностики, який відрізняється від звичайних регресійних методів, базується на застосуванні кластерних та класифікаційних методів Data Mining, надає змогу встановлювати взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої тяжкості та гломерулонефритом, що маніфестує через 1 рік.

Ключові слова: гломерулонефрит; маніфестація; кластеризація; Ковід-19; ІЛ-1_β; ІЛ-6; ІЛ-10.

Вступ

На сьогодні досліджено, що вірус COVID-19 є цитотоксичним і викликає пряме пошкодження ендотелію та тубулярного епітелію [2, 8, 16, 18]. Лихоманка, блювота, діарея, низький артеріальний тиск, а також шок, спричиняють гіперперфузію нирок і, як наслідок, гостре ушкодження нирок [2, 6, 11, 15, 17, 20]. Внаслідок ниркової катастрофи такого типу звичайно слід очікувати продовження патологічного процесу в нирках. Саме тут мала місце висока активність COVID-19, і це мало ушкоджуючий вплив на нирки як прямий вірусний, так і опосередкований через порушення імунних механізмів, зокрема цитокіновий шторм. Про такий механізм ушкодження нирок повідомляють численні літературні джерела за результатами проведених досліджень [9, 10, 12, 21]. За останній час у науковій медичній літературі з'являються повідомлення про появу відстрочених патологічних змін у нирках після COVID-19 середньої

важкості, які виявляють через 1 рік. Дуже часто такі зміни виявляються вперше [7, 19, 24].

Слід відзначити, що після важкого перебігу COVID-19 у нирках знаходять ураження інтерстицію, з плином часу доєднуються також і гломерулярні зміни [2, 24]. Але які саме зміни переважають у пацієнтів після COVID-19 середньої важкості? Про це однозначної відповіді на сьогодні поки що немає.

Значну зацікавленість викликає вірогідність маніфестації гломерулонефриту (ГН) через 1 рік після COVID-19 середньої важкості [10, 13, 14, 25].

Метою роботи було дослідити можливий взаємозв'язок між COVID-19 середньої важкості та маніфестацією гломерулонефриту.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні приймали участь 25 пацієнтів з хронічним гломерулонефритом (ХГН) I-II стадії, які хво-

ріли на COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому; 27 пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому без ГН та 20 здорових осіб, які не мали в анамнезі перенесений COVID-19.

При проведенні дослідження було дотримано Гельсінської декларації та підписано інформовані згоди від усіх учасників.

Для дослідження пацієнтів було використано стандартні нефрологічні методи дослідження, які базуються на адаптованих клінічних настановах та уніфікованому протоколі. Пацієнтам було застосовано також спеціальні методи дослідження, зокрема визначення наступних показників: інтерлейкін (ІЛ) ІЛ-1_β, ІЛ-6, ІЛ-10 крові та сечі імуноферментним методом за допомогою аналізатора Stat Fax-303, зважаючи на результати досліджень, які вказують на роль даних маркерів для раннього визначення прогресуючого характеру перебігу ХХН.

Для виявлення факторів прогнозування маніфестації ГН у пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому, застосували кластерні та класифікаційні методи Data Mining [5, 22, 25]. Здійснили кластеризацію об'єктів за множиною вищезазначених множин чинників на три кластери та визначили вміст даних кластерів. Якщо один кластер презентує здорових людей без анамнезу COVID-19, другий – пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому

без ГН, а третій – пацієнтів з хронічним ГН І-ІІ стадії, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому, це має бути підтвердженням запропонованої гіпотези. Цей класифікаційний аналіз допомагає виявити значущість факторів та прийняти рішення для діагностики ГН. Ми вивчили можливі взаємозв'язки між COVID-19 середньої тяжкості та ГН. Для цього було застосовано три різних методи кластеризації, які мають базу абсолютно різних математичних теорій: класичний метод k-середніх, карти Кохонена (нейронні мережі), нечіткі k-середні (нечітка логіка) [22, 25].

Дослідження виконані у рамках НДР кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (0122U002209 02.2022-12.2026).

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні ІЛ-1_β, ІЛ-6, ІЛ-10 крові та сечі виявлено, що їх показники вірогідно відрізнялися між групами пацієнтів. Це доводить значне підвищення вмісту ІЛ-1_β, ІЛ-6 та зниження вмісту ІЛ-10 крові та сечі у пацієнтів з хронічним ГН, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому ($p < 0,05$), та зниження ІЛ-10 тільки у крові пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 1 рік тому без розвитку ГН ($p < 0,05$) (табл.1).

Таблиця 1

Показники ІЛ-1_β, ІЛ-6, ІЛ-10 крові та сечі у пацієнтів, які перенесли COVID-19 середньої тяжкості ($M \pm m$, n) (пг/мл)

Показники	Здорові без анамнезу COVID-19 (n=20)	Без ГН (n=27)	З хронічним ГН (n=25)
ІЛ-1 _β крові	83,93±2,03	97,12±3,25* p<0,05	119,22±3,71*^ p<0,05
ІЛ-1 _β сечі	4,95±1,95	4,83±2,92 p>0,05	19,55±2,05*^ p<0,001
ІЛ-6 крові	8,21±0,95	16,01±0,95* p<0,05	28,032±0,94*^ p<0,05
ІЛ-6 сечі	2,45±0,65	2,51±0,25 p>0,05	32,26±0,33*^ p<0,05
ІЛ-10 крові	201,04±3,42	104,16±3,21* p<0,05	81,33±4,08*^ p<0,05
ІЛ-10 сечі	10,57±1,86	9,99±0,21 p>0,05	6,87±1,31*^ p<0,05

Примітки: * – достовірність у порівнянні з групою здорових осіб

^ – достовірність у порівнянні з групою без ГН

Високий рівень ІЛ-6 крові ($p < 0,05$) у пацієнтів без ГН, які перенесли COVID-19 середньої тяжкості, може показувати на продовження запалення чи імунного запалення, що спричинив COVID-19, і це потребує вивчення. Але показники ІЛ-6 сечі у цій групі не відрізнялися від норми ($p > 0,05$). Те ж відбувалося і з вмістом ІЛ-1_β, але у меншій мірі, тобто якщо вміст ІЛ-6 крові у хворих після COVID-19 без ГН зростав удвічі, то рівень ІЛ-1_β тільки на 18 %.

Дослідження показників ІЛ-10 крові показали значне зниження їх рівнів у пацієнтів з ГН, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості обох досліджуваних груп, але рівень ІЛ-10 крові у пацієнтів без діагностованого ГН, був значно вищим ($p > 0,05$) (таблиця 1).

Результати кластерного аналізу продемонстрували наступний розподіл пацієнтів (табл. 2).

Всі здорові пацієнти потрапили в окремий кластер (кластер 0). Ми отримали висновки усіх трьох методів кластеризації. Але в діагностуванні ГН та групи без ГН, які хворіли COVID-19 спостерігалися відмінності.

При побудові карти Кохонена пацієнти, у яких було діагностовано ГН, потрапили в окремий кластер (кластер «2»). Наші пацієнти без ГН, які хворіли COVID-19 (27 осіб), згідно карт Кохонена, в основному потрапили в кластер «1» (21 пацієнт). Деякі з них (6 осіб) класифіковані як такі, що належать до кластеру «2». Таким чином, ці особи повинні мати ознаки ГН, хоча у них клінічно не діагностовано ГН, а відомо тільки, що вони хворіли на COVID-19 середньої тяжкості. Це означає, що такі пацієнти знаходяться в групі ризику щодо розвитку ГН. Такий аналіз дає підстави вважати, що COVID-19 середньої тяжкості може мати ознаки фактору, що спричиняє маніфестацію ГН.

Таблиця 2

Результати класифікаційного аналізу за методом нейронних мереж

Групи обстежених пацієнтів з реальними діагнозами				
Класифіковано				
ФАКТИЧНО	Здорові	Без ГН	З ГН	Разом
Здорові	20			20
Без ГН		27		27
З ГН			25	25
Разом	20	27	25	72
Карта Кохонена				
Класифіковано				
ФАКТИЧНО	Здорові	Без ГН	З ГН	Разом
Здорові	20			20
Без ГН		21		21
З ГН			31	31
Разом	20	21	31	72
k-середні (нечітка кластеризація)				
Класифіковано				
ФАКТИЧНО	Здорові	Без ГН	З ГН	Разом
Здорові	20			20
Без ГН		20		20
З ГН		1	31	32
Разом	20	21	31	72

Результати кластеризації методами k-середніх та нечіткої кластеризації показали однакові результати належності до кластерів. Але дані цього методу дещо відрізняються від попередніх методів. Відомо, що 27 осіб хворіли COVID-19 середньої тяжкості, але у них не виявлено ознаки ГН, але 6 віднесено до кластеру «2». У другому кластері також спостерігається невідповідність – 1 хворого віднесено до кластеру «1», тобто до пацієнтів, що не мають ГН. Це вказує на те, що межа між кластерами ГН та без ГН (після COVID-19) є дещо розмитою. Це дає нам право вважати, в якійсь мірі, що COVID-19 середньої тяжкості може провокувати виникнення ГН. При аналізі методу нечіткої кластеризації, якщо для нового хворого

$$\mu_2 = 0,02$$

отримали такі дані: $\mu_0 = 0,95$, $\mu_1 = 0,08$ – це співвідноситься з кластером «0» на 95 % та значить, що досліджуваний є здоровим.

У випадку $\mu_2 = 0,41$ – $\mu_0 = 0,01$, $\mu_1 = 0,55$, це співвідноситься з належністю до ГН (кластер «2»), навіть якщо пацієнт формально належить до кластеру «1». Це означає, що в подальшому у даного пацієнта можна буде діагностувати ГН.

Методика кластеризації дає змогу підтвердити зв'язок між COVID-19 середньої тяжкості та ГН. Але це не означає, що ця методика визначає правила співвідношення нових хворих та належності їх до тих чи інших кластерів. Це не дає можливості проводити попередню діагностику без введення інформаційних систем, в які запрограмовано зазначені методи кластеризації. Виходячи з цього, ці правила можуть бути побудовані у вигляді «дерев рішень», які можуть бути отримані за допомогою класифікаційного аналізу нейронними мережами.

«Дерева рішень» представляють правила в ієрархічній структурі, що є послідовними, де кожному з об'єктів відповідає тільки один вузол, який дає рішення. Для цього ми використали метод CART (Classification and Regression Tree). Метод CART – це алгоритм побудови бінарного дерева рішень (дихотомічної класифікаційної моделі). У цьому алгоритмі кожен вузол дерева рішень має двох нащадків. Правило, що сформоване у вузлі, відповідно до кожного кроку побудови дерева, поділяє задану множину прикладів на дві частини: нащадок RIGHT – частина, в якій виконується правило та нащадок LEFT – частина, в якій правило не виконується. Для вибору оптимального правила користуються функцією оцінки якості розбиття. Отже, нейронні мережі реалізують даний метод.

«Вхідні» параметри – це є ті самі чинники, «вихідний» – є номер кластеру. Так, для встановлення правил було проведено класифікаційний аналіз для трьох вихідних полів: фактичний діагноз, кластер згідно карт Кохонена, кластер згідно k-середніх (нечіткої кластеризації). З табл. 3 видно, що у перших 2-х випадках нейронна мережа повністю може класифікувати належність досліджуваного до того чи іншого кластеру. У випадку нечіткої кластеризації ми бачимо тільки одну помилку нейронної мережі (віднесення пацієнта з ГН до першого кластеру).

Враховуючи визначену точність результатів, можливим є представлення «дерева рішень» та визначення значимості чинників для встановлення діагнозу. У першому випадку (класифікація фактичних діагнозів) значимим є наступний чинник: ІЛ-6 сечі.

«Дерево рішень» представлено в таблиці 3:

Після проведення кластеризації за допомогою методу карт Кохонена одержано такі класифікаційні правила (таблиця 4):

Таблиця 3

«Дерево рішень»

Діагноз	ІЛ-6 сечі, пг/мл
Здорові	ІЛ-6 сечі <2,451
Без ГН	ІЛ-6 сечі < 4,294
ГН	4,294 ≤ ІЛ-6 сечі ≤ 32,261

Таблиця 4

Класифікаційні правила.

Діагноз	ІЛ-1 _β сечі пг/мл, ІЛ-6 сечі пг/мл, ІЛ-6 крові пг/мл
Здорові	ІЛ-1 _β сечі <4,951
Без ГН	8,212 ≤ ІЛ-6 крові ≤ 28,032 ІЛ-6 сечі <31,931 ІЛ-1 _β сечі < 17,511
ГН	ІЛ-6 сечі < 4,294 4,294 ≤ ІЛ-6 сечі ≤ 32,261

Показники, що мають значення: ІЛ-1_β сечі, ІЛ-6 сечі, ІЛ-6 крові. Звідси видно, що правила для характеристики здорового пацієнта співпадають. А відмінність спостерігається за показником ІЛ-6 крові.

При використанні нечіткої кластеризації рішення відрізняється від попередніх рішень, це подано в таблиці 5.

Таблиця 5

Використання нечіткої кластеризації

Діагноз	ІЛ-1 _β сечі пг/мл, ІЛ-6 сечі пг/мл
Здорові	ІЛ-1 _β сечі <4,951
Без ГН	4,951 < ІЛ-1 _β сечі < 17,511 ІЛ-6 сечі <31,931
ГН	ІЛ-1 _β сечі > 17,511 4,294 ≤ ІЛ-6 сечі ≤ 32,261

Основний фактор, який характеризує належність пацієнта до кластеру здорових є – ІЛ-1_β сечі з однаковою пороговою величиною, але фактор, який визначає належність до типу захворювання є фактор ІЛ-6 сечі.

При інтегруванні цих методів в сучасні діагностичні системи можливим стане вирішення важливої проблеми охорони здоров'я – підвищення ефективності діагностики та прогнозування хвороб нирок.

Висновок

При використанні даних таблиці може бути можливим попередній аналіз та новий метод діагностування факторів прогнозу маніфестації ГН у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, через 1 рік.

У клінічній практиці може бути використаний метод кластерного та класифікаційного аналізу, який визначає основні чинники для діагностики та прогнозування (ІЛ-1_β сечі, ІЛ-6 сечі, ІЛ-6 крові). Цей метод діагностики, який відрізняється від звичайних регресійних методів, базується на застосуванні кластерних та класифікаційних методів Data Mining, дає можливість встановлювати взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої тяжкості та ГН, що маніфестує через 1 рік.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується вивчити ефективність прогнозування маніфестації хвороб нирок за легкого перебігу COVID-19.

Фінансування. Фінансової підтримки за подану статтю автори не отримували від жодної організації.

Конфлікт інтересів: Відсутній.

Інформація про внесок кожного учасника:

Зуб Л. О. – концепція дослідження.

Горбан Б. В. – збір клінічного матеріалу, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, висновки.

Література.

1. Білоконь ОО, Литвин КЮ. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та залежних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:21-7. doi: 10.30978/ТВ2024-1-21
2. Колесник МО. COVID-19 та нирки. Український журнал нефрології та діалізу. 2020;3:73-9. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.10
3. Копча ВС, Бондаренко АМ, Сай ІВ. COVID-19: особливості ураження легень і причини пошкодження нирок. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2021;4:20-5.
4. Литвин КЮ, Білоконь ОО. Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. Інфекційні хвороби. 2023;2:9-14. doi: 10.11603/1681-2727.2023.2.14097
5. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006, 2021. 160 с.

6. Hirsch J.S., Ng J. H., Ross D. W., Sharma P., Shah H. H., Barnett R. L., Hazzan A. D., Fishbane S., Jhaveri K. D., Abate M., et al. Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98:209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
7. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*[Internet]. 2020[cited 2024 Apr 6];30(6):1-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2141> doi: 10.1002/rmv.2141
8. The Renal Association. Covid-19 surveillance report for renal centers in the UK: All regions and centres – 1 September to 29 December 2020. 2020. 14p. Available from: https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/ALL_REGIONS_CENTRES_covid_report_29122020.pdf
9. Ghofrani Nezhad M, Jami G, Kooshkaki O, Chamani S, Naghizadeh A. The Role of Inflammatory Cytokines (Interleukin-1 and Interleukin-6) as a Potential Biomarker in the Different Stages of COVID-19 (Mild, Severe, and Critical). *J Interferon Cytokine Res.* 2023;43(4):147-63. doi: 10.1089/jir.2022.0185
10. Hassan AE, Nosair NA, Ahmed MH, Sherif DE, Habib EM, Farahat N. Relation Between Interleukin-6, Interleukin-10 And Interleukin-2 Receptor And Mortality In Severely Ill COVID-19 Patients. *J Pak Med Assoc.* 2023;73(4 Suppl 4): S179-83. doi: 10.47391/jpma.egy-s4-36
11. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, et al. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? *Ann Intensive Care*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 7];9:56. Available from: <https://annalsintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0530-y> doi: 10.1186/s13613-019-0530-y
12. Hu H, Wu A, Mu X, Zhou H. Role of Interleukin 1 Receptor 2 in Kidney Disease. *J Interferon Cytokine Res.* 2024;44(4):170-7. doi: 10.1089/jir.2023.0172
13. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2021;42(1):3-5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012
14. Mardi A, Meidaninikjeh S, Nikfarjam S, Majidi Zolbanin N, Jafari R. Interleukin-1 in COVID-19 Infection: Immunopathogenesis and Possible Therapeutic Perspective. *Viral Immunol.* 2021;34(10):679-88. doi: 10.1089/vim.2021.0071
15. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 18];12(4):548. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/4/548> doi: 10.3390/jpm12040548
16. Melville NA. Nephrologists on Lessons Learned With Kidney Disease in COVID-19. *Medscape*[Internet]. 2020[cited 2024 Apr 8]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/928346?form=fpf>
17. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney International.* 2020;97(5):824-8. doi:10.1016/j.kint.2020.03.001
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775
19. Rizvi S, Rizvi SMS, Raza ST, Abbas M, Fatima K, Zaidi ZH, et al. Implication of single nucleotide polymorphisms in Interleukin-10 gene (rs1800896 and rs1800872) with severity of COVID-19. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2022[cited 2024 Jan 26];23(1):145. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9526386/pdf/43042_2022_Article_344.pdf doi: 10.1186/s43042-022-00344-3
20. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-64. doi: 10.1016/s0140-6736(19)32563-2
21. Rostami-Far Z, Rahmani K, Mansouri K, Khadem Erfan MB, Shaveisi-Zadeh F, Nikkhoo B. Genetic Regulation of Interleukin-6 and Interleukin-10 in COVID-19 Infection. *Rep Biochem Mol Biol.* 2023;12(2):284-93. doi: 10.61186/rbmb.12.2.284
22. Runkler TA, Bezdek JC. Web mining with relational clustering. *Int J Approximate Reasoning.* 2003;32(2-3):217-36.
23. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2020;52(7):345-53. doi: 10.1080/07853890.2020.1790643
24. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*[Internet]. 2020[cited 2024 May 4];382: e38. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007575?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed doi: 10.1056/nejmc2007575
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
26. Zub LO, Horban BV, Kulachek VT. The link between moderate COVID-19 and delayed manifestation of glomerulonephritis: Insights from cluster analysis of TGF-β1 and VEGF levels. *Ukr J Nephrol Dial.* 2024;1:44-50. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.05
27. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30937-5

MARKERS FOR PREDICTING THE MANIFESTATION OF GLOMERULONEPHRITIS IN PATIENTS AFTER COVID

B. Horban, L. Zub

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

Summary.

Recently, there have been reports in the scientific-medical literature about the occurrence of renal pathology after COVID-19 of moderate severity, detected 1 year after this viral infection. Often such changes are detected for the first time. It is now known that after a severe course of COVID-19, interstitial lesions are found in the kidneys, and glomerular changes are added over time. Today, there is no clear answer as to which changes predominate in patients with moderate COVID-19. Of great interest is the probability of glomerulonephritis manifestation 1 year after moderate COVID-19.

The aim of the study was to identify a possible relationship between moderate COVID-19 and the manifestation of glomerulonephritis.

Materials and methods. We studied 25 patients with stage I-II chronic glomerulonephritis (GN) who had moderate COVID-19 1 year ago, 27 patients who had moderate COVID 1 year ago without the onset of glomerulonephritis, and 20 healthy people with no

history of COVID-19. Cluster and classification methods of data mining, enzyme-linked immunosorbent assay were used to study the levels of IL-1 β , IL-6, IL-10 in blood and urine. We investigated possible relationships between moderate-severe COVID-19 and the manifestation of glomerulonephritis. For this purpose, three different clustering methods were used, which are based on completely different mathematical theories: the classical method of k-means, Kohonen maps (neural networks), fuzzy k-means (fuzzy logic).

The research was carried out within the framework of the National Research Council of the Department of Internal Medicine of Bukovyna State Medical University «Clinical-pathogenetic justification of differentiated treatment of patients with combined pathology of internal organs» (0122U002209 02.2022-12.2026).

Results. A significant increase in the content of IL-1 β ($p<0.05$), IL-6 ($p<0.05$) and a decrease in the content of IL-10 in blood and urine ($p<0.05$) were found in patients with chronic glomerulonephritis who were sick with COVID-19 of moderate severity 1 year ago ($p<0.05$), and a decrease in the level of IL-10 only in blood in patients who had COVID-19 of moderate severity 1 year ago without further development of glomerulonephritis ($p<0.05$). The clustering technique confirmed the association between moderate COVID-19 and glomerulonephritis. Significant indicators were found: IL-1 β in urine, IL-6 in urine, IL-6 in blood. The main factor that characterizes the patient's belonging to the healthy cluster is urine IL-1 β with the same threshold $-4.953 \leq \text{urine IL-1}\beta \leq 9.431$, but the factor that determines the belonging to the disease type is urine IL-6 factor (urine IL-6 > 0.994). Such an analysis gives reason to believe that COVID-19 of moderate severity may have signs of a factor causing the manifestation of glomerulonephritis.

Conclusion. In clinical practice, the method of clustering and classification analysis can be used to determine the main factors for diagnosis and prognosis (urine IL-1 β , urine IL-6, blood IL-6). This diagnostic method, which differs from the usual regression methods, is based on the application of clustering and classification methods of data mining and allows to establish the relationship between the diagnosis of COVID-19 of moderate severity and glomerulonephritis manifesting after 1 year.

Key words: Glomerulonephritis; Manifestation; Clustering; Covid-19, IL-1 β , IL-6, IL-10.

Контактна інформація:

Горбан Богдана Василівна – аспірант кафедри внутрішньої медицини, Буковинського державного медичного університету, практикуючий лікар-нефролог (м. Чернівці, Україна)

e-mail: love22031996@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9620-3600>

Зуб Лілія Олексіївна – д.мед.н., професор, професор кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, (м. Чернівці, Україна)

e-mail: zubliliya7@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8909-8224>

Contact Information:

Bohdana Horban – postgraduate student of the Department of Internal Medicine of Bukovinian State Medical University, practicing nephrologist (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: love22031996@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9620-3600>

Liliya Zub – Doctor of Medical Sciences, professor, professor of the department of internal medicine of the Bukovynian State Medical University, (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: zubliliya7@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8909-8224>



Надійшло до редакції 11.02.2024 р.

Підписано до друку 10.04.2024 р.

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

UDC 618.2-085:615.2

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.18

*O. Skavinska*¹, *L. Fishchuk*¹, *V. Pokhylko*²,
*Yu. Cherniavska*², *O. Yevseienkova*³,
*S. Tsvirenko*², *Z. Rossokha*¹

PHARMACOGENOMIC STRATEGY
FOR SELECTION OF HYPOTENSIVE DRUGS
AND PROSPECTS FOR ITS USE IN PREGNANT
WOMEN

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

Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of death worldwide, and arterial hypertension (AH) is the strongest risk factor for its development. The problem of hypertension is also relevant during pregnancy, as high blood pressure can be dangerous for both the mother and the fetus, causing pre-eclampsia and premature birth. According to recent data, the number of patients with hypertension will increase. Because of the polygenic and multifactorial nature of the therapeutic response to drugs, further research in this area is needed to provide evidence-based guidelines for clinicians to optimize antihypertensive therapy.

The purpose of this review was to summarize information from scientific publications, meta-analyses, guidelines for the years 2018-2023 regarding variants in genes that affect the metabolism of different classes of drugs used in the treatment of hypertension, including during pregnancy, and related to the development of AH.

The pathogenesis of hypertension is based on both a decrease in vasodilatation and an increase in circulating blood volume. Arterial stiffness leads to a decrease in vasodilation, and water and sodium retention leads to an increase in blood volume. Additional factors such as the renin-angiotensin-aldosterone system, the sympathetic nervous system, and gene variants affect both vasodilation and blood volume. In addition, there are complex interactions among these factors. As an innate factor, gene variants can affect all of the above simultaneously.

The American Heart Association (AHA) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines recommend the use of medications from the following 5 classes: diuretics, calcium channel blockers (CCBs), beta-adrenergic receptor blockers (beta-blockers), angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin II receptor blockers.

The studies included in this review used two main approaches: candidate gene analysis and genome-wide association analysis. The polygenic nature of hypertension greatly complicates the search for clinically relevant variants and relationships between individual genes and response to medications used to treat hypertension in different ethnic groups.

Candidate genes that may influence the risk of hypertension include voltage-dependent calcium channel genes (CACNA1A, CACNA1C, CACNA1S, and CACNB2), NEDD4L, ADD1, and miR. A number of genetic polymorphisms are associated with both the influence on the development of arterial hypertension and the response to treatment – eNOS, TRIB3, CYP, POR, ADRB1, ADRB2, ACE. When treating pregnant women with hypertension, the efficacy of the antihypertensive agent must be balanced against the risk to the fetus. Initial antihypertensive therapy should include an acceptable first-line agent.

The development of a pharmacogenomic strategy to select the most effective and well tolerated drug treatment regimen for hypertension is of paramount importance, as it will lead to a lower number of drugs required per patient and better blood pressure control, help prevent cardiovascular and renal complications, and improve quality and length of life.

Key words: Arterial Hypertension; Risk Genes for Arterial Hypertension; Pharmacogenetics of Hypotensive Drugs; Pregnant Women.

Relevance of the topic

Cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of death worldwide, and arterial hypertension (AH) is one of the strongest risk factors for its development [1]. The problem of hypertension is also relevant during pregnancy, as high blood pressure can be dangerous for both the mother and the fetus, causing pre-eclampsia and preterm delivery. According to the latest data, the number of patients with hypertension will increase and by 2025 it will be observed in about 1.5 billion people, but a large number of cases of hypertension remain undiagnosed [2]. Therefore, improving the clinical effectiveness of hypertension control through pharmacogenetic testing is desirable and important. This is supported by a large-scale study by Xiao et al, which showed that personalized

treatment of patients with AH based on pharmacogenetic testing is a more effective strategy [3].

Previously, hypertension was defined as a blood pressure greater than 140 mm Hg (systolic, SBP) and greater than 90 mm Hg (diastolic, DBP), but current recommendations have changed the values to 130 and 80 mmHg, respectively. Heart rate (HR) should be within 72 beats/min [4]. Hypertension has no symptoms, but it destroys blood vessels over time, which is why it is often called the «silent killer». The rate of undiagnosed and uncontrolled hypertension is associated with the frequent absence of its distinct clinical manifestations, low treatment efficiency and possible adverse reactions to drug components. According to the results of several genome-wide association studies (GWAS), genetic factors

are associated not only with elevated blood pressure (BP), but also with interindividual variability in response to treatment [5, 6], which is consistent with the well-known mosaic theory proposed by I. Page in 1979 and later modified [7]. Because of the multigenic nature of AH, a single locus cannot be used as a relevant clinical target for all individuals, and interactions between multiple loci need to be evaluated. After conducting several GWAS, single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been identified that are associated with hypertension and correlated with the efficacy and adverse effects of antihypertensive drugs, but due to the polygenic and multifactorial nature of the therapeutic response to drugs, further studies in this area are needed to develop reliable recommendations for clinicians that will help optimize antihypertensive therapy [8].

The aim of this review was to summarize information from scientific publications, meta-analyses, recommendations for 2018-2023 regarding variants in genes that affect the metabolism of various classes of medications that are used in the treatment of AH, including during pregnancy, and are associated with the development of AH.

1. Molecular pathogenesis of hypertension

A mosaic theory has been proposed to explain the pathogenesis of AH, emphasizing the state of the vasculature, the level of salt intake, the activation of the sympathetic nervous system, genetic influences, the gut microbiome, renal mechanisms, the role of inflammation/immune responses, and oxidative stress [7, 9, 10].

It can be assumed that the basis of the pathogenesis of hypertension is both a decrease in vasodilatation and an increase in the volume of circulating blood. Arterial stiffness leads to a decrease in vasodilatation, and water and sodium retention leads to an increase in blood volume. Additional factors such as the renin-angiotensin-aldosterone system, the sympathetic nervous system, and gene variants affect both vasodilatation and blood volume. In addition, there are complex interactions among these factors. As an innate factor, gene variants can affect all of the above simultaneously [11].

2. Drugs for the treatment of hypertension

The American Heart Association (AHA) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines recommend the use of drugs from the following 5 classes: diuretics, calcium channel blockers (CCBs), beta-adrenergic receptor blockers (beta-blockers), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and angiotensin II receptor blockers (ARBs) [12, 13]. The AHA notes the superiority of the thiazide diuretic chlorthalidone over other diuretics because this drug has been used in many randomized clinical trials. Both guidelines recommend combination therapy for most adults with hypertension and do not recommend concomitant use of ACE inhibitors and ARBs.

In the ESC guidelines, β -blockers are considered first-line antihypertensive drugs in patients with specific indications for their use, because compared with other antihypertensive drugs, β -blockers are generally equivalent in the prevention of major cardiovascular disease, except for a lower efficacy in the prevention of stroke. Therefore,

their use is recommended primarily for specific (mainly cardiologic) indications and in pregnant women or women planning to become pregnant [14].

CCBs are drugs that bind to and block mainly L-type calcium channels on smooth muscle cells of the heart and blood vessels [1]. They prevent calcium ions from entering the vascular smooth muscle, resulting in muscle relaxation and vasodilation, as well as a decrease in vascular resistance and, consequently, a decrease in blood pressure. The renin-angiotensin system affects blood pressure and sodium homeostasis through actions coordinated by combined mechanisms in the kidney, cardiovascular system, and central nervous system. The actions of the renin-angiotensin system are mediated by the renin-linked conversion of angiotensinogen to angiotensin I, which is further cleaved by ACE to form angiotensin II (Ang II). Ang II, the final effector of the system, stimulates angiotensin II type 1 receptors (AT1R) located in the vasculature, kidney, and central nervous system, resulting in vasoconstriction, sodium reabsorption, and increased sympathetic tone. As mentioned above, two different classes of drugs that affect the renin-angiotensin system are prescribed to control hypertension, namely ACE inhibitors, which prevent the formation of Ang II, and ARBs, which bind to the AT1R and antagonize the action of Ang II.

Diuretics, especially thiazide and thiazide-like diuretics, are the first-line treatment for most patients with hypertension [2]. The thiazide diuretic hydrochlorothiazide inhibits the sodium chloride cotransporter expressed in the distal convoluted tubule of the nephron. The initial antihypertensive effect of these drugs includes an increase in natriuresis and a decrease in extracellular volume, leading to a decrease in cardiac output. In addition, these drugs have a long-term effect due to a decrease in vascular resistance, probably as a result of suppression of the sympathetic nervous system and/or the renin-angiotensin system.

3. Study of candidate genes for the risk of AH developing

Voltage-gated calcium channels (VCCs) mediate the influx of calcium ions into cells to cause vascular smooth muscle contraction, neurotransmitter or hormone release, and gene expression. These channels are a multiprotein complex consisting of different subunits, including $\alpha 1$, β , $\alpha 2/\delta$ and γ . The activity of VCC is mainly controlled by the pore-forming subunit $\alpha 1$, which is the target of calcium channel blockers, and can be divided into different types, such as $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1C$, $\alpha 1D$, $\alpha 1E$. and $\alpha 1S$ [15]. In the study by Huang et al., variants were selected from genes encoding alpha 1A (CACNA1A), alpha 1C (CACNA1C), alpha 1S (CACNA1S), and beta (CACNB2) subunits. According to the results of the above study, variants of these genes were associated with the development of hypertension, namely CACNA1S (rs2365293), CACNB2 (rs17539088), CACNB2 (rs16917217), CACNB2 (rs61839222), and CACNA1A (rs10425859), which deserve attention in future studies [15]. In another study, hypertension in Han was associated with ACE I/D and ADRB1 1165G > C gene variants [16].

NEDD4L (neuronal precursor cell expressed developmentally down-regulated gene 4-like) is

considered a candidate gene for hypertension through regulation of ubiquitination of epithelial sodium channels. Ubiquitination is a common post-translational modification of proteins that involves the addition of ubiquitin, a small, highly conserved protein, to substrate proteins, leading to either their degradation in proteasomes or their cleavage in lysosomes. Ubiquitin is covalently attached at its C-terminus to specific lysine residues on the target protein, a process mediated by the sequential action of three types of enzymes: E1 ubiquitin-activating enzymes, E2 ubiquitin-conjugating enzymes, and E3 ubiquitin ligases. A study by Mohammed et al [17] identified *Nedd4-2* (encoded by the *NEDD4L* gene) as the first E3 ubiquitin ligase involved in the ubiquitination of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), a critical component of the compensatory renin-angiotensin system whose activity is reduced during the development of AH. The results of this study suggest that *Nedd4-2* may promote the ubiquitination of ACE2, leading to the development of neurogenic hypertension.

Niu et al. demonstrated that the *NEDD4L* rs74408486 variant was associated with systolic and diastolic BP during a low-salt diet, while rs292449 and rs2288775 were significantly associated with the HR response to a high-salt diet [18]. In addition, in this study, rs292449 was significantly associated with the incidence of hypertension during 14 years of follow-up. In another study, the AA genotype (rs4149601) was associated with hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease (CKD), so it can be assumed that the A allele (*rs4149601*) may be a risk factor for the development of hypertension in CKD [19]. In the study by Zhao et al. [20], European women with the AA genotype (rs4149601) were 80 % less likely to develop early-onset hypertension compared to carriers of the AG or GG genotypes, so it can be assumed that there is a significant correlation between the above-mentioned variant and the early onset of hypertension in Caucasian women, but further larger studies are needed.

The *ADD1* gene encodes one of the adducin subunits (α -adducin). Adducin modulates the surface expression of many transporters and ion pumps, and thus regulates cell signaling and ion transport. Studies have shown that the contribution of the *ADD1* Gly460Trp (rs4961) variant to the development of hypertension may vary in different ethnic groups, but meta-analyses have not been able to reach a consensus on this issue [21]. The *ADD1* Gly460Trp variant was recently demonstrated to be an important predictor of the development of AH in the Ukrainian population, but further studies with a larger sample of participants and consideration of other non-genetic factors are necessary [22].

Although microRNA (miRNA)-mediated functions and gene expression regulation have been implicated in cardiovascular disease susceptibility, the potential impact of miRNA variants on patients' susceptibility to hypertension remains poorly understood. A stratified analysis by Choi et al [23] showed that miR-200b T>C (rs7549819) and miR-495 A>C (rs2281611) polymorphisms were associated with the risk of hypertension, with differences in the levels of body mass index, fasting blood glucose, high-density lipoprotein (HDL), and systolic blood pressure. Data from

this study suggest that the miR-495A>C variant and allelic combinations (miR-200bT>C/miR-495A>C haplotype) may increase susceptibility to hypertension in the Korean population.

4. Candidate genes associated with the risk of developing hypertension and response to treatment

4.1 Endothelial nitric oxide synthase (eNOS)

It is known that eNOS plays a crucial role in the regulation of vascular tone and blood pressure [24]. In addition, it has been found that inhibition of the NOS3 gene in healthy individuals is associated with a decrease in NO release and an increase in blood pressure [25]. The NOS3 gene, located on chromosome 7q35-36, contains 26 exons and 25 introns. There are about 10 polymorphic loci distributed in the promoter, exon and intron of this gene. In these loci, the most common mutation leading to amino acid substitutions in mature proteins is the G894T (or Glu298Asp rs1799983) variant, in which a G to T substitution results in the replacement of glutamic acid in exon 7 by aspartic acid at position 298 of the corresponding amino acid [25]. A decrease in the concentration of NO produced by eNOS catalysis is associated with a higher level of BP and may be a consequence of the presence of the listed genetic variants and their contribution to endothelial dysfunction and vasopressor effect, hyperplasia and hypertrophy of smooth muscle cells, affecting the development of essential AH.

Shi et al. [25] found that the *NOS3* polymorphism (rs1799983) was associated with an increased risk of hypertension in any genetic model, but further studies are needed to better understand the relationship between the *eNOS* gene variants and AH. Another group of scientists in their cross-sectional study also found that the T allele of the rs1799983 variant is associated with hypertension in Brazilian women [26]. Another confirmation was obtained by Isordia-Salas et al. determined that the rs1799983 variant and the T allele were positively associated with the risk of developing essential hypertension in the Mexican population [27].

Some CCBs, such as nifedipine, have demonstrated effects on NO bioavailability [28]. Also, according to data from literary sources, amlodipine can determine vasodilation by activating eNOS [28]. This drug blocks the outflow of calcium, deactivating eNOS by regulating the concentration of Ca²⁺. In the large-scale GenHAT study for carriers of rs1799983 and rs3918226, the advantage of using amlodipine compared to lisinopril was demonstrated [29]. The authors also recorded an association between *eNOS* variants and coronary heart disease (CHD), heart failure and stroke, which may help guide drug selection in the future.

It is well known that plasma levels of nitrates, nitrites increase during treatment with ACE inhibitors and ARBs [30]. Increased NO release during ARB therapy can be explained by reduced Ang II activity leading to increased antioxidant defense and NO bioavailability. It has been shown that olmesartan can increase NO levels by approximately 30 % in homozygotes CC for the T-786C variant (rs2070744) compared to heterozygotes, and carriers of the C allele may have a better response to

enalapril and olmesartan [1]. In general, the heterozygous TC (rs2070744) genotype is more common in those who respond well to enalapril treatment than in those who respond poorly [2].

2.2 *TRIB3* gene

TRIB3 (tribbles pseudokinase 3) is a cytosolic protein that binds to protein kinase B (or AKT) and inhibits its functional activity. It is necessary to remind that protein kinase B is the main mediator of insulin signaling processes, which is a key regulator of blood glucose levels in the body. Therefore, TRIB3 plays an important role in various cellular processes, such as glucose metabolism, apoptosis, cell proliferation, etc.

Accumulating results from numerous studies indicate that some drugs or active substances affect vascular function by regulating the *TRIB3* gene. Thus, homocysteine, which is largely associated with hypertension, can increase the expression of the *TRIB3* gene, which leads to endothelial dysfunction [31].

One of the most studied is the missense variant rs2295490 (251A>G, Gln84Arg or Q84R) in exon 2 of the *TRIB3* gene, where the 84Arg allele is a stronger inhibitor of AKT compared to the more frequent 84Gln allele. It was shown that carriers of the AA genotype had a better antihypertensive effect than carriers of the AG and GG genotypes after treatment with CCBs such as azelnidipine and nitrendipine [31]. In the same study, carriers of the AG and GG genotypes of the *TRIB3* gene benefited more from antihypertensive ARB therapy.

For other options – He et al. demonstrated that carriers of the CC genotype for the rs6037475 variant of the *TRIB3* gene had significantly higher BP and SBP than carriers of the TT genotype during felodipine therapy [32].

4.3 *Cytochrome P450* genes

Cytochromes P450 (CYP) are the family of heme-containing enzymes that have an oxidation function and play an important role in the metabolism of many endogenous and exogenous compounds.

Cytochrome P450 family 3 subfamily A (CYP3A) enzymes are largely responsible for drug metabolism in adults, including the disposition of antihypertensive drugs. The prevalence of CYP3A4 and CYP3A5 gene variants has been shown to differ among different ethnic groups and may account for much of the observed variability in drug efficacy and toxicity.

Depending on the studied population, it has been shown that *CYP3A4/5* carriers exhibit ethnic and gender differences that may affect the effectiveness of such ARB as amlodipine [33]. In particular, variants rs2246709 and rs2740574 of the *CYP3A4* gene were associated with a better BP response to amlodipine in the African-American population, while the variant rs776746 of the *CYP3A5* gene was associated with a better response to treatment with this drug in Korean and Chinese patients. In a study by Liang et al. in Chinese patients with hypertension who are carriers of genotypes CC and AA, respectively, variants rs776746 and rs15524 of the *CYP3A5* gene demonstrated an increased risk of amlodipine-induced peripheral edema [34]. On the contrary, in patients who are carriers of AC and AA genotypes according to the variant rs4646453 of

the *CYP3A5* gene, a reduced risk of such peripheral edema was recorded.

Among healthy Chinese subjects, in the group of wild-type carriers, such a pharmacokinetic parameter as the area under the «plasma concentration-time» curve from the moment of taking tileridipine to 24 hours (AUC₀₋₂₄) was 1.35 times greater than in carriers of the CYP3A4*1G allele by variant rs2242480 of the *CYP3A4* gene [35]. Among the three genotypes according to the variant rs776746 (or CYP3A5*3) of the *CYP3A5* gene in the mentioned study, a significant difference was found only in the half-life of tileridipine. Thus, in subjects with the CYP3A5*3/*3 genotype, the average half-life of tileridipine was higher than in subjects with the CYP3A5*1/*1 genotype [35]. The above suggests that CYP3A4*1G and CYP3A5*3 variants may affect the pharmacokinetics of tileridipine.

In the Han ethnic group (China), a high frequency of the rs776746 variant of the *CYP3A5* gene was determined, which may indicate that they are more sensitive to β -blockers and CCB [16]. A study by Lee et al. found that the *CYP3A5**3 polymorphism was not associated with adverse reactions to ARBs in patients with CKD [36].

A study by Chan et al [37] found that *CYP2D6* and *CYP3A5* variants were apparently not useful for predicting the hemodynamic response to bisoprolol in Chinese patients with hypertension. However, in another study – in patients from Saudi Arabia – the association of the variant rs1080985 (–1584C>G or 1496C>G) of the *CYP2D6* gene with the concentration of bisoprolol in plasma was demonstrated [38]. In the mentioned study, the plasma concentration of bisoprolol in CC genotype carriers was significantly lower than in CG and GG carriers, and CC genotype carriers also had higher SBP and DBP. Therefore, the authors suggested that there is a window for increasing the dose of bisoprolol for patients with the CC genotype for the rs1080985 variant of the *CYP2D6* gene.

In another meta-analysis, carriers of CYP2C9*2 or *3 variants, compared to wild-type carriers, showed a larger area under the plasma concentration-time curve in the interval 0- ∞ (AUC_{0- ∞}) for losartan and a smaller AUC_{0- ∞} for E-3174, the active metabolite of losartan [39]. Also, carriers of CYP2C9*2 or *3 variants showed a lower maximum concentration of E-3174 and had a longer half-life of losartan and E-3174.

There are also data on the impact of variants of the *CYP2C9* gene on the effectiveness of losartan therapy. The frequency of the GG genotype of the rs2860905 variant of the *CYP2C9* gene was shown to be higher in the losartan responder group compared to the non-responder group, but these results were not statistically significant [40]. These data are consistent with the results of a study by Qayyum et al., in which a slight tendency towards the need for a higher dose of losartan was determined for carriers of the CYP2C9*3 allele by the rs1057910 variant of the *CYP2C9* gene [41]. The same trend – regarding the need for a higher dose of losartan for carriers of the CYP2C9*3 allele – was determined in the study by Pedreros-Rosales et al. [42]. In view of the relatively small sample sizes in the above studies, we can assume that more significant results will be achieved by conducting repeated, larger studies.

The results of a meta-analysis showed that *CYP2D6* poor metabolizers have greater reductions in diastolic and systolic blood pressure and heart rate during metoprolol treatment and may have a higher risk of bradycardia compared to non-poor metabolizers [43]. Regarding β -blocker dosing, an association of the *CYP2D6**4 variant (rs3892097) with a lower maintenance dose of metoprolol and a trend with a higher maintenance dose of carvedilol was shown for patients with heart failure [44].

Among the variants of the *Cyp2C19* gene, the most common and significant variant is rs4244285 (G681A, *CYP2C19**2) [45]. It was shown that among healthy individuals who received a single dose of 200 mg of labetalol orally, individuals with the AA genotype compared to GG carriers had a higher peak concentration and a higher $AUC_{0-\infty}$ [46]. The authors also noted that this variant of the *CYP2C19* gene was the only predictor of labetalol concentration, accounting for approximately 60 % of the total variance of $AUC_{0-\infty}$.

CYP11B2 is the key rate-limiting enzyme in the final stages of aldosterone biosynthesis. The rs1799998 (-344C>T) variant of the *CYP11B2* gene is associated with an increased risk of developing hypertension and coronary heart disease. In a study conducted in China, in patients with AH during treatment with telmisartan, a significantly greater decrease in blood pressure was noted in carriers of the C allele (carriers of the CC and CT genotypes) compared to carriers of the TT genotype [47].

The *POR* gene encodes the enzyme P450 oxidoreductase, which is an electron donor for P450 enzymes and for some other functionally active proteins and molecules. In a study by Han et al. among healthy Koreans, the maximum concentration of amlodipine in the blood was noted in carriers of the TT genotype with the g.57332T>C variant and GG with the g.56551G>A variant of the *POR* gene [48].

4.4 *ADRB1* and *ADRB2* genes

The presence of certain variants in genes encoding adrenergic receptors has functional and physiological consequences. β_1 -adrenergic receptors are important in the regulation of heart rate and myocardial contractility. Similarly, β_2 -adrenergic receptors play an important role in cardiac function, metabolism, and vascular tone.

The results of the analysis by Shahin et al. provided evidence to support the hypothesis that rs1042714 and rs1042713 in the *ADRB2* gene are important predictors of heart rate response to cardioselective β -blockade in cohorts of patients with AH [49]. In addition, Castaño-Amores et al. found that the presence of the G allele at the rs1042714 (Glu27Gln) variant of the *ADRB2* gene provides a protective effect against hypotension caused by beta-blockers [50]. The GG genotype of the rs1042713 (Gly16Arg) variant of the *ADRB2* gene could also prevent hypotensive events, suggesting that the above variants in the *ADRB2* gene could potentially influence the response and tolerance to beta-blockers in patients with acute coronary syndrome (ACS).

In a study by Chen et al. the rs1801253 (1165G>C, Gly389Arg) variant of the *ADRB1* gene was found to have a greater effect on the antihypertensive effect of

metoprolol than variants of the *CYP2D6* gene, and the best BP reduction was observed in carriers of the GG genotype [51]. In another study, it was determined that the Gly389Arg variant of the *ADRB1* gene affects the cardioprotective effect of metoprolol in patients with myocardial infarction [52]. A study by Guerra et al. showed that the presence of alleles 27Glu of the *ADRB2* gene and 389Arg of the *ADRB1* gene in patients with heart failure may contribute to better survival when using higher doses of β -blockers [53].

In a study by Parikh et al., increased heart failure with reduced ejection fraction efficiency during BB bucindolol administration in *ADRB1* Arg389Arg carriers compared to 389Gly carriers occurred when high doses of this drug were used [54]. Other BBs administered to patients at low doses had reduced efficacy in patients with the Arg389Arg genotype compared to 389Gly carriers, suggesting a greater treatment effect at high doses.

ADRB1 rs1801253 variant is the most studied genetic polymorphism affecting response to bisoprolol. A systematic review evaluated the effect of many genetic polymorphisms on patients' response to bisoprolol, and *ADRB1* rs1801253 variant was the most relevant genetic variant in this regard [55]. Carriers of Arg389Arg with ACS in the study of Fayed et al, when treated with bisoprolol, showed a greater decrease in SBP and DBP compared to carriers of Gly389, that is, this variant is a promising predictor of response to bisoprolol [56].

4.5 *ACE* gene

The *ACE* gene, responsible for coding ACE, catalyzes the conversion of angiotensin I to angiotensin II. Consecutive effects of angiotensin II include increased blood pressure due to increased aldosterone synthesis, increased sodium and water reabsorption, increased blood volume, increased total peripheral resistance, and increased cardiac output [57].

The *ACE* gene has a diverse range of variants that affect the activity of ACE, thereby causing blood pressure fluctuations in individuals. Among these polymorphisms, I/D (or 287bp I/D, rs4646994) is the most studied variant affecting BP regulation. Individuals with genotypes II, ID, and DD may exhibit different plasma ACE concentrations, potentially contributing to variations in BP and response to ACE inhibitor therapy. The results of Hristova et al [58] suggest the effect of the I/D variant of the *ACE* gene on the level of ACE2 (ACE homologue) and chymase. On the other hand, elevated levels of ACE2 and chymase were noted in patients with uncontrolled AH. Therefore, insufficient blood pressure control with ACE inhibitor therapy may be associated with the I/D variant of the *ACE* gene. A review by Handani et al. [57] demonstrated that the D allele is associated with an increased risk of essential hypertension and an impaired response to ACE inhibitors compared with carriers of the I allele. Hypertensive patients who are carriers of the D allele may require higher doses of ACE inhibitors or alternative antihypertensive drugs for achievement of therapeutic goals. This is confirmed by a Chinese study in which no association was found between the I/D variant of the *ACE* gene and BP reduction after telmisartan treatment [46]. Early detection of this variant

contributes to the prevention of hypertension and facilitates the selection of appropriate therapy. In a study by Mu et al. [59] found a significant association between carriers of the I/D variant of the *ACE* gene and enalapril-induced cough, showing racial and age differences.

In a study by Masilela et al. among South African adults, it was determined that the rs4291 variant of the *ACE* gene was associated with uncontrolled hypertension during amlodipine treatment in this cohort [60].

4.6 Other candidate genes

Regarding CCB, in the study of Soria-Chacartegui et al. [61] in volunteers who took amlodipine and had the GA genotype according to the rs34059508 variant of the *SLC22A1* gene, a significantly larger AUC₀₋₇₂ area adjusted for dose/weight was noted. Also, in these people, a significantly higher frequency of side effects when taking amlodipine, such as dizziness and chest pain, was noted. It will be recalled that the organic cation transporter encoded by the *SLC22A1* gene is one of the main hepatic transporters that moves various drugs from the blood to hepatocytes. In the same study, it was determined that ultra-rapid metabolizers by the *CYP2D6* gene had a lower AUC₀₋₇₂ area adjusted for the dose/weight of the given drug compared to normal, intermediate, and slow metabolizers. Also, participants with higher *CYP2D6* gene activity showed lower exposure to amlodipine and needed less time to clear it from the blood.

The efficacy of another CCB, felodipine, in the study by Yuan et al [62] had individual differences, especially under the influence of the *CACNA1C* rs1051375 variant, for which a significant association between SBP reduction was observed, and the *ABCB1* rs1045642, which was correlated with SBP reduction in healthy Chinese people with repeated use of this drug. As is known, the *ABCB1* gene encodes the cellular transmembrane transporter P-glycoprotein, which removes a wide range of xenobiotic, including medicinal, compounds from cells.

As for β -blockers, the clearance of bisoprolol in the study by Fontana et al. was associated with rs11029955, which is located near the *CCDC34* gene on chromosome 11. *CCDC34* is a member of the coiled-coil domain, which is expressed in several human tissues and is associated with the development of various types of oncology, and may play a role in cell proliferation and anti-apoptosis. This variant is in linkage disequilibrium with 4 other intronic variants of the *CCDC34* gene – rs7935021, rs61887779, rs1871254 and rs2291022 – which are not currently associated with any disease or trait. Each copy of the minor allele of rs11029955 was associated with a 2.2 L/h increase in bisoprolol clearance. In an independent cohort of patients with hypertension, the rs11029955 variant was also associated with a decrease in heart rate during a 4-week treatment with bisoprolol [63].

Regarding ARBs and ACE inhibitors, losartan can lower serum urate levels by inhibiting the activity and mRNA expression of the urate transporter enzyme URAT1, but the magnitude of the effect of this drug on urate levels varies among patients, suggesting that differences in the URAT1 transporter may potentially be associated with the uricosuric activity of losartan. In the study by Wu et al, the

URAT1 rs3825016 variant influenced the uricosuric effect of losartan [64]. In particular, it was shown that carriers of the heterozygous CT genotype had a more significant decrease in serum urate levels compared to carriers of the CC genotype.

Another research group, Shin et al, demonstrated that diplotypes for variants rs2032582 (2677G>T) and rs1045642 (3435C>T) of the *ABCB1* gene can significantly increase the absorption of losartan in the early phase, but do not affect the overall absorption of the drug [65].

A group of researchers led by C. Masilela established an interaction between *VEGFA* (rs699947), *ABO* (rs495828) and *NOS3* (rs2070744) gene variants with a better response to enalapril in South African adult patients with AH [66]. VEGF is an important angiogenic growth factor encoded by the *VEGFA* gene. Haplotype analysis of *VEGFA* gene variants rs699947, rs1570360, and rs2010963 demonstrated that AGG haplotype carriers had a better BP reduction after enalapril treatment, while CGG haplotype carriers had the opposite effect [67].

After administration, enalapril is hydrolyzed to the active diacid metabolite enalaprilat. This bioactivation is catalyzed mainly by carboxylesterase 1 (CES1). Her et al. demonstrated that the rs71647871 (G143E) loss-of-function variant of *CES1* significantly impaired the activation of enalapril and its systolic BP-lowering effect in healthy volunteers [68].

Regarding side effects, in hypertensive patients, genome-wide sequencing determined that genes variants *PNPT1* rs13015243, *PNPT1* rs13009649, and *PCGF3* rs1044147 were significantly associated with enalapril-induced cough [69]. *PNPT1*, which is expressed in brain and spinal cord tissues, as well as lungs, encodes polyribonucleotide nucleotidyltransferase 1. This enzyme is mainly localized in the intermembrane space of mitochondria, participates in RNA degradation, processing, and polyadenylation and mediates RNA import into mitochondria. Its overexpression increases the synthesis of reactive oxygen species in mitochondria, which causes the development of oxidative stress, which activates nociceptive sensory nerve endings that innervate the respiratory tract and can induce the cough reflex. The *PCGF3* gene encodes a protein of the same name, which is expressed mainly in the brain. Its functions are poorly understood, but there is an assumption that it can take part in the differentiation of neurons.

According to the results of the study by Ghafil et al [70], carriers of AA and AT genotypes of *AT1R* rs275651 variant, are more prone to surgery after an attack of ACS, it is recommended to adjust the appropriate therapeutic dose of the ACE inhibitor captopril, as they may require higher doses of the drug. The *AT1R* gene encodes the angiotensin II type 1 receptor (AT1 receptor), which is part of the renin-angiotensin system that regulates blood pressure and the balance of fluids and salts in the body. This system produces angiotensin II, which binds to the AT1 receptor and stimulates constriction of blood vessels, resulting in an increase in blood pressure.

Flaten et al. found in a pilot study that variants of *AGT*, *REN* and *ACE2* genes are associated with successful

lisinopril treatment of patients with uncontrolled hypertension, but the study was conducted with a rather small number of participants and its results need further confirmation [71].

With regard to diuretics, a large-scale study identifying variants associated with chlorthalidone efficacy in African Americans identified eight variants statistically associated with BP change [72]. The most significant association in the current study was determined for the intronic variant rs191702725 of the *CDHR2* gene.

According to Singh et al [73] gene variants of *WDR92* and *PPP3R1* are novel candidates that may help explain the genetic basis of BP response to thiazide and thiazide-like diuretics and help identify patients who are better suited to the above drugs compared to β -blockers for BP control.

A GWAS-study was conducted in Europeans to investigate the effect of thiazide diuretic use on plasma low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, and triglyceride concentrations, in which the rs2199576 variant was identified near the *PVRL2* locus, a gene located within 100 kb of *TOMM40* and of the *APO* cluster, which are associated with the concentration of lipids in the blood [74]. These data may help further study the pathways that influence the adverse effects of thiazide diuretics.

Therefore, due to the numerous studies in the field of pharmacogenetics of antihypertensive drugs and their sometimes contradictory results, the data presented are limited to only a few options that can really influence the metabolism of drugs used to normalize blood pressure and are presented in Table 1.

Table 1

List of pharmacogenetic markers that affect antihypertensive drugs

Gene	Variant	Name and class of the drug	Influence of the variant	Link
NOS3	rs1799983	Amlodipine; CCB	For carriers of the variant, the advantage of using amlodipine compared to lisinopril has been demonstrated	[29]
	rs2070744	ARBs and ACE inhibitors (enalapril and olmesartan)	carriers of the C allele have a better response to these medications. In general, the TC genotype is more common in those who respond well to treatment with these drugs	[1, 2]
ACE	I/D	ACE inhibitors and ARBs	carriers of the D allele may need higher doses of these drugs or alternative medications	[47]
TRIB3	rs2295490	CCB (azelnidipine and nitrendipine); ARBs	Carriers of the AA genotype had a better antihypertensive effect after CCB treatment. Carriers of AG and GG genotypes benefited from ARBs antihypertensive therapy with a greater change in BP	[31]
	rs6037475	CCB (felodipine)	Patients with the CC genotype had significantly higher BP and SBP than carriers of the TT genotype	[32]
ADRB2	rs1042714 rs1042713	β -blockers	The presence of the G allele (rs1042714) and the GG genotype (rs1042713) provides a protective effect against hypotension caused by taking drugs of this class. Carriers of these variants with heart failure had better survival when using higher doses of drugs of this class	[50], [53]
ADRB1	rs1801253	β -blockers (metoprolol, bucindolol, bisoprolol)	The best blood pressure reduction was observed in carriers of the Gly389Gly genotype. In carriers with heart failure, better survival was observed with higher doses of drugs of this class. Exacerbation of heart failure with reduced ejection fraction efficiency during bucindolol in Arg389Arg carriers occurs at a high dose. Other β -blockers used at low doses had reduced efficacy in patients with the Arg389Arg genotype. Carriers of Arg389Arg with GCS when treated with bisoprolol showed a greater decrease in SBP and DBP.	[49], [51], [53], [54]
CYP3A5	rs776746 rs15524 rs4646453	CCB (amlodipine)	Carriers of CC genotypes for rs776746 and AA for rs15524 have an increased risk of peripheral edema, while patients who are carriers of AC and AA genotypes for rs4646453 have a reduced risk of peripheral edema	[34]
		ARB (tileridipine)	Carriers of the CC genotype with the rs776746 variant had a longer half-life than wild-type carriers	[35]

5. Genes of proven influence on the development of hypertension in women of reproductive age, pregnant women, women in childbirth and their response to treatment during pregnancy

To date, hypertension in pregnancy is still defined as SBP \geq 140 mmHg and DBP \geq 90 mmHg. Women with chronic hypertension have a higher incidence of

pre-eclampsia, the need for cesarean section, preterm delivery, critically low birth weight, and possible perinatal death. Such women also have a higher risk of developing cardiovascular disease in the future [75, 76].

When treating pregnant women with hypertension, the efficacy of the antihypertensive agent must be balanced against the risk to the fetus. Initial antihypertensive therapy

should include an acceptable first-line agent [77]. All of the most commonly used and recommended antihypertensive drugs belong to different classes and cross the placenta, including drugs such as labetalol, nifedipine, methyldopa and metoprolol. In a randomized controlled trial, the use of nifedipine monotherapy led to a higher frequency of achieving the target outcome than the use of labetalol or methyldopa, but all three drugs were effective initial treatment options for severe hypertension [78].

Nifedipine is a CCB that causes vasodilation and decreases systemic vascular resistance. High doses of this drug may cause reflex tachycardia, headache, and peripheral edema. The enzyme CYP3A4 plays an important role in the metabolism of nifedipine. According to Khatri et al., pregnancy-related hormones such as estradiol, estriol, esterol, progesterone, and cortisol, alone or in combination, enhance the metabolism of nifedipine in human hepatocytes by inducing the expression of this enzyme and altering the expression of other key CYP proteins in an isoform-specific manner [79]. Abduljalil et al. demonstrated that CYP3A4 activity increased 1.25, 1.75, and 2.32-fold in pregnant women compared to nonpregnant women at the end of the first, second, and third trimesters, respectively [80].

Labetalol is a combined β -blocker whose general effect is vasodilation without reflex tachycardia or decreased cardiac output. Glucuronidation of labetalol is the major elimination pathway and is catalyzed by glucuronosyltransferases (UGT). Khatri R et al. recently demonstrated that exposure to the above hormones also significantly enhanced labetalol metabolism in hepatocytes by inducing UGT1A1 protein levels [81], which correlates with the results of Jeong et al.

In general, it can be argued that higher doses of labetalol and nifedipine may be required during pregnancy to maintain the desired concentrations of these drugs and achieve the required therapeutic effect.

Methyldopa is an alpha-2 adrenergic receptor agonist that inhibits vasoconstriction by reducing the release of catecholamines. This drug does not bind to plasma proteins and its bioavailability after oral administration is 25-50 % [83]. Approximately 50 % of the dose is excreted unchanged in the urine, and the remainder is metabolized by sulfation and O-methylation by sulfotransferases and catechol-O-methyltransferase, respectively. At present, there are no data on the pharmacokinetics of methyldopa in pregnancy, although it is believed that changes in the

pharmacokinetics of this drug associated with pregnancy are either absent or not clinically significant.

Metoprolol is a widely used antihypertensive drug that is primarily metabolized by CYP2D6. Because clearance of the drug increases during pregnancy, metoprolol is eliminated more rapidly, putting women at risk for increased blood pressure. This reduction in efficacy may be particularly pronounced in patients who are very fast metabolizers of CYP2D6. Women with low CYP2D6 metabolism have higher plasma concentrations of this drug, which may be associated with reduced cardioselectivity and a potentially higher incidence of adverse effects [84].

Conclusions

Inconsistencies in study results may be explained by inter-ethnic differences in the distribution of variants analyzed, epigenomic changes that may mask the contribution of variants, or the approach to data analysis used.

The studies included in this review used two main approaches: candidate gene analysis and genome-wide association analysis. The polygenic nature of hypertension greatly complicates the search for clinically relevant variants and relationships between individual genes and response to drugs used to treat hypertension in different ethnic groups.

Drug response is associated with multifactorial and polygenic complex traits, and the above approaches may miss some associations that can only be identified by examining combinations of multiple genomic regions. Overall, studies have shown that genotype-optimized antihypertensive therapy is more effective in avoiding serious adverse events in patients and achieving better clinical outcomes and survival. Genotyping of patients with adverse drug reactions can help to design new drug therapy regimens and thus improve their treatment outcomes. The creation of a pharmacogenomic strategy to select the most effective and well tolerated drug treatment regimen for hypertension is extremely important, as it will lead to a lower number of drugs required per patient and better blood pressure control, which in the long run will help avoid cardiovascular and renal complications in patients, as well as improve their quality of life and life expectancy. Therefore, studies on the pharmacogenetics of drugs that help control hypertension require further efforts by scientists to discover new genes and variants and to consider the epigenetic and regulatory pathways of their action.

References:

1. Rysz J, Franczyk B, Rysz-Górczyńska M, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. *Int J Mol Sci*[Internet]. 2020[cited 2024 Feb 8];21(13):4709. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/13/4709> doi: 10.3390/ijms21134709
2. Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, Lacchini R. Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2019;12:341-59. doi: 10.2147/PGPM.S230201
3. Xiao ZL, Yang M, Chen XB, Xie XM, Chen MF. Personalized antihypertensive treatment guided by pharmacogenomics in China. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022;12(5):635-45. doi: 10.21037/cdt-22-154
4. Dixit Y, Joshi A, Singh, M. Pharmacogenomics of Antihypertensive Drugs. *Adv Mat Proc*[Internet]. 2022[cited 2024 Apr 5];7(1):1-3. Available from: https://amp.iaamonline.org/article_18885.html doi: 10.5185/amp.2022.010429
5. Yamazaki K, Terao C, Takahashi A, Kamatani Y, Matsuda K, Asai S, et al. Genome-wide Association Studies Categorized by Class of Antihypertensive Drugs Reveal Complex Pathogenesis of Hypertension with Drug Resistance. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(2):393-403. doi: 10.1002/cpt.2934
6. Warren H, Garofalidou T, Singh S, Melander O, Hiltunen T, Glorioso N, et al. Genome-wide association study for pharmacogenetic response of blood pressure to beta blocker and calcium channel blocker drugs. *J Hypertens*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 5];39: e258-9.

- Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2021/04001/genome_wide_association_study_for_pharmacogenetic.762.aspx doi: 10.1097/01.hjh.0000747404.49131.a6
7. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res.* 2021;128(7):847-63. doi: 10.1161/circresaha.121.318082
 8. Eadon MT, Kanuri SH, Chapman AB. Pharmacogenomic studies of hypertension: paving the way for personalized antihypertensive treatment. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 2018;3(1):33-47. doi: 10.1080/23808993.2018.1420419
 9. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek.* 2016;69(3 pt 2):475-9.
 10. Aborode AT, Pustake M, Awuah WA, Alwerdani M, Shah P, Yarlagadda R, et al. Targeting Oxidative Stress Mechanisms to Treat Alzheimer's and Parkinson's Disease: A Critical Review. *Oxid Med Cell Longev*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 2];2022:7934442. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/7934442> doi: 10.1155/2022/7934442
 11. Ma J, Chen X. Advances in pathogenesis and treatment of essential hypertension. *Front Cardiovasc Med*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 12];2022;9:1003852. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.1003852/full> doi: 10.3389/fcvm.2022.1003852
 12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr Collins KJ, Dennison Himmelfarb, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*[Internet]. 2018[cited 2024 Jan 12];71: e127-e248. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717415191?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
 13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
 14. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations. *Circulation.* 2022;146(11):868-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054602
 15. Huang L, Chu Y, Huang X, Ma S, Lin K, Huang K, et al. Association between gene polymorphisms of voltage-dependent Ca²⁺ channels and hypertension in the Dai people of China: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2020;21:44. doi: 10.1186/s12881-020-0982-9
 16. Wang Z, Hou J, Zheng H, Wang D, Tian W, Zhang D, et al. Genetic and phenotypic frequency distribution of ACE, ADRB1, AGTR1, CYP2C9*3, CYP2D6*10, CYP3A5*3, NPPA and factors associated with hypertension in Chinese Han hypertensive patients. *Medicine*[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 6];102(10): e33206. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/03100/genetic_and_phenotypic_frequency_distribution_of.7.aspx doi: 10.1097/md.00000000000033206
 17. Mohammed M, Ogunlade B, Elgazzaz M, Berdasco C, Lakkappa N, Ghita I, et al. Nedd4-2 up-regulation is associated with ACE2 ubiquitination in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2130-41. doi: 10.1093/cvr/cvad070
 18. Niu ZJ, Yao S, Zhang X, Mu JJ, Du MF, Zou T, et al. Associations of genetic variations in NEDD4L with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *J Clin Hypertens.* 2022;24(10):1381-9. doi: 10.1111/jch.14566
 19. Zhang J, Gong WY, Liu M, Zhou W, Rao J, Li YQ, et al. A Variant in the NEDD4L Gene Associates With Hypertension in Chronic Kidney Disease in the Southeastern Han Chinese Population. *Am J Hypertens.* 2020;33(4):341-9. doi: 10.1093/ajh/hpaa015
 20. Zhao L, Kaur J, Chen S, Kutcher SA, Nicolas HA, Leenen FHH, et al. Association between the nedd4l rs4149601 single nucleotide polymorphism and early onset essential hypertension in caucasian females: a case-control study. *Can J Cardiol*[Internet]. 2021[cited 2024 Feb 10];37(2): e5. Available from: [https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(20\)30089-1/abstract](https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X(20)30089-1/abstract) doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.016
 21. Zhang LN, Liu PP, Wang L, Yuan F, Xu L, Xin Y, et al. Lower ADD1 gene promoter DNA methylation increases the risk of essential hypertension. *PLoS One*[Internet]. 2013[cited 2024 Jan 8];8(5): e63455. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0063455> doi: 10.1371/journal.pone.0063455
 22. Yermolenko S, Chumachenko Y, Orlovskiy V, Moiseyenko I, Orlovskiy O. The Association between Gly460Trp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population. *Int J Hypertens*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 2];2021:5596974. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/5596974> doi: 10.1155/2021/5596974
 23. Choi Y, Hong SH. Genetic associations between miR-200b>C and miR-495A>C polymorphisms and hypertension susceptibility. *Exp Ther Med*[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 22];26(1):353. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10267559/> doi: 10.3892/etm.2023.12052
 24. Kovalova O, Cherniavska Yu, Pokhylko V, Akimov O, Sliusareva A. Vplyv polimorfizmu henu eNOS ta pokaznykiv obminu okydu azotuna neonatalni naslidky u peredchasno narodzhennykh ditei vid materiv z metabolichnym syndromom. [Effect of eNOS gene polymorphism and nitric oxide metabolism indicators on neonatal outcomes in preterm infants born to mothers with metabolic syndrome.] *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna.* 2023;13(3):44-51. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.6
 25. Shi J, Liu S, Guo Y, Liu S, Xu J, Pan L, et al. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc Disord*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 19];21(1):385. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-02192-2> doi: 10.1186/s12872-021-02192-2
 26. Neto ABL, Farias MCO, Vasconcelos NBR, Xavier AF Jr, Assunção ML, Ferreira HS. Prevalence of endothelial nitric oxide synthase (ENOS) gene G894T polymorphism and its association with hypertension: a population-based study with Brazilian women. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 15];4: e63-e73. Available from: <https://amsad.termedia.pl/Prevalence-of-endothelial-nitric-oxide-synthase-ENOS-gene-G894T-polymorphism-and-105817,0,2.html> doi: 10.5114/amsad.2019.84539
 27. Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Flores-Arizmendi A, Leaños-Miranda A. Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System and eNOS Glu298Asp Genes Are Associated with Increased Risk for Essential Hypertension in a Mexican Population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 15];2023:4944238. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9957645/> doi: 10.1155/2023/4944238
 28. Cozma A, Fodor A, Orasan OH, Vulturar R, Samplelean D, Negrean V, et al. Pharmacogenetic Implications of eNOS Polymorphisms (Glu298Asp, T786C, 4b/4a) in Cardiovascular Drug Therapy. *In Vivo.* 2019;33(4):1051-8. doi: 10.21873/invivo.11573

29. Cotta Filho CK, Oliveira-Paula GH, Rondon Pereira VC, Lacchini R. Clinically relevant endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and their impact on drug response. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(10):927-51. doi: 10.1080/17425255.2020.1804857
30. Li K, Zemmrich C, Bramlage P, Persson AB, Sacirovic M, Ritter O, et al. Effect of ACEI and ARB treatment on nitric oxide-dependent endothelial function. *Vasa.* 2021;50(6):413-22. doi: 10.1024/0301-1526/a000971
31. Zhou J, He F, Sun B, Liu R, Gao Y, Ren H, et al. Polytropic Influence of TRIB3 rs2295490 Genetic Polymorphism on Response to Antihypertensive Agents in Patients With Essential Hypertension. *Front Pharmacol*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 2];10:236. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.00236/full> doi: 10.3389/fphar.2019.00236
32. He F, Sun B, Li L, Liu M, Lin W, Liu L, et al. TRIB3 rs6037475 is a potential biomarker for predicting felodipine drug response in Chinese patients with hypertension. *Ann Transl Med*[Internet]. 2020[cited 2024 Apr 2];8(7):437. Available from: <https://atm.amegroups.org/article/view/39779/html> doi: 10.21037/atm.2020.03.176
33. Johnson R, Dlodla P, Mabhidia S, Benjeddou M, Louw J, February F. Pharmacogenomics of amlodipine and hydrochlorothiazide therapy and the quest for improved control of hypertension: a mini review. *Heart Fail Rev.* 2019;24(3):343-57. doi: 10.1007/s10741-018-09765-y
34. Liang H, Zhang X, Ma Z, Sun Y, Shu C, Zhu Y, et al. Association of CYP3A5 Gene Polymorphisms and Amlodipine-Induced Peripheral Edema in Chinese Han Patients with Essential Hypertension. *Pharmgenomics Pers Med.* 2021;14:189-97. doi: 10.2147/PGPM.S291277
35. Zhou S, Tao M, Wang Y, Wang L, Xie L, Chen J, et al. Effects of CYP3A4*1G and CYP3A5*3 polymorphisms on pharmacokinetics of tylerdipine hydrochloride in healthy Chinese subjects. *Xenobiotica.* 2019;49(3):375-80. doi: 10.1080/00498254.2018.1447711
36. Lee FY, Islahudin F, Abdul Gafor AH, Wong HS, Bavanandan S, Mohd Saffian S, et al. Adverse Drug Reactions of Antihypertensives and CYP3A5*3 Polymorphism Among Chronic Kidney Disease Patients. *Front Pharmacol*[Internet]. 2022[cited 2024 Jan 2];13:848804. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.848804/full> doi: 10.3389/fphar.2022.848804
37. Chan SW, Chu TTW, Ho CS, Kong APS, Tomlinson B, Zeng W. Influence of CYP2D6 and CYP3A5 Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol in Hypertensive Chinese Patients. *Front Med*[Internet]. 2021[cited 2024 Jan 12];8:683498. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.683498/full> doi: 10.3389/fmed.2021.683498
38. Mohammed Alkreathy H, Mohammed Eid Alsayyid K, Alaama JY, Al Ghalayini K, Karim S, Esmat A, et al. Bisoprolol responses (PK/PD) in hypertensive patients: A cytochrome P450 (CYP) 2D6 targeted polymorphism study. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(10):2727-32. doi:10.1016/j.sjbs.2020.06.022
39. Park YA, Song YB, Yee J, Yoon HY, Gwak HS. Influence of CYP2C9 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Losartan and Its Active Metabolite E-3174: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*[Internet]. 2021[cited 2024 Jan 12];11(7):617. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/7/617> doi: 10.3390/jpm11070617
40. Haider QUA, Saeed H, Ikram W, Ikram U, Hussain M. Effect of CYP2C9 rs2860905 Polymorphism on the Efficacy of Losartan in Pakistani Hypertensive Patients. *Curr Trends OMICS.* 2023;3(2):64-77.
41. Qayyum A, Ashraf W, Javaid S, Imran I, Kaukab I. Association Between Cytochrome P450 2C9 Gene Polymorphisms and Blood Pressure in Response to Losartan. *Precis Med Commun.* 2022;2(1):19-26. doi: 10.55627/pmc.002.01.0050
42. Pedreros-Rosales C, Jalil Milad R, Lagos Lucero M, Solari Gajardo S. Association between cytochrome p450c9 polymorphisms and losartan dosing in hypertensive patients. *Rev Med Chil.* 2019;147(12):1527-34. doi: 10.4067/S0034-98872019001201527
43. Meloche M, Khazaka M, Kassem I, Barhdadi A, Dubé MP, de Denus S. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(6):1015-33. doi: 10.1111/bcp.14247
44. Luzum JA, Sweet KM, Binkley PF, Schmidl TJ, Jarvis JP, Christman MF, et al. CYP2D6 Genetic Variation and Beta-Blocker Maintenance Dose in Patients with Heart Failure. *Pharm Res.* 2017;34(8):1615-25. doi: 10.1007/s11095-017-2104-8
45. Kostiukova NI, Fishchuk LY, Rossokha ZI, Medvedieva NL, Andreieva SV, Bloshchinska SV, et al. CYP2C19*2 gene variant (G681A, rs4244285) as a prognostic marker for the clinical course of multiple myeloma. *Exp Oncol.* 2021;43(4):336-40. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-4.16924
46. Chan SW, Hu M, Ko SS, Tam CW, Fok BS, Yin OQ, et al. CYP2C19 genotype has a major influence on labetalol pharmacokinetics in healthy male Chinese subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(4):799-806. doi: 10.1007/s00228-012-1428-x
47. Gong H, Mu L, Zhang T, Xu X, Du F. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene – 344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension. *J Genet* [Internet]. 2019[cited 2024 Feb 7];98(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12041-018-1053-2> doi: 10.1007/s12041-018-1053-2
48. Han JM, Yee J, Chung JE, Lee KE, Park K, Gwak HS. Effects of cytochrome P450 oxidoreductase genotypes on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy Korean subjects. *Mol Genet Genomic Med*[Internet]. 2020[cited 2024 Feb 7];8(5): e1201. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1201> doi: 10.1002/mgg3.1201
49. Shahin MH, Rouby NE, Conrado DJ, Gonzalez D, Gong Y, Lobmeyer MT, et al. β_2 -Adrenergic Receptor Gene Affects the Heart Rate Response of β -Blockers: Evidence From 3 Clinical Studies. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(11):1462-70. doi: 10.1002/jcph.1443
50. Castaño-Amores C, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, García-Rodríguez S, Martínez-González LJ, Dávila-Fajardo CL. Genetic polymorphisms in ADRB1, ADRB2 and CYP2D6 genes and response to beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Pharmacother*[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 5];169:115869. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223016670?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.biopha.2023.115869
51. Chen L, Xiao T, Chen L, Xie S, Deng M, Wu D. The Association of ADRB1 and CYP2D6 Polymorphisms With Antihypertensive Effects and Analysis of Their Contribution to Hypertension Risk. *Am J Med Sci.* 2018;355(3):235-9. doi: 10.1016/j.amjms.2017.11.002
52. Moragon AC, Gomez M, Martinez F, Alejano SC, Dopazo A, Sanchez Cabo F, et al. Arg389Gly beta-1-adrenergic receptor polymorphism determines neutrophil-stunning-associated cardioprotection by metoprolol. *Eur Heart J*[Internet]. 2023[cited 2024 Feb 2];44(2). Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/Supplement_2/ehad655.2873/7391300 ehad655.2873. doi:10.1093/eurheartj/ehad655.2873
53. Guerra LA, Lteif C, Arwood MJ, McDonough CW, Dumeny L, Desai AA, et al. Genetic polymorphisms in ADRB2 and ADRB1 are associated with differential survival in heart failure patients taking β -blockers. *Pharmacogenomics J.* 2022;22:62-8. doi: 10.1038/s41397-021-00257-1

54. Parikh KS, Fiuzat M, Davis G, Neely M, Blain-Nelson P, Whellan DJ, et al. Dose Response of β -Blockers in Adrenergic Receptor Polymorphism Genotypes. *Circ Genom Precis Med*[Internet]. 2018[cited 2024 Apr 6];11(8): e002210. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205732/> doi: 10.1161/CIRCGEN.117.002210
55. Castaño-Amores C, Díaz-Villamarín X, Pérez-Gutiérrez AM, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, Moreno-Escobar E, et al. Pharmacogenetic polymorphisms affecting bisoprolol response. *Biomed Pharmacother*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 16];142:112069. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221008520?via%3DIihub> doi: 10.1016/j.biopha.2021.112069
56. Fayed MS, Saleh MA, Sabri NA, Elkholy AA. β 1-adrenergic receptor polymorphisms: a possible genetic predictor of bisoprolol response in acute coronary syndrome. *Future Sci OA*[Internet]. 2023[cited 2024 Jan 16];9(10): FSO895. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2144/fsoa-2023-0113> doi: 10.2144/fsoa-2023-0113
57. Handani DAS, Ikawati Z, Hermawan A. The role of angiotensin I-converting enzyme (ACE) insertion/deletion gene polymorphism in hypertension and ACE inhibitor therapy: a narrative review. *Indones J Pharmacol Therapy*[Internet]. 2023[cited 2024 Jan 6];4(3):1-15. Available from: <https://jurnal.ugm.ac.id/v3/JPT/article/view/8281> doi: 10.22146/ijpther.8281
58. Hristova M, Stanilova S, Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(7):662-9. doi: 10.1080/10641963.2018.1529782
59. Mu G, Xiang Q, Zhou S, Xie Q, Liu Z, Zhang Z, et al. Association between genetic polymorphisms and angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2019;20(3):189-212. doi: 10.2217/pgs-2018-0157
60. Masilela C, Adeniyi OV, Benjeddou M. Single Nucleotide Polymorphisms in Amlodipine-Associated Genes and Their Correlation with Blood Pressure Control among South African Adults with Hypertension. *Genes*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 9];13(8):1394. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/8/1394> doi: 10.3390/genes13081394
61. Soria-Chacartegui P, Zubiaur P, Ochoa D, Villalpalos-Garcia G, Román M, Matas M, et al. Genetic Variation in CYP2D6 and SLC22A1 Affects Amlodipine Pharmacokinetics and Safety. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):404. doi: 10.3390/pharmaceutics15020404
62. Yuan ZQ, Zhang HW, Yu ZD, Tian Y, Sun LN, Xie LJ, et al. Impact of 14 types of genetic polymorphisms on antihypertensive efficacy of felodipine in healthy Chinese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58(7):375-86. doi: 10.5414/CP203686
63. Fontana V, Turner RM, Francis B, Yin P, Pütz B, Hiltunen TP, et al. Chromosomal Region 11p14.1 is Associated with Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2022;15:249-60. doi: 10.2147/PGPM.S352719
64. Wu L, Fan Y, Wang Y, Li Z, Mao D, Zhuang W. The impact of an URAT1 polymorphism on the losartan treatment of hypertension and hyperuricemia. *J Clin Lab Anal*[Internet]. 2021[cited 2024 Feb 9];35(10): e23949. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23949> doi: 10.1002/jcla.23949
65. Shin HB, Jung EH, Kang P, Lim CW, Oh KY, Cho CK, et al. ABCB1 c.2677G>T/c.3435C>T diplotype increases the early-phase oral absorption of losartan. *Arch Pharm Res*. 2020;43(11):1187-96. doi: 10.1007/s12272-020-01294-3
66. Masilela C, Pearce B, Ongole JJ, Adeniyi OV, Johnson R, Benjeddou M. Cross-sectional study of the association of 5 single nucleotide polymorphisms with enalapril treatment response among South African adults with hypertension. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021[cited 2024 Jan 7];100(46): e27836. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/11190/cross_sectional_study_of_the_association_of_5.43.aspx doi: 10.1097/MD.00000000000027836
67. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Fontana V, Silva PS, Biagi C, Tanus-Santos JE. Polymorphisms in VEGFA gene affect the antihypertensive responses to enalapril. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):949-57. doi: 10.1007/s00228-015-1872-5
68. Her LH, Wang X, Shi J, Choi HJ, Jung SM, Smith LS, et al. Effect of CES1 genetic variation on enalapril steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(12):4691-700. doi: 10.1111/bcp.14888
69. Mu G, Xiang Q, Zhang Z, Liu C, Zhang H, Liu Z, et al. PNPT1 and PCGF3 variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a nested case-control genome-wide study. *Pharmacogenomics*. 2020;21(9):601-14. doi: 10.2217/pgs-2019-0167
70. Ghafil FA, Mohammad BI, Al-Janabi HS, Hadi NR, Al-Aubaidy HA. Genetic Polymorphism of Angiotensin II Type 1 Receptors and Their Effect on the Clinical Outcome of Captopril Treatment in Arab Iraqi Patients with Acute Coronary Syndrome (Mid Euphrates). *Indian J Clin Biochem*. 2021;36(1):81-7. doi: 10.1007/s12291-019-00860-x
71. Flaten HK, Sonn BJ, Saben JL, Shelton SK, Schwartz J, Ryall K, et al. Genomic markers associated with successful treatment of hypertension with lisinopril: A pilot study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59(7):506-10. doi: 10.5414/CP203910
72. Armstrong ND, Srinivasainagendra V, Chekka LMS, Nguyen NHK, Nahid NA, Jones AC, et al. Genetic Contributors of Efficacy and Adverse Metabolic Effects of Chlorthalidone in African Americans from the Genetics of Hypertension Associated Treatments (GenHAT) Study. *Genes*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 6];13(7):1260. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/7/1260> doi: 10.3390/genes13071260
73. Singh S, McDonough CW, Gong Y, Bailey KR, Boerwinkle E, Chapman AB, et al. Genome Wide Analysis Approach Suggests Chromosome 2 Locus to be Associated with Thiazide and Thiazide Like-Diuretics Blood Pressure Response. *Sci Rep*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 6];9(1):17323. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-53345-5> doi: 10.1038/s41598-019-53345-5
74. Downie CG, Highland HM, Lee MP, Raffield LM, Preuss M, Whitsel EA, et al. Genome-wide Association Study Of Variant-by-thiazide Diuretic Interactions In The UK Biobank Identifies A Novel Locus For Thiazide-LDL-C Interaction. In: *Abstracts From the American Heart Association's Epidemiology and Prevention/Lifestyle and Cardiometabolic Health 2022 Scientific Sessions*; 2022. *Circulation*[Internet]. 2022[cited 2024 Apr 26];145(1): A015. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.145.suppl_1.015 doi: 10.1161/circ.145.suppl_1.015
75. Agrawal A, Wenger NK. Hypertension During Pregnancy. *Curr Hypertens Rep*[Internet]. 2020[cited 2024 Jan 8];22(9):64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-01070-0> doi: 10.1007/s11906-020-01070-0
76. Greenberg VR, Silasi M, Lundsberg LS, Culhane JF, Reddy UM, Partridge C, et al. Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension. *Am J Obstet Gynecol*[Internet]. 2021[cited 2024 Mar 7];224(5):521.e1-11. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9378\(20\)31279-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9378(20)31279-5) doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.049
77. Magee LA, Khalil A, Kametas N, von Dadelszen P. Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S): S1196-210. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.026

78. Easterling T, Mundle S, Bracken H, Parvekar S, Mool S, Magee LA, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyl dopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10203):1011-21. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31282-6
79. Khatri R, Kulick N, Rementer RJB, Fallon JK, Sykes C, Schauer AP, et al. Pregnancy-Related Hormones Increase Nifedipine Metabolism in Human Hepatocytes by Inducing CYP3A4 Expression. *J Pharm Sci*. 2021;110(1):412-21. doi: 10.1016/j.xphs.2020.09.013
80. Abduljalil K, Pansari A, Jamei M. Prediction of maternal pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic models: assessing the impact of the longitudinal changes in the activity of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 enzymes during pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020;47(4):361-83. doi: 10.1007/s10928-020-09711-2
81. Khatri R, Fallon JK, Sykes C, Kulick N, Rementer RJB, Miner TA, et al. Pregnancy-Related Hormones Increase UGT1A1-Mediated Labetalol Metabolism in Human Hepatocytes. *Front Pharmacol*[Internet]. 2021[cited 2024 Feb 16];12:655320. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.655320/full> doi: 10.3389/fphar.2021.655320
82. Jeong H, Choi S, Song JW, Chen H, Fischer JH. Regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by progesterone and its impact on labetalol elimination. *Xenobiotica*. 2008;38(1):62-75. doi: 10.1080/00498250701744633
83. Mulrenin IR, Garcia JE, Fashe MM, Loop MS, Daubert MA, Urrutia RP, et al. The Impact of Pregnancy on Antihypertensive Drug Metabolism and Pharmacokinetics: Current Status and Future Directions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(11):1261-79. doi: 10.1080/17425255.2021.2002845
84. Betcher HK, George AL Jr. Pharmacogenomics in pregnancy. *Semin Perinatol*[Internet]. 2020[cited 2024 Feb 8];44(3):151222. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000520300033?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.sempri.2020.151222

ФАРМАКОГЕНОМНА СТРАТЕГІЯ ПІДБОРУ ГІПОТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

О. О. Скавінська¹, Л. Є. Фішук¹, В. І. Похилько², Ю. І. Чернявська², О. Г. Євсєнкова³, С. М. Цвіренко², З. І. Россоха¹

Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»
(м. Київ, Україна)¹,
Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)²,
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
(м. Київ, Україна)³

Резюме.

Серцево-судинні захворювання є однією з основних причин смерті в усьому світі і артеріальна гіпертензія (АГ) належить до найсильніших факторів ризику їх розвитку. Проблема АГ є також актуальною під час вагітності, оскільки підвищений артеріальний тиск може бути небезпечним як для матері, так і для плода, викликаючи прееклампсію та передчасні пологи. За останніми даними, кількість хворих на АГ зростатиме. Через полігенну та мультифакторну природу терапевтичної відповіді на препарати необхідні подальші дослідження в цій галузі з метою написання доказових рекомендацій для клініцистів, які допоможуть оптимізувати антигіпертензивну терапію.

Метою даного огляду було узагальнити інформацію з наукових публікацій, мета-аналізів, настанов за 2018-2023 роки щодо варіантів в генах, які впливають на метаболізм різних класів медикаментів, які застосовуються при лікуванні АГ, в тому числі, під час вагітності та пов'язані з розвитком АГ.

Основу патогенезу АГ складають як зниження вазодилатації, так і збільшення об'єму циркулюючої крові. Артеріальна жорсткість призводить до зменшення вазодилатації, а водно-натрієва затримка викликає збільшення об'єму крові. Додаткові фактори, такі як ренін-ангіотензин-альдостеронова система, симпатична нервова система та варіанти генів, впливають як на розширення судин, так і на об'єм крові. Крім того, існують складні взаємодії між цими факторами. Як вроджений фактор, варіанти генів можуть одночасно впливати на всі вищезазначені аспекти.

Настанови Американської кардіологічної асоціації (АНА) та Європейського товариства кардіологів (ESC) рекомендують використовувати препарати з наступних 5 класів: діуретики, блокатори кальцієвих каналів (БКК), **блокатори** β-адренорецепторів (β-блокатори), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів до ангіотензину II.

У дослідженнях, які включені в даний огляд, використовувалися два основні підходи: аналіз гена-кандидата і аналіз повногеномної асоціації. Полігенна природа АГ значно ускладнює пошук клінічно значущих варіантів, а також взаємозв'язків між окремими генами та реакцією на медикаменти, які використовуються для керування АГ у представників різних етнічних груп.

Серед генів-кандидатів, що можуть впливати на ризик виникнення АГ – гени потенціал-залежних кальцієвих каналів (CACNA1A, CACNA1C, CACNA1S і CACNB2), NEDD4L, ADD1, miR. Ряд генетичних поліморфізмів пов'язані як із впливом на розвиток артеріальної гіпертензії, так і реакцією на лікування – eNOS, TRIB3, CYP, POR, ADRB1, ADRB2, ACE. При лікуванні вагітних жінок з АГ ефективність антигіпертензивного засобу повинна бути збалансована з ризиком для плода. Початкова антигіпертензивна терапія має включати один прийнятний препарат першого ряду.

Створення фармакогеномної стратегії для підбору найбільш ефективного і добре переносимого режиму медикаментозного лікування АГ надзвичайно важливе, оскільки це призведе до меншої необхідної кількості препаратів на пацієнта та кращого контролю артеріального тиску, допоможе уникнути серцево-судинних і ниркових ускладнень, покращить якість та тривалість життя.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; гени ризику артеріальної гіпертензії; фармакогенетика гіпотензивних препаратів; вагітні жінки.

Contact Information:

Skavinska Oleksandra – biologist in a State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
email: 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>

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>

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>

Olena Yevseienkova – PhD, associate professor of the Department of Medical and Laboratory Genetics of 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>

Svitlana Tsvirenko – PhD, associate professor, head of Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology of Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8062-057X>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/31234731>
Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602431937>

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)
email: 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>

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>

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>

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>

Цвіренко Світлана Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8062-057X>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/31234731>
Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602431937>

Россоха Зоя Іванівна – кандидат медичних наук, директор державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м.Київ, Україна)
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>



Received for editorial office on 11/02/2024
Signed for printing on 15/05/2024

УДК: 616-055.76-056.7:575.116:612.017.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.19

WILLIAMS-BEUREN SYNDROME
AND COMBINED PATHOLOGY
IN MONOCHORIAL TWINS
(LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE)

*I. V. Lastivka*¹, *V. V. Antsupova*²,
*A. H. Babintseva*¹, *O. I. Yurkiv*¹,
*L. P. Sheiko*³, *L. I. Brisevac*³

Bukovinian State Medical University¹ (Chernivtsi, Ukraine),
Bogomolets National Medical University²,
Shupyk National Healthcare University of Ukraine³
(Kyiv, Ukraine)

Summary

The widespread introduction of molecular genetic research methods into health care practice has made it possible to diagnose rare microdeletion syndromes in patients with multiple congenital malformations.

Aim of the study is to present the results of a literature search and demonstrate a clinical observation of Williams-Beuren syndrome in 10-month-old monochorionic twins with congenital malformations of the cardiovascular system in combination with kidney pathology and an additional spleen.

Results. Williams-Beuren syndrome (WBS) is a rare congenital disorder characterized by specific craniofacial dysmorphisms (elphic face) and a hoarse voice in combination with cardiovascular damage, mental retardation, musculoskeletal disorders, and hypercalcemia. WBS occurs in the population with a frequency of 1:7,500-1000 infants.

The presence of a specific phenotype is associated with a hemizygous microdeletion of the long arm of chromosome 7 at region 7q11.23. The size of the deletion varies from 1.5 to 1.8 Mb and results in the loss of several neighboring genes. The diagnosis is made syndromologically and confirmed by modern molecular cytogenetic methods. Pathologically significant WBS mutations include loss of the *ELN* gene and loss of neighboring genes such as *LIMK1*, *RFC2*, *BAZ1B*, *GTF2I*, *STX1A*, *CLIP2*, *GTF2IRD*, *NCF*.

Haploinsufficiency of *ELN* gene is the main marker of WBS and causes insufficient synthesis of elastin protein, which leads to development of pathology of heart and blood vessels (elastin arteriopathy), disorders of connective apparatus of joints, abnormalities of vocal cords and skin. *LIMK1* hemizygosity is associated with impaired visual-spatial constructive cognition. Deletion of the *RFC2* gene can cause growth retardation and developmental delay. Reduced intelligence can be caused by a mutation of the *GTF2I* gene and hypercalcemia by a mutation of the *BAZ1B* gene. The phenotypic manifestations of WBS are also thought to be influenced by the reduced expression of flanking intact genes.

The diagnosis, treatment, and adjustment of patients with WBS require an interdisciplinary team of specialists.

The presented clinical case demonstrates multisystem pathology in 10-month-old monochorionic dizygotic twins in whom Williams-Beuren syndrome was clinically diagnosed and confirmed by FISH: *ish del (7)(q11.23q11.23)(ELN-)*.

Conclusion. To confirm the genetic component in congenital multisystem pathology, it is necessary to use modern molecular genetic diagnostic methods. Determination of genetic mutation, its size and origin is important for medical genetic counseling. Early confirmation of the WBS allows to make an individual prognosis of the child's life and development, as well as to determine in time the optimal methods of treatment and adaptation, and to advise the parents in planning the next birth of children in the family.

Key words: Williams-Beuren Syndrome; Congenital Malformations; Pulmonary Artery Stenosis; Supravalvular Stenosis of the Aorta; Hypercalcemia; Nephrocalcinosis; FISH-method; Elastin Gene *ELN*.

Introduction

In connection with wide implementation of molecular genetic research methods in practical medicine, it became possible to diagnose rare microdeletion syndromes in patients with congenital malformations (CM) of the cardiovascular system and kidney pathology. From the genetic point of view, CM represent a heterogeneous group and can occur in the form of isolated, systemic and multiple defects of different etiology. The nosological affiliation of congenital pathology is sometimes difficult to recognize at an early age, therefore the presence of multiple congenital malformations, intrauterine hypotrophy; characteristic stigmata of dysembryogenesis are indications for examination by a geneticist. Timely diagnosis of genetic syndromes helps parents to learn about the prognosis of the disease, get a recommendation for the next pregnancy. Doctors receive information about the expediency and conditions of surgical intervention, possible complications and determine the tactics of further management of the patient [1-4].

Aim of the study is to present the results of a literature search and demonstrate a clinical observation of Williams-Beuren syndrome in 10-month-old monochorionic twins with congenital malformations of the cardiovascular system in combination with kidney pathology and an additional spleen.

Definition. Williams-Beuren syndrome (WBS; OMIM #194050) is a genetic syndrome that results from a hemizygous deletion of chromosome 7q11.23 and includes a specific phenotype: «elphic face», congenital heart defects (supravalvular aortic stenosis, stenosis of the peripheral pulmonary arteries), mental retardation, endocrine disorders (infantile hypercalcemia, hypothyroidism), dentomandibular anomalies [4-6].

Epidemiology. The frequency of the disease is 1:7,500-10,000 newborns in representatives of all ethnic groups and nationalities. Boys and girls are equally affected, but males are more likely to have severe heart disease, especially supravalvular aortic stenosis [4, 7, 8].

History. J. Williams in 1961 and A. Beuren in 1962 independently described the syndrome. J. Williams selected

from his patients children with similar defects of the cardiovascular system, with characteristic appearance and mental retardation; Beuren described a similar syndrome with additional features of dental anomalies and peripheral pulmonary artery stenosis [4, 9].

Etiopathogenesis. The genetic cause of WBS was discovered in 1993. The disease is associated with a deletion of chromosome 7q11.23, which is located in the WBS critical region (Fig. 1) and is frequently rearranged due to the presence of large complex segmental duplications called low-copy repeats (LMRs). The total deletion size in WBS ranges from 1.5 to 1.8 Mb. The lost region can span approximately 28 genes. Phenotype-genotype correlations for WBS are known for the following genes: ELN – cardiovascular pathology; LIMK1 – impaired visuospatial cognition; GTF2I – reduced intelligence; STX1A – neurotransmitter release and insulin secretion; BAZ1B – BAZ1B protein that binds vitamin D receptor; CLIP2 – impaired cerebellar function; GTF2IRD1 –

craniofacial features; NCF – reduced risk of hypertension [7, 8, 10-12]. It has been studied that haploinsufficiency of genes in WBS syndrome leads to typical facial dysmorphism, oral anomalies, as well as anomalies in the development of the kidneys and gastrointestinal tract [13]. No evidence of association of specific symptoms with the origin of the deletion from the father or mother has been found [14].

Most often, this syndrome is sporadic, so the risk of having a child with the same disease in families where there is already a child with WBS is estimated to be low in the vast majority of cases. The family forms are inherited according to the autosomal dominant type of inheritance. There is a high risk of having a child with WBS in people who suffer from this syndrome, as well as in carriers of a balanced chromosomal rearrangement affecting a part of chromosome 7 (7q11.23). It is believed that there is a hereditary predisposition to WBS due to the presence of a genomic variant that can lead to microdeletions. The hereditary nature is also confirmed by the presence of identical signs in monozygotic twins [4, 15].

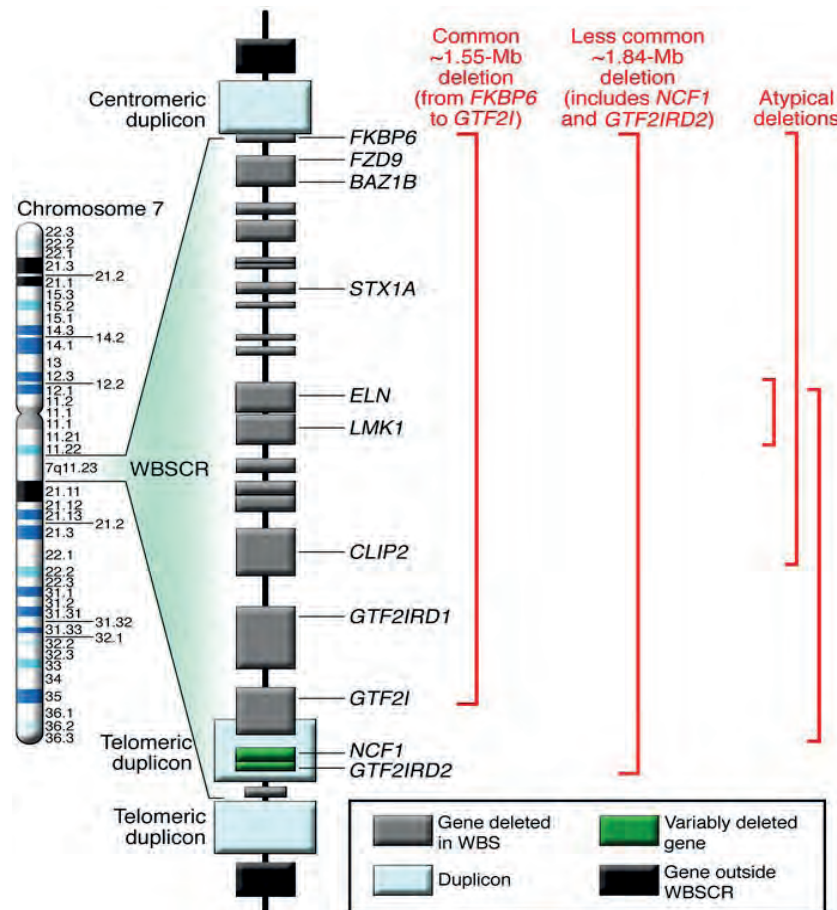


Fig. 1. Chromosome 7q11.23 microdeletion, which is associated with Williams-Beuren syndrome phenotypes [10]

WBS is a multisystem disorder, but cardiovascular abnormalities, present in 80 % of patients, are a major cause of morbidity, disability and mortality [6, 16-18]. Recent work suggests that elastin deficiency leads to abnormal circumferential growth of arteries rather than vascular smooth muscle cell hyperplasia. These new findings may lead to changes in future medical treatments [6].

Clinical manifestations.

Anthropometric indicators. Mild intrauterine developmental delay and microcephaly are possible

with WBS [1, 4, 19]. After birth, babies often have developmental delay, low height and low body weight (average 2700 g). A pronounced decrease in the rate of physical development with this disease is noted early – in the first 2-3 years of life, in 70 % of children, a poor increase in body length and weight is observed until the age of 4, in the future, the rate of linear growth is 75 % of the norm, a short puberty is noted growth spurt. Height in adulthood does not exceed 155-160 cm. Poor weight gain is often due to feeding difficulties caused by dysphagia,

gastroesophageal reflux, abdominal pain associated with chronic constipation and/or idiopathic hypercalcemia [19].

Psychomotor development. Neuropsychological development of such children is significantly delayed. They begin to walk independently at the age of 2-3 years. They are characterized by mild neurological disorders (mild spasticity, poor coordination of movements, muscle hypotonia); mild signs of cerebral palsy are possible [20]. Perceptual and motor functions are more impaired than memory and language development. In the first years of life, children lag behind in language development. However, by the age of 5-6 years, speech develops, children talk a lot, but the meaningful side of speech suffers. Older children may have comorbid psychiatric disorders, including intellectual disability, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, or generalized anxiety disorder [7]. IQ scores vary from 41 to 80, with a mean score of 58 points, which corresponds to a mild degree of oligophrenia. Intellectual retardation is often accompanied by impaired balance and coordination of movements. The emotional sphere is characterized by friendliness, sociability, anxiety [1, 4].

Head, Face, Teeth. These patients have a peculiar facial structure (elphic face): broad forehead, bitemporal narrowing, midline separation of the eyebrows, epicanthal folds, flat nasal bridge, short nose, anteversion of the nostrils, broad upper jaw, prominent ears, full cheeks that are lowered, large mouth with full lips, bulbous or full nasal tip, small pointed chin, blue eyes, and periorbital fullness (Fig. 2). Facial features are recognized at 3-4 months of age and become more pronounced during infancy and early childhood [1, 4]. Older children are characterized by sparse dentition. Patients with WBS often have malocclusion, micrognathia, irregular dental arches, severe crowding or diastema, hypodontia, microdontia, partial adontia (40 %), and enamel hypoplasia [13, 21].

Vision and Hearing. During childhood, patients may have otitis media and visual problems. Blue iris with star pattern, strabismus (50 %), short palpebral fissures, amblyopia, refractive errors and pathological tortuosity of retinal vessels are common [13]. Increased sensitivity to sound is observed in 90 % of patients with WBS, progressive sensorineural hearing loss in 63 %; hyperacusis, odyacusia, auditory allodynia have also been described [5, 8, 22].

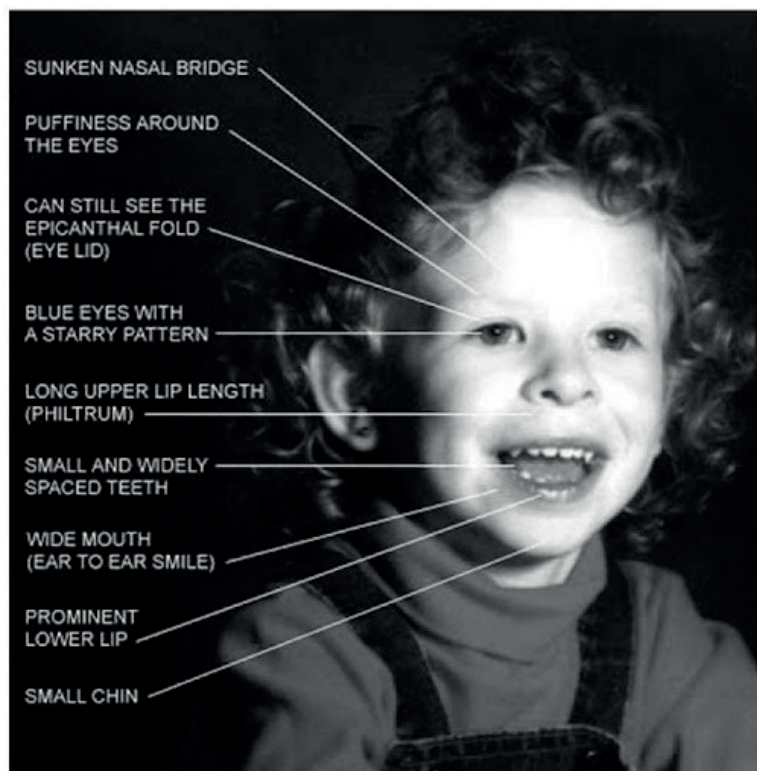


Fig. 2. Phenotypic signs of Williams-Beuren syndrome [23]

Cardiovascular system. Damage to the cardiovascular system in WBS is observed in 53-100 % of cases and is specifically associated with elastin arteriopathy. In the first year of life, congenital malformations are diagnosed (most commonly supraaortic stenosis (55 %) and pulmonary artery stenosis (60 %)). Other structural anomalies found in patients with WBS include: ventricular septal defect (8-21 %), mitral valve prolapse (15 %) and aortic insufficiency (10 %), aortic hypoplasia [6, 7, 17, 18]. At the age of 2-5 years, hypertrophic cardiomyopathy is detected, arterial hypertension often develops (40-50 %) [5, 12, 17]. Non-structural cardiovascular problems include systemic hypertension, which

occurs in 40-50 % of patients [11, 16]. Renal artery stenosis occurs in 7-58 % of patients and may be a significant factor in the development of systemic hypertension [6, 11].

According to the results of the study conducted by the University of Göttingen (Germany), it is known that the incidence of sudden death in patients with WBS is 1 in 1,000 patients and is often associated with the use of sedatives or anesthesia during cardiac surgery. This indicator is 25-100 times higher than in the general population of the same age [6, 8]. Factors associated with a high risk of cardiac arrest and death in most cases include bilateral outflow tract obstruction and coronary artery stenosis [6, 16, 17].

Musculoskeletal and ligamentous apparatus. Children with WBS often have diffuse muscle hypotonia and associated skeletal changes: long neck, low waist, drooping shoulders; narrow and sunken sternum, kyphoscoliosis, hyperlordosis; X-shaped legs, flat feet, clubfoot, valgus deformity of the first toe [1, 4]. As a result of connective tissue dysplasia, inguinal and umbilical hernias, intestinal and bladder diverticula, rectal prolapse, and joint hypermobility are common [20]. A characteristic feature is a creaky voice timbre, which is associated with reduced elasticity of the vocal cords [21].

Kidneys and Urinary Tract. The following renal and urinary tract abnormalities have been described in WBS: bladder diverticula, renal hypoplasia, vesicoureteral reflux, hypercalciuria, nephrocalcinosis, nephrolithiasis, renal failure [24]. The risk of structural abnormalities of the kidneys and urinary tract is 12-36 times higher in WBS than in the normal population [25, 26].

Endocrine Disorders in WBS include idiopathic hypercalcemia (in 15-50 % of patients), hypercalciuria (in 30 %), hypothyroidism, early puberty; Adults may develop diabetes mellitus. Hypercalcemia contributes to irritability, vomiting, constipation, and muscle cramps. Hypercalciuria

may be complicated by nephrocalcinosis and nephrolithiasis, in severe cases with impaired renal function. [5,2 4-26].

Skin and its Appendages. Children with WBS may have fragile skin, hypoplasia of nails, early graying of hair on the head [1, 4, 21, 27].

Gastrointestinal Tract. In the first 2 years of life, children do not eat well, they often have vomiting, constipation, which is replaced by diarrhea. They are constantly thirsty. These signs are often combined with a metabolic disorder: an increase in calcium and cholesterol in the blood. In the 3rd year of life the somatic condition of children improves, but the delay in psychomotor development is more clearly manifested [4, 8, 21].

Abdominal pain syndrome is common in children with WBS. Among the possible causes of its occurrence are reflux esophagitis, hiatal hernia, peptic ulcer of the stomach and duodenum, ischemic bowel disease, chronic constipation, diverticulitis. [4, 21].

Available scientific sources provide three systems for evaluation of clinical signs for primary diagnosis of WBS [28-30]. The table shows the criteria for the syndromic diagnosis of WBS according to the American Academy of Pediatrics (2001) [31].

Table

Phenotype scoring system for WBS diagnosis [31]

Growth (Past or Present Evidence) If 3 of 5 items are checked, score 1 point	
1.	Post-term birth for more than 41 weeks gestation.
2.	Failure to thrive/height and weight less than 5th percentile
3.	Vomiting or gastroesophageal reflux
4.	Prolonged colic lasting more than 4 minutes irritability
5.	Chronic constipation
Behavior and Development. If 3 of 6 items are checked, score 1 point	
1.	Overly friendly personality
2.	Hypersensitivity to sound
3.	Anxiety
4.	Developmental delay or mental retardation
5.	Visuospatial problems
6.	Delayed speech acquisition, followed by excessive talking
Facial Features If 8 of 17 items are checked, score 3 points	
1.	Bitemporal narrowing
2.	Epicanthal folds or flat nasal bridge
3.	Strabismus (present or past)
4.	Short nose or anteversion of nares
5.	Full cheeks
6.	Long philtrum
7.	Small, widely spaced teeth
8.	Wide mouth
9.	Prominent ear lobes
10.	Broad brow
11.	Periorbital fullness
12.	Stellate lacy iris pattern
13.	Bulbous or full nasal tip
14.	Malar hypoplasia (flat cheek bones)
15.	Full prominent lips
16.	Malocclusion
17.	Small jaw
Cardiovascular Problems by EchoCG (a) If 1 of 2 items are checked, score 5 points	
1.	Supravalvular aortic stenosis
2.	Peripheral pulmonary artery stenosis

Cardiovascular Problems (b) If 1 of 3 items are checked, score 1 point	
1.	Other congenital heart diseases
2.	Cardiac murmur
3.	Hypertension
Connective Tissue Abnormality If 2 of 6 items are checked, score 2 points	
1.	Hoarse voice
2.	Inguinal hernia
3.	Bowel or bladder diverticula
4.	Long neck or sloping shoulders
5.	Joint limitation or laxity
6.	Prolapse of the rectum
Calcium Studies If 1 of 2 items are checked, score 2 points	
1.	Hypercalcemia
2.	Hypercalciuria

According to the presented criteria, Williams-Boren syndrome is unlikely if the score is less than 3; if the score is ≥ 3 , FISH analysis should be considered. The mean WBS score is 9 (standard deviation 2.86). If supravalvular aortic stenosis is detected, the patient should be referred to a geneticist for molecular genetic evaluation [31].

Diagnostics. If WBS is suspected, a comprehensive examination should be performed, including: assessment of physical and mental development; determination of calcium, urea nitrogen, creatinine, thyroid-stimulating hormone, free T3 and T4 hormones, blood sugar levels; otoacoustic emission/audiogram; fundus examination; echocardiography; electrocardiograms [21]. To confirm the diagnosis of WBS, molecular genetic testing should be performed: search for a deletion in the 7q11.23 region by fluorescence in situ hybridization (FISH). Chromosomal microarray analysis is a modern diagnostic test that can be used to detect the deletion and determine its size [7, 18, 21, 32, 33].

Patients with WBS often come to the attention of specialists in childhood. According to the available literature, WBS is usually diagnosed in children older than one year. The average age at diagnosis was about 5 years: 1 year in the case of congenital heart defects and 10 years in the case of mental retardation and/or abnormal neuropsychological profile without obvious congenital heart defects [32]. The age at which WBS is first detected has decreased in countries with widespread use of modern molecular genetic testing: FISH and chromosomal microarray analysis [8, 21]. Patients with WBS often come to the attention of specialists in childhood. According to the available literature, WBS is usually diagnosed in children older than one year. The average age at diagnosis was about 5 years: 1 year in the case of congenital heart defects and 10 years in the case of mental retardation and/or abnormal neuropsychological profile without obvious congenital heart defects [32]. The age at which WBS is first detected has decreased in countries with widespread use of modern molecular genetic testing: FISH and chromosomal microarray analysis [8, 21].

Differential Diagnosis. It is important to rule out other disorders of the nervous system that may resemble WBS: fetal alcohol syndrome, Di George syndrome (22q11.2 deletion), Noonan syndrome, Smith-Magenis syndrome, Kabuki syndrome, Marshall syndrome. Autosomal

dominant supravalvular aortic stenosis is another condition that should be excluded because it is a separate disease [7].

Treatment. Effective treatment and monitoring of children with WBS requires a multidisciplinary approach and a team of specialists in the following areas

1. Medical and genetic support includes medical and genetic counseling of families in which there is a patient with WBS; determination of the genetic defect and verification of the diagnosis. If one of the parents has WBS or is a carrier of a balanced chromosomal rearrangement affecting part of chromosome 7 (7q11.23), prenatal molecular genetic testing of the fetus is recommended [21, 23, 29].

2. Cardiology and Cardiothoracic Surgery: At birth, children with WBS often require cardiac care for supravalvular aortic stenosis, requiring open-heart surgery by a cardiothoracic surgeon. After surgery, patients should be closely monitored by a cardiologist because of the risk of hypertension and arteriopathy, which can also lead to pulmonary artery stenosis, mitral valve insufficiency, and renal artery stenosis. Conservative medical measures with the use of antihypertensive drugs are used to treat arterial hypertension [5-10, 11, 16-18, 21].

3. Endocrinology: Endocrinologists often treat hypercalcemia, hypothyroidism, and stunting in patients with WBS. Because of the risk of hypercalcemia, it is necessary to modify the diet, increase fluid intake by 50 % above age requirements, prescribe magnesium supplements, and, if necessary, use oral corticosteroids or intravenous bisphosphonates (pamidronate). Patients' calcium levels must be carefully monitored, as a low-calcium diet can lead to rickets. If the child is short, growth hormone treatment may be helpful. An endocrinologist will regularly monitor glucose levels and thyroid function. Children with WBS often require thyroid hormone replacement therapy [7, 19, 21].

4. Nephrology: if a kidney stone develops as a result of hypercalciuria, it is necessary to consult a nephrologist for lithotripsy [21, 24-26].

5. Gastroenterology: Referral to a gastroenterologist is warranted for children who have feeding problems as they may require an indwelling feeding tube. Treatment of abdominal pain syndrome is carried out depending on the causes of its development [5, 21, 23, 33].

6. Dietetics: Babies with feeding problems often need treatment and consultation with a nutritionist [21].

7. Psychiatry: A psychiatric evaluation is recommended to determine the need for medication or psychotherapy to treat co-occurring psychiatric disorders [2, 23].

8. Dentistry and orthodontics: Due to the risk of malocclusion and dental abnormalities, it is also recommended to see an orthodontist and/or dentist [13, 21].

9. Support services: due to neurodevelopmental disorders and intellectual retardation, children with WBS often require special educational programs, occupational therapy, physical therapy, speech therapy, and sensory integration [2, 3, 8, 15]. A hearing and vision test is recommended for all children with neurodevelopmental disorders. Children with WBS are at risk for hypermetropia and recurrent otitis media; therefore, they need routine testing for hearing and vision loss [2, 3, 8, 13, 15, 22].

10. Obstetrics and Gynecology: Pregnancies of women with WBS are at high risk of complications. Pregnant women with WBS undergo comprehensive monitoring of the cardiovascular and urinary systems due to the high risk of developing arrhythmia, heart failure, hypertension, and urinary tract infections. Prenatal fetal ultrasound screening is recommended for women with WBS [33].

Prognosis of disease. The prognosis is relatively good, partial social adaptation is possible. The incidence of WBS is largely determined by the presence of arteriopathy and

congenital heart disease. Patients with WBS can live semi-independently and are often able to work [7].

In most cases, the syndrome is sporadic, so the risk of having a child with the same disease in the same family is considered low. In terms of inheritance, there is a 50 % chance that parents with WBS will «pass on» the microdeletion to their children. If a parent has a child with WBS but the parent is unaffected, the risk of the sibling developing WBS is low [21].

Case Report. The article presents a rare case of Williams-Beuren syndrome in monozygotic twins. The clinical case was published with the consent of the parents in accordance with the principles of bioethics, as confirmed by the protocol of the Bioethics Commission of the Bukovinian State Medical University.

Two 10-month-old monozygotic dizygotic twins with congenital heart defects, renal pathology, additional spleen, and delay in physical and psychomotor development were referred to a geneticist by a pediatric neurologist. The girls were found to have specific craniofacial dysmorphisms: epicanthal folds, flat nasal bridge, strabismus, short nose with anteversion of the nostrils, full cheeks, long philtrum, small widely spaced teeth, wide mouth, broad forehead, periorbital fullness, stellate lacy iris pattern, bulbous tip of the nose, full lips.



Fig. 3, 4. Phenotypic signs of WBS in monozygotic twins

According to ultrasound, both girls have the following congenital malformations: stenosis of the pulmonary artery, patent foramen ovale, and an additional spleen. Blood biochemistry: hypercalcemia.

Family history. The children were born naturally in the 37-38th week of gestation from the fifth unplanned pregnancy, which occurred against the background of chronic fetoplacental insufficiency, second-degree fetal distress. During the pregnancy the mother was registered at the maternity clinic. Previous pregnancies resulted in the birth of healthy children (one boy and two girls). The age of the mother and father at the time of the twins' birth is 28 and 29 years, respectively. Parents are healthy. Before conception the mother did not work, the father worked as a construction worker. Parents deny bad habits

and consanguinity in marriage. Heredity on the mother's side is burdened by the presence of diabetes mellitus and oncology on the father's side.

The medical history: The first twin was born with a weight of 2050 g, length of 45 cm, head circumference of 32 cm, and chest circumference of 27 cm. Apgar score was 8/9 points. The second child of twins was born with a body weight of 2250 g, body length of 48 cm, head circumference of 31 cm, chest circumference of 28 cm. Apgar score was 8/9 points. When evaluating anthropometric indicators, the first child corresponded to the category of children with low birth weight before pregnancy, the second child to the category of children with low birth weight at birth. According to the evaluation of morpho-functional maturity according to the new Ballard

scale, the children's maturity corresponded to the 37th week of gestation.

In the neonatal period, the first of the twin girls was clinically diagnosed: «Hypoxic-ischemic encephalopathy, acute period, CNS depression syndrome; conjugation jaundice; congenital heart disease: stenosis of the pulmonary artery (pressure 40 mmHg), open foramen ovale (3-4 mm), circulatory insufficiency of the first degree; low birth weight before pregnancy; 1-st of the twins». The second of the twin girls was diagnosed with: «Signs of hypoxic-ischemic encephalopathy, acute phase, CNS depression syndrome; mucopurulent conjunctivitis of both eyes; conjugation

jaundice; congenital heart disease: stenosis of the pulmonary artery (pressure 32 mmHg), open foramen ovale (3-4 mm); circulatory insufficiency of the 1st degree; the 2nd of twins».

Williams-Beuren syndrome was suspected based on clinical data, craniofacial dysmorphisms, and portrait diagnosis using the Face2Gene program.

The diagnosis was confirmed by the FISH method using loci of specific markers for chromosome 7: ish del (7)(q11.23q11.23)(ELN) (Fig. 5, 6). Chromosomal microarray analysis is recommended to determine the size of the deletion and the lost genes.

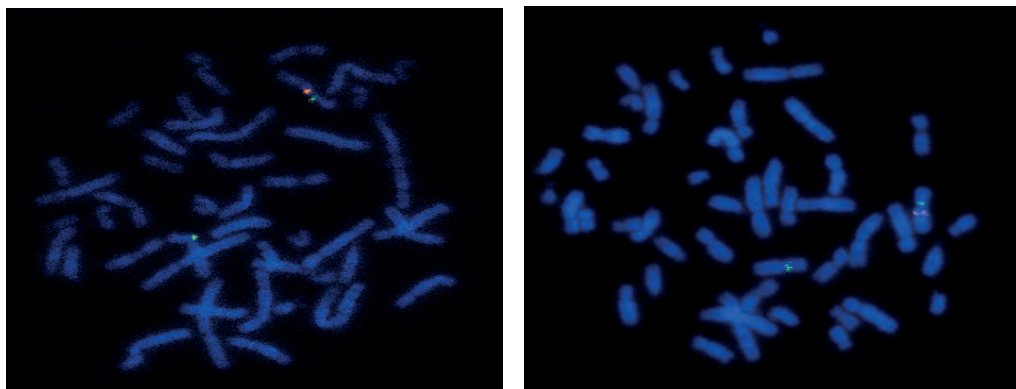


Fig. 5, 6. The result of a molecular cytogenetic study of the peripheral blood of twins (FISH)

Locus-specific markers for chromosome 7: ELN(7q11.23, red) and EGFR(7p11.2, green); Sets of fluorescent labels used: MetaSystems; Number of metaphases analyzed for each label mixture: 20

Treatment and rehabilitation.

Cardiologist and heart surgeon. The 1st of the twin girls was operated at the age of 10 months – dilatation of the ascending aorta and dilatation of the ring and trunk of the pulmonary artery. The 2nd of the twin girls was operated at the age of 1 year – ascending aortoplasty was performed. After surgery, the girls were followed by a cardiologist. At the age of 1 year and 1 month the children were hospitalized in the cardio-rheumatology department because of signs of heart failure due to residual pathology after surgical correction of heart defects and delayed physical development.

Pediatric neurologist. Observation of twins regarding delayed psychomotor development.

Pediatrician. Consultation of twins at the age of 1 year and 2 months. The mother complained about the children's rapid fatigue, poor appetite, and delayed physical and statokinetic development. Physical examination revealed severe hypotonia and hyporeflexia in the children. When assessing the physical development according to percentile tables, the weight/height of the first child was 6680 g/67 cm (-2DS), the parameters of the second child were 6980 g/68 cm (-2DS).

Nephrologist. The children were admitted to the Nephrology Department of the Children's Hospital for inpatient treatment at the age of 1 year and 3 months with complaints of lethargy, poor appetite, and low-grade fever. The children's condition on admission was considered moderate due to intoxication, urinary and anemic syndromes. Children drink up to 300 ml of liquid, infant formula – up to 100 ml every 3 hours.

At the time of examination of twins: children with the correct asthenic physique, weight deficit up to 15 %, restless and capricious. The skin is clean, pale, the tongue is covered

with a white layer, the eyelids are slightly swollen, and the peripheral nodes are not palpable. Specific craniofacial dysmorphisms («elphic face») are present. Breath sounds are heard above the lungs and are evenly distributed throughout the lungs. Heart sounds are rhythmic, diminished, systolic murmur. The liver is at the edge of the arc; the abdomen is palpable, Pasternatsky's symptom is positive; the urine is yellow with an unpleasant odor; the stools are normal.

The biochemical blood test. Both twins had elevated levels of alkaline phosphatase, phosphorus, calcium, and lactate dehydrogenase. Urinalysis: revealed leukocyturia, erythrocyturia, phosphaturia; Escherichia coli was colonized.

Ultrasound of the kidneys showed a difference in size and moderate hypoplasia. The contours of both kidneys are deformed, the echogenicity of the parenchyma is increased, a positive symptom of «hyperechoic pyramids».

Both children had the following clinical diagnosis: Primary: Chronic kidney disease, stage III. Complication: Urinary tract infection of unspecified site. Concomitant: Williams-Beuren syndrome. Stenosis of pulmonary artery, condition after surgical treatment. Iron deficiency anemia. Moderate protein-energy deficiency. Additional spleen. Nephrocalcinosis.

After the examination and treatment the children were discharged home with recommendations: observation by neurologist, cardiologist, nephrologist and family doctor. In order to determine the dynamics of kidney function and correct pathogenetic therapy, the children undergo planned hospitalization in the nephrology department of a children's hospital. Children are also examined annually at the Center for Pediatric Cardiology and Cardiosurgery of the Ministry of Health of Ukraine and receive recommendations on

prevention of infective endocarditis and monitoring of the work of the heart and blood vessels.

Conclusions

1. Williams-Beuren syndrome is a rare disease that occurs in the population with a frequency of 1:7,500-10,000 babies, characterized by the presence of a special phenotype and multisystem damage: «elphic face»; congenital defects of the cardiovascular system; mental retardation; changes in the musculoskeletal system; hypercalcemia. The diagnosis is made syndromologically and confirmed by molecular cytogenetic methods.

2. In connection with congenital heart defects and taking into account the high frequency of anomalies of the kidneys and urinary tract in WBS, systematic monitoring by a cardiologist and a nephrologist with the use of laboratory and ultrasonographic examination of patients is recommended.

3. The presented clinical case of WBS confirmed by FISH in 10-month-old monochorionic dizygotic twins demonstrates the combined pathology of different body

systems. Both children were diagnosed with craniofacial dysmorphism (elphic face), delayed physical and psychomotor development, pulmonary stenosis, patent foramen ovale, arterial hypertension, infantile hypercalcemia, hypercalciuria complicated by nephrocalcinosis, eye abnormalities (strabismus), accessory spleen.

4. In patients with WBS, determination of genetic mutation, its size and origin are important for medical genetic counseling. Early detection of WBS allows to make an individual prognosis of the child's life and development, as well as to determine in time the optimal methods of treatment and adaptation, and to advise the parents in planning the next birth of children in the family.

5. Diagnosis, treatment and adaptation of patients with WBS require an interdisciplinary team of specialists.

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

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

References:

- Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling. 1st ed. Springer Verlag; 2005. 1076 p.
- Jaeger G, Røjvik A, Hjeltnes E, Hansla A, Falkman KW. Consequences of rare diagnoses for education and daily life: development of an observation instrument. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):165. doi: 10.1186/s13023-022-02303-y
- Tarani L, Rasio D, Tarani F, Parlapiano G, Valentini D, Dylag KA, et al. Pediatrics for disability: a comprehensive approach to children with syndromic psychomotor delay. *Current Pediatric Reviews.* 2022;18(2):110-20. doi: 10.2174/1573396317666211129093426
- Hamosh A. Williams-Beurensyndrome. WBS. OMIM. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders[Internet]. 2019[update 2020 Dec 10; cited 2024 Apr 18]. Available from: <https://omim.org/entry/194050>
- Pober BR, Morris CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J MedGenet C SeminMedGenet.* 2007;145C(3):280-90. doi:10.1002/ajmg.c.30139
- Twite MD, Stenquist S, Ing RJ. Williams Syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(5):483-90. doi: 10.1111/pan.13620
- Wilson M, Carter IB. Williams Syndrome[Internet]. In: *Stat Pearls.* Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023[cited 2024 Jan 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544278/>
- Kozel BA, Barak B, Kim CA, Mervis CB, Osborne LR, Porter M, et al. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):42. doi: 10.1038/s41572-021-00276-z
- Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation.* 1961;24:1311-8. doi: 10.1161/01.cir.24.6.1311
- Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest.* 2008;118(5):1606-15. doi: 10.1172/JCI35309
- Sivasubramanian R, Meyers KE. Hypertension in children and adolescents with Turner syndrome (TS), neurofibromatosis 1 (NF1), and Williams syndrome (WS). *Curr Hypertens Rep[Internet].* 2021[cited 2024 Apr 7];23(4):18. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-021-01136-7> doi: 10.1007/s11906-021-01136-7
- Schubert C. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:1178-97. doi: 10.1007/s00018-008-8401-y
- Alessandra P, Altieri F, Giovannoni D, Di Giorgio R, Barbato E, Galluccio G, et al. Williams syndrome: oral findings and orthodontic management of a rare disease. *IJDOS.* 2021;8(8):3690-4. doi: 10.19070/2377-8075-21000756
- Von Beust G, Laccone FA, Andriano M, Wessel A. Clinical aspects and genetics of Williams-Beuren syndrome. Clinical and molecular genetic study of 44 patients with suspected Williams-Beuren syndrome. *Klin Padiatr.* 2000;212(6):299-307. doi: 10.1055/s-2000-9605
- Perfect MM, Riccio CA, Bray MA, editor. Health-related disorders in children and adolescents: A guidebook for educators and service providers. 2nd ed. American Psychological Association; 2023. Chapter. Gilson CB, Monkaba T, Mello MP, Pegg R. Williams syndrome. p. 221-7. doi: <https://doi.org/10.1037/0000349-026>
- Colins RT. Cardiovascular Disease in Williams Syndrome. *Circulation.* 2013;127(21):2125-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000064
- Dadlani GH, Mercado C, Roberts V, Blackwelder H, Erickson K, Shrimpton G, et al. Cardiovascular screening in Williams syndrome. *Progress in Pediatric Cardiology[Internet].* 2020[cited 2024 Mar 7];58:101267. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1058981320301363?via=ihDiHub> doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101267
- Min S, Kinnear C, D'Alessandro LCA, Bouwmeester J, Yao R, Chiasson D, Keeley F, et al. Genetic diagnosis and the severity of cardiovascular phenotype in patient with elastin arteriopathy. *Circulation: Genomic and Precision Medicine[Internet].* 2020[cited 2024 Mar 7];13:e002971. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCGEN.120.002971?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org doi: 10.1161/CIRCGEN.120.002971
- Yao D, Ji C, Chen W, Li M, Zhao Z-Y. Physical growth and development characteristics of children with Williams syndrome aged 0-24 months in Zhejiang Province. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(3):233-7. doi: 10.1515/jpem-2018-0185

20. Ito Y, Ito T, Kurahashi N, Ochi N, Noritake K, Sugiura H, et al. Gait characteristics of children with Williams syndrome with impaired visuospatial recognition: a three-dimensional gait analysis study. *Exp Brain Res*. 2020;238(12):2887-95. doi:10.1007/s00221-020-05946-0
21. Morris CA, Braddock SR, Council on genetics. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. *Pediatrics*[Internet]. 2020[cited 2024 Apr 6];145(2): e20193761. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/145/2/e20193761/68224/Health-Care-Supervision-for-Children-With-Williams?autologincheck=redirected> doi: 10.1542/peds.2019-3761
22. Silva LAF, Kawahira RSH, Kim CA, Matas CG. Abnormal auditory event-related potentials in Williams syndrome. *Eur J Med Genet*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 6];64(3):104163. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176972122100029X?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104163
23. Hopkins B, Geandu E, Linkenauger S, editor. The Cambridge Encyclopedia of Child Development. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2017. Chapter. from Part IX Developmental pathology. Skwerer DP. Williams syndrome p.736-42. doi: 10.1017/9781316216491.116
24. Sammour ZM, Gomes CM, de Bessa J Jr, Pinheiro MS, Kim CA, Hisano M, et al. Congenital genitourinary abnormalities in children with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Urol*. 2014;10(5):804-9. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.01.013
25. Pankau R, Partsch CJ, Winter M, Gosch A, Wessel A. Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;63(1):301-4. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19960503)63:1%3C301::aid-ajmg49%3E3.0.co;2-p
26. Stathaki M, Papadopoulou E, Koukouraki S, Sifakis S, Papadaki E, Kalmanti M, et al. Pelvic hypoplastic kidney in a patient with Williams-Beuren syndrome. *Hell J Nucl Med*. 2011;14(2):160-2.
27. Kozel BA, Bayliss SJ, Berk DR, Waxler JL, Knutsen RH, Danback JR, et al. Skin findings in Williams syndrome. *Am J Med Genet*. 2014;164A(9):2217-25. doi: 10.1002/ajmg.a.36628
28. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet*. 1995;57(1):49-53.
29. Sugayama SMM, Leone C, Chauffaille MLLF, Okay TS, Kim CA. Williams syndrome. Development of a new scoring system for clinical diagnosis. *Clinics*. 2007;62(2):159-66. doi: 10.1590/S1807-59322007000200011
30. Leme DES, Souza DH, Mercado G, Pastene E, Dias A, Moretti-Ferreira D. Assessment of clinical scoring systems for the diagnosis of Williams-Beuren syndrome. *Genet Mol Res*. 2013;12(3):3407-11. doi: 10.4238/2013.September.4.7
31. Health Care Supervision for Children with Williams syndrome. *American Academy of Pediatrics*. 2001;107(5):1192-204. doi: 10.1542/peds.107.5.1192
32. Ferrero GB, Biamino L, Sorasio L, Banaudi E, Peruzzi L, Forzano S, et al. Presenting phenotype and clinical evaluation in a cohort of 22 Williams-Beuren syndrome patients. *Eur J Med Genet*. 2007;50(5):327-37. doi: 10.1016/j.ejmg.2007.05.005
33. Lv X, Yang X, Li L, Yue F, Zhang H, Wang R. Prenatal diagnosis of 7q11.23 microdeletion: Two cases report and literature review. *Medicine*[Internet]. 2023[cited 2024 Feb 7];102(43): e34852. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/10270/prenatal_diagnosis_of_7q11_23_microdeletion__two.84.aspx doi: 10.1097/md.00000000000034852

СИНДРОМ ВІЛЬЯМСА-БОЙРЕНА ТА ПОЄДНАНА ПАТОЛОГІЯ У МОНОХОРІАЛЬНИХ БЛИЗНЮКІВ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

І. В. Ластівка¹, В. В. Ациупова², А. Г. Бабінцева¹, О. І. Юрків¹, Л. П. Шейко³, Л. І. Брішевац³

Буковинський державний медичний університет¹

(м. Чернівці, Україна),

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця²,

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика³

(м. Київ, Україна)

Резюме.

У зв'язку з широким впровадженням молекулярно-генетичних методів дослідження в практичну охорону здоров'я з'явилася можливість діагностувати рідкісні мікроделеційні синдроми у пацієнтів з множинними вродженими вадами розвитку.

Мета дослідження – представити результати літературного пошуку та продемонструвати клінічне спостереження синдрому Вільямса-Бойрена у 10-ти місячних монохоріальних близнюків з вродженими вадами розвитку серцево-судинної системи в поєднанні з патологією нирок та додатковою селезінкою.

Результати дослідження. Синдром Вільямса-Бойрена (СВБ) – рідкісне вроджене захворювання, що характеризується специфічними черепно-лицьовими диморфізмами («обличчя ельфа») та хриплим голосом в поєднанні з ураженням серцево-судинної системи, розумовою відсталістю, порушенням опорно-рухового апарату та гіперкальціємією. СВБ зустрічається в популяції з частотою 1:7 500-10 000 немовлят.

Наявність особливого фенотипу пов'язують з гемізиготною мікроделецією довгого плеча 7 хромосоми у ділянці 7q11.23. Розміри делеції варіюють від 1,5 до 1,8 Мб, та обумовлюють втрату різних суміжних генів. Діагноз встановлюється синдромологічно та підтверджується сучасними молекулярно-цитогенетичними методами. До патологічно значущих мутацій СВБ відносять втрату гену ELN та втрату розташованих поруч таких генів, як LIMK1, RFC2, BAZ1B, GTF2I, STX1A, CLIP2, GTF2IRD, NCF.

Галпленостатність гену ELN є основним маркером СВБ та обумовлює недостатність синтезу білка еластину, що призводить до розвитку патології серця та судин (еластинові артеріопатії), порушень зв'язкового апарату суглобів, аномалій голосових зв'язок та шкіри. Гемізиготність LIMK1 пов'язана з порушенням зорово-просторового конструктивного пізнання. Делеція гену RFC2 може спричинити дефіцит росту та порушень розвитку. Зниження інтелекту може бути обумовлене мутацією гена GTF2I, а гіперкальціємія – мутацією гена BAZ1B. Припущено, що на фенотипічні прояви СВБ також впливає знижена експресія нешкоджених генів, фланкуючих з делецією.

Діагностика, лікування та адаптація пацієнтів з СВБ потребує міждисциплінарної команди фахівців.

Наведений клінічний випадок демонструє мультисистемну патологію у 10-ти місячних немовлят з монохоріальною діамніотичною двійні, у яких клінічно діагностовано та підтверджено FISH-методом синдром Вільямса-Бойрена: ish del (7)(q11.23q11.23)(ELN⁻).

Висновок. Для підтвердження генетичної складової при вродженій мультисистемній патології необхідно використовувати сучасні молекулярно-генетичні методи діагностики. Визначення генетичної мутації, її розміру та походження є важливим для

медико-генетичного консультування. Рання верифікація СВБ дає можливість скласти індивідуальний прогноз щодо життя та розвитку дитини, а також своєчасно визначити оптимальні шляхи лікування та адаптації; надавати консультативну допомогу батькам при плануванні наступного народження дітей у родині.

Ключові слова: синдром Вільямса-Бойрена; вроджені вади розвитку; стеноз легеневої артерії; надклапанний стеноз аорти; гіперкальціємія; нефрокальциноз; FISH-метод; ген еластину ELN.

Contact Information:

Iryna Lastivka – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: lastivkairina@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9088-1301>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8357-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202741791>

Vita Antsupova – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pathophysiology of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

e-mail: vitaantsupova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7849-2602>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-7503-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9267570500>

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

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

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

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

Oksana Yurkiv – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor, Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: yurkiv.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2958-3564>

Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/D-1683-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193724652>

Larysa Sheiko – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Medical and Laboratory Genetics of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: lora.sheiko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9004-9307>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1817123>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9939422900>

Ljudmila Brisevac – Assistant Professor of the Department of Medical and Laboratory Genetics of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: ljudmilabrisevac@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5200-1852>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/W-5504-2018>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218656095>

Контактна інформація:

Ластівка Ірина Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: lastivkairina@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9088-1301>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8357-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202741791>

Анцупова Віта Вячеславівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).

e-mail: vitaantsupova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7849-2602>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-7503-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9267570500>

Бабінцева Анастасія Генадіївна – доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

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

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

Юрків Оксана Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: yurkiv.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2958-3564>

Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/D-1683-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193724652>

Шейко Лариса Павлівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,

e-mail: lora.sheiko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9004-9307>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1817123>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9939422900>

Брішевац Людмила Іванівна – асистент кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ, Україна).

e-mail: ljudmilabrisevac@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5200-1852>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/W-5504-2018>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218656095>



Received for editorial office on 05/02/2024

Signed for printing on 10/05/2024

**В. Безрук¹, І. Семань-Мінько¹,
І. Шкробанець², Т. Булик¹, Л. Ринжук¹,
М. Гресько¹, Н. Васильєва¹, М. Веля**

Буковинський державний медичний університет¹
(м. Чернівці, Україна),
Національна академія медичних наук України²
(м. Київ, Україна)

Резюме

Грудне вигодовування – єдиний природний спосіб забезпечити немовля поживними речовинами, необхідними для його здорового розвитку. Практично всі матері можуть годувати немовлят грудьми, якщо вони отримують підтримку від родини, системи охорони здоров'я та суспільства.

У міжнародному та вітчизняному законодавстві здійснення збройної агресії проти суверенної країни пов'язано з терміном «війна». Війни завжди ототожнюються з фізичною загрозою життю та психоемоційним стресом. Стресовий стан виникає навіть у немовлят, головним чинником якого є психоемоційний стан матері.

У статті аналізуються як позитивні моменти впливу грудного вигодовування на організм немовляти, так і механізми впливу психоемоційного стресу, пов'язаного з військовими діями у взаємодії пари «мати – дитина». Мета дослідження полягає у опрацюванні існуючих настанов, рекомендацій та алгоритмів дій, спрямованих на підтримку грудного вигодовування в умовах надзвичайних ситуацій для родини, системи охорони здоров'я та суспільства із наступним узагальненням та представленням методології менеджменту у напрямках взаємодії задіяних інституцій щодо підтримки грудного вигодовування в умовах війни. Проведення подальших досліджень із напрацюванням ефективних стратегій для підтримки пари «мати – дитина» у контексті забезпечення існування в умовах військової агресії, є актуальною проблемою для системи охорони здоров'я в Україні.

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: новонароджені; грудне вигодовування; породілля; пара «мати – дитина»; психоемоційний стрес; медична допомога; війна; внутрішньо переміщені особи.

Вступ

Грудне вигодовування (ГВ) – єдиний природний спосіб вигодовування немовлят. Практично всі матері можуть годувати немовлят грудьми, якщо вони отримують підтримку від родини, системи охорони здоров'я та суспільства [1, 2].

У міжнародному та вітчизняному законодавстві здійснення збройної агресії проти суверенної країни пов'язано з терміном «війна» [3, 4, 5]. Війни завжди ототожнюються із загрозою фізичного існування та психоемоційним стресом. Стресовий стан виникає навіть у немовлят, головним чинником якого є психоемоційний стан матері [6, 7, 8, 9].

Мета. Аналіз існуючих настанов, рекомендацій та алгоритмів дій, спрямованих на підтримку грудного вигодовування в умовах надзвичайних ситуацій для немовляти та матері-годувальниці – пари «мати – дитина», родини, системи охорони здоров'я і суспільства із наступним узагальненням та представленням методології менеджменту у напрямках взаємодії задіяних інституцій щодо підтримки грудного вигодовування в умовах війни.

Матеріал та методи дослідження

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.

Згідно мети дослідження використовувались наступні методи: бібліосемантичний, системного підходу, описового моделювання.

Невирішені питання.

В ході постановки мети дослідження ми звернули увагу на низку невирішених питань:

1. Недостатньо досліджень щодо комплексної оцінки дієвості існуючих настанов, рекомендацій та алгоритмів дій, які було розроблено у мирний час або для їх запровадження під час надзвичайних ситуацій, спрямованих на підтримку ГВ в умовах військових дій.

2. Масштаб та контекстуальність досліджень. На сьогоднішній день недостатньо досліджень, які б враховували багатofакторність (безпековий, соціальний, економічний, демографічний та інші компоненти) впливу стресу, пов'язаного з військовими діями на взаємодію в парі «мати – дитина».

3. Лонгітудинальність досліджень. З об'єктивних причин немає досліджень, у яких описано довготривалі наслідки пережитого стресу (війни) для дитини в Україні у подальшому житті. Започаткування таких лонгітудинальних спостережень допоможуть краще розуміти вплив стресу, пов'язаного з військовими діями, на розвиток дитини.

Врахування цієї низки невирішених питань у проведенні подальших досліджень, із напрацюванням ефективних стратегій щодо підтримки пари «мати – дитина», у контексті забезпечення існування, в умовах військової агресії, є актуальною проблемою для системи охорони здоров'я в Україні.

Результати дослідження та їх обговорення

Грудне вигодовування (ГВ) – єдина фізіологічна форма харчування людини та одна із найдавніших і найкорисніших практик в історії людства [1, 2, 10, 11, 12, 13].

ГВ чинить унікальний позитивний вплив на здоров'я дитини та організм матері-годувальниці [2, 10-13, 15]. Дія ГВ на організм немовляти є багатовекторною: нутритивне забезпечення [2, 13]; біологічна підтримка та захист [1, 2, 12, 14]; психоемоційна взаємодія із матір'ю-годувальницею – формування пари «мати – дитина» [10, 14].

Формування пари «мати – дитина» розпочинається задовго до народження дитини, але саме «колесо грудного вигодовування» (рис. 1) є визначальним моментом у активній стадії психоемоційної взаємодії дитини та її матері [1, 11, 16].

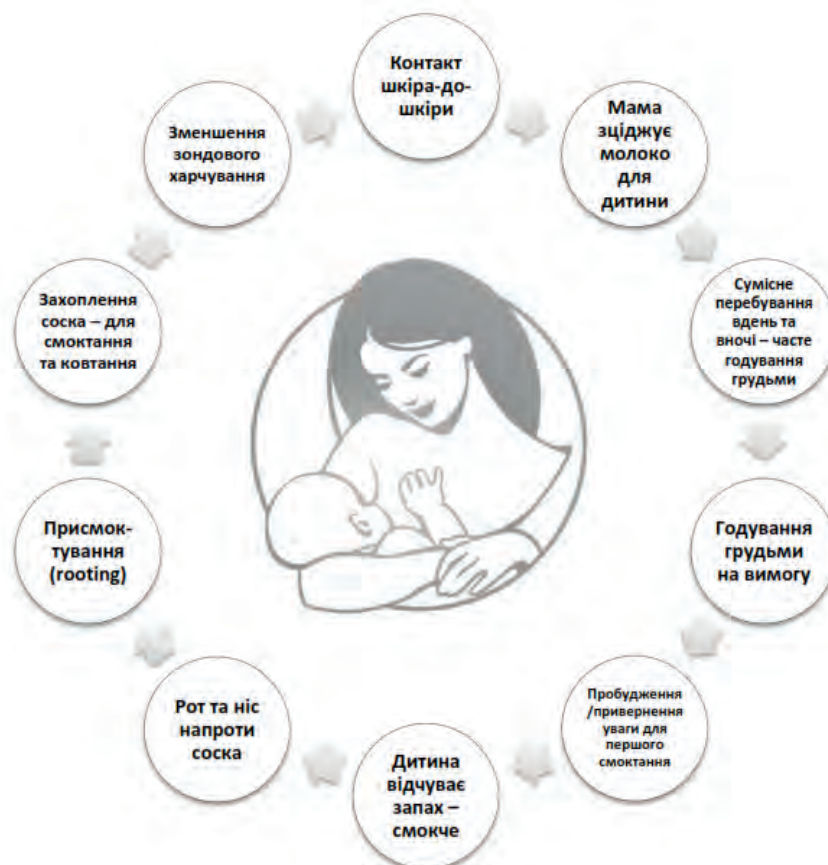


Рис. 1 Колесо грудного вигодовування в парі «мати-дитина» (власна ілюстрація)

Акцентування на проблемі поширеності ГВ та заходів щодо його підтримки світовими медичними та гуманітарними інституціями розпочалися з кінця 80-х років минулого сторіччя; запровадження настанов ВООЗ та ЮНІСЕФ щодо підтримки ГВ [1, 17], спільного перебування матері та дитини у пологовому будинку та імплементація у роботу закладів охорони здоров'я ініціативи «Лікарня дружня до дитини» – (ВФНІ) [18] позитивно вплинули на збільшення поширеності використання ГВ для вигодовування дітей [2, 13].

Спираючись на офіційні статистичні дані, результати досліджень [19-23] та власний досвід щодо взаємозв'язків у парі «мати-дитина», підтримки ГВ та аналізу основних труднощів, з якими стикаються матері-годувальниці, слід зазначити: організація раціонального догляду за дитиною мала чіткі корелятивні зв'язки із соціальними показниками в мікросоціальному оточенні дитини: спостерігалися позитивні кореляційні зв'язки адекватного догляду за дитиною із рівнем освіти матері ($r = 0,62$; $p < 0,05$) та батька ($r = 0,63$; $p < 0,05$), мате-

ріальним статком у родині ($r = 0,50$; $p < 0,05$) [24, 25]; затримка розвитку дрібної моторики вірогідно корелювала з низкими показниками маси тіла ($r = -0,64$; $p < 0,01$), зі зниженням ДТ ($r = -0,52$; $p < 0,01$) та зі зменшенням ОГ ($r = -0,54$; $p < 0,01$); подібні дані отримані при кореляції між запізненням у формуванні грубої моторики та масою тіла ($r = -0,51$; $p < 0,05$), ДТ ($r = -0,62$; $p < 0,01$) та ОГ ($r = -0,65$; $p < 0,01$) у обстежених дітей [25, 26].

Сон дитини є природним компонентом її фізіологічної діяльності, що забезпечує дозрівання дитини: діяльності нервової системи, фізичного росту та розвитку, метаболізму, тощо [24], а саме: позитивні кореляційні зв'язки між тривалістю сну та гестаційним віком та масою тіла при народженні (відповідно $r = 0,40$ та $r = 0,44$; $p < 0,05$); відсутність тривалого монофазного сну та гальмування психомоторного розвитку дітей – негативні кореляції були встановлені між тривалістю нічного сну та віком, у якому дитина стоїть самостійно ($r = -0,76$; $p < 0,05$), ходить ($r = -0,91$; $p < 0,05$), формуванням моторної мови у вигляді лопотання ($r = -0,40$; $p < 0,05$) та модульованого

лепету ($r = -0,72$; $p < 0,05$); розуміння важливості тривалого нічного сну пов'язувалося з рівнем освіти батьків – матері ($r = 0,51$; $p < 0,05$), батька ($r = 0,43$; $p < 0,05$) [26, 27].

Взаємозв'язки у парі «мати-дитина» виявлялися у тісній кореляції між сном дитини та сном матері-годувальниці ($r = 0,76$; $p < 0,05$); неспокійна обстановка в родині корелювала з підвищеною збудливістю дитини ($r = 0,61$; $p < 0,01$); вживання матір'ю алкогольних напоїв – з підвищеною збудливістю у дітей ($r = 0,51$; $p < 0,05$) та більш пізнім початком ходи дитиною ($r = -0,58$; $p < 0,001$) та її мовної активності ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Наявність перинатальної патології корелювало з відставанням у розвитку мовлення у обстежених дітей ($r = 0,72$; $p < 0,001$) та призводило до затримки у процесах соціалізації дитини ($r = 0,64$; $p < 0,01$) [26, 27].

Підсумовуючи результати бібліосемантичного аналізу можна стверджувати, що медико-соціальні та організаційні чинники макро- та мікросередовища пари «мати-дитина» є складовою в комплексі причин, що мали вплив на зниження тривалості ГВ, навіть у мирний час [19-23, 24-27], а психоемоційна взаємодія в парі «мати-дитина» – доволі

чутливий процес, який може призводити до непердбачуваних (стресових) подій, особливо коли мова йде про гострі стресові реакції, пов'язані з військовими діями [7-9, 28].

Аналізуючи існуючі настанови, рекомендації та алгоритми дій [29, 30, 31, 32, 33], які було розроблено у мирний час або для їх запровадження під час надзвичайних ситуацій, спрямованих на підтримку ГВ, слід констатувати, що основними їх недоліками є «короткочасність» – запровадження під час надзвичайних ситуацій та не врахування тривалості негативної дії війни [28] на пару «мати-дитина», як багатофакторного процесу, що містить безпековий (безпосередня загроза життю і як наслідок – внутрішньо переміщені особи (ВПО) [34, 35] або біженці), медико-соціальний (руйнування стандартних маршрутів у наданні медичної допомоги та соціальна незахищеність) [6-9, 28], демографічний [36, 37], економічний [38, 39] та інші впливи.

Узагальнюючи вище зазначене та відповідно до поставленої мети дослідження нами пропонується методологія формування підтримки ГВ в умовах війни (рис. 2).



Рис. 2. Методологія формування підтримки ГВ в умовах війни (власна ілюстрація)

Дискусія

Медико-соціальні та організаційні чинники у мирний час були вагомою складовою в комплексі причин, що сприяли зниженню тривалості ГВ. Стресові реакції у парі «мати-дитина», пов'язані з військовими діями, виступають додатковим тригером, який впливає на тривалість раціонального вигодовування немовлят.

Запропонована методологія формування підтримки ГВ в умовах війни базується на адаптації існуючих міжнародних та вітчизняних настанов, рекомендацій та алгоритмів дій, спрямованих на підтримку ГВ в умовах війни для не-

мовляти та матері-годувальниці – пара «мати – дитина», родини, вітчизняної системи охорони здоров'я із залученням до співпраці у цьому процесі різних інституцій.

Механізми та форми підтримки ГВ в умовах війни слід доповнювати результатами інших досліджень, які будуть враховувати багатофакторність (безпековий, соціальний, економічний, демографічний та інші компоненти) впливу стресу, пов'язаного з військовими діями на взаємодію в парі «мати – дитина». Започаткування лонгітудінальних спостережень стануть доказовою базою для

розробки ефективних вітчизняних стратегій щодо підтримки пари «мати – дитина» в умовах військової агресії.

Висновок

В історії людства військові конфлікти – це завжди жахливі глобальні наслідки та страждання, від яких потерпає у першу чергу цивільне населення. Цілком зрозуміло, що найбільш вразливими в умовах війни є вагітні, породіллі та немовлята – пара «мати – дитина».

ГВ в умовах військового конфлікту є єдиним природним способом вигодовування немовлят.

Література:

1. World Health Organization. Breastfeeding. WHO[Internet]. [cited 2024 Mar 26]. Available from: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>
2. World Health Organization. Exclusive breastfeeding for optimal growth, development and health of infants. eLENA[Internet]. 2023[update 2023 Aug 9; cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/exclusive-breastfeeding>
3. Закон про оборону України. Відомості Верховної Ради України від 1992р. № 9, ст. 106 [Інтернет]. 1992[оновлено 2024 Кві 4; цитовано 2024 Бер 26]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1932-12#Text>
4. Рада національної безпеки і оборони України. Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 2 вересня 2015 року «Про нову редакцію Воєнної доктрини України». Указ Президента України від 24 вересня 2015 року № 555/2015 [Інтернет]. 2015[цитовано 2024 Бер 26]. Доступно: <https://www.president.gov.ua/documents/5552015-19443>
5. Закон про національну безпеку України від 21 червня 2018 року № 2469-VIII. Відомості Верховної Ради України від 2018р. № 31, ст. 241 [Інтернет]. 2018[оновлено 2023 Бер 31; цитовано 2024 Бер 26]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-19#Text>
6. Лобко ММ, Семененко ВМ, Фучко АЙ. Деякі аспекти правового режиму воєнного стану в Україні: порядок введення та припинення дії. Збірник наукових праць Центру воєнно-стратегічних досліджень Національного університету оборони України ім. Івана Черняховського[Інтернет]. 2019[цитовано 2024 Бер 26];2:6-13. Доступно: <http://znp-cvds.nuou.org.ua/article/view/194471/194599>
7. Підчасов ЄВ, Чепелева НІ. Стресові стани дитини під час війни. В: Матеріали Міжнародного психологічного форуму Особистість, Суспільство, Війна[Інтернет]; 2022 Кві 15; Харків. Харків: ХНУВС; 2022[цитовано 2024 Бер 26], с. 93-5. Доступно: <https://dspace.univd.edu.ua/server/api/core/bitstreams/7bdfb52e-2b59-4fe5-a698-d68202761fd8/content>
8. Недоступ ІС, Ган РЗ, Кочерга ЗР, Лотовська ТВ, Глов'як ВГ, Федішин ЛЛ, та ін. Стрес у дітей внутрішньо переміщених осіб і шляхи його подолання (огляд літератури). Art of Medicine. 2023;4:223-9. doi: <https://doi.org/10.21802/artm.2023.4.28.223>
9. Борщ КК. Особливості прояву стресу серед дітей в умовах війни. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія Психологія. 2023[цитовано 2024 Бер 26];1:47-51. doi: [10.32782/psy-visnyk/2023.1.9](https://doi.org/10.32782/psy-visnyk/2023.1.9)
10. Turck D, Vidailhet M, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, Chouraqui JP, et al. Breastfeeding: health benefits for child and mother. Arch Pediatr. 2013[cited 2024 Mar 26];20(2): S29-48. doi: [10.1016/S0929-693X\(13\)72251-6](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(13)72251-6)
11. Westerfield KL, Koenig K, Oh R. Breastfeeding: Common Questions and Answers. Am Fam Physician. 2018[cited 2024 Mar 26];98(6):368-73.
12. Santiago-Cruz RM, Alvarado-de Luzuriaga E, Monroy-Azuara MG, Arciga-Vázquez GS, Cano-Vázquez EN, Cruz-Apanco U, et al. Breastfeeding and infant feeding in the first level of attention. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019[cited 2024 Mar 26];57(6):387-94.
13. Infant and young child feeding. World Health Organization[Internet]. 2023[cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
14. Jiang X, Jiang H, Shan SS, Huang R. Breastfeeding experience of postnatal mothers separated from preterm infants after discharge: a phenomenology qualitative approach. BMC Pregnancy Childbirth[Internet]. 2024[cited 2024 Mar 26];24(1):28. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-023-06230-z> doi: [10.1186/s12884-023-06230-z](https://doi.org/10.1186/s12884-023-06230-z)
15. Hu X, Xiong D, Luo M, Ling C, Liu X, Yang K, et al. Retrospective analysis on the efficacy of epidural labor analgesia on early breast feeding after vaginal delivery. BMC Anesthesiol[Internet]. 2023[cited 2024 Mar 26];23(1):413. Available from: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-023-02373-w> doi: [10.1186/s12871-023-02373-w](https://doi.org/10.1186/s12871-023-02373-w)
16. Geiger I, Kostenzer J, Matthäus V, on behalf of the ESCNH Chair Committee, Mader S, Zimmermann LJI. Reassessing and Extending the European Standards of Care for Newborn Health: How to Keep Reference Standards in Line with Current Evidence. Children[Internet]. 2024[update 2024 May 28; cited 2024 May 29];11(6):653. doi: [10.3390/children11060653](https://doi.org/10.3390/children11060653)
17. World Health Organization and United Nations Children's Fund. Baby-friendly hospital initiative. Revised, updated and expanded for integrated care. Section 1 Background and implementation. Geneva: WHO, 2009[cited 2024 Mar 26]. 80p. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43593/9789241594967_eng.pdf?sequence=1
18. World Health Organization. Implementation of the Baby-friendly Hospital Initiative eLENA[Internet]. 2013[cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://www.who.int/tools/elena/bbc/implementation-bfhi>
19. Квіташвілі О, редактор. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік. Київ: УІСД МОЗ України; 2015. 460 с.
20. Шафранський ВВ, редактор. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015рік. Київ; 2016. 452 с.
21. Мельник ПС, Слабкий ГО, Дзюба ОМ, Чепелевська ЛА, Кудренко МВ, редактори. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ: МОЗ України; 2017. 516с.
22. Мельник ПС, Слабкий ГО, та ін. редактори. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. Київ: Медінформ; 2018. 458с.
23. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсєнко РО, Виговська ОВ, та ін. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). Здоров'я дитини[Інтернет]. 2018[цитовано 2024 Бер 26];13(1):1-11. Доступно: <https://childhealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1130/1369> doi: [10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059](https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059)

Розробка ефективних стратегій щодо підтримки пари «мати – дитина» в умовах військової агресії, підтримки ГВ є актуальною проблемою для системи охорони здоров'я в Україні.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без фінансової підтримки.

24. Семань-Мінько ІС, Нечитайло ЮМ, Буряк ОГ. Сучасні тенденції грудного вигодовування немовлят та особливості взаємодії пари «мати – дитина». Здоров'я дитини[Інтернет]. 2013[цитовано 2024 Бер 26];3:96-100. Доступно: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/191/191>
25. Нечитайло ЮМ, Семань-Мінько ІС, Буряк ОГ. Сучасні особливості грудного вигодовування дітей першого року життя та догляду за ними. Буковинський медичний вісник. 2013;17(2):97-101. doi: 10.24061/2413-0737.XVII.2.66.2013.75
26. Семань-Мінько ІС, Буряк ОГ, Нечитайло ЮД. Особливості фізичного розвитку немовлят при грудному вигодовуванні у сучасних умовах. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2013;2:40-2.
27. Семань-Мінько ІС, Буряк ОГ, Шкробанець ІД, Нечитайло ЮД. Особливості психомоторного розвитку немовлят при грудному вигодовуванні у сучасних умовах. Одеський медичний журнал. 2013;5:55-8.
28. Знаменська Т, Зброжик Є, Воробйова О, Нікуліна Л, Голота Т. Вплив психоемоційного стресу у вагітних та породіль на стан новонароджених під час військової агресії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(4):5-11. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.1
29. Methodology for monitoring progress towards the global nutrition targets for 2025. Technical report by the WHO-UNICEF Technical Expert Advisory Group on Nutrition Monitoring (TEAM)[Internet]. WHO; 2017[cited 2024 March 26]. 26p. Available from: <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2023/05/WHO-UNICEF-Method-progress-to-nutr-targets-EN.pdf>
30. IFE Core Group. Model joint statement on IFE [Internet]. 2017[update 2023 Sep 21; cited 2024 March 26]. Available from: <https://www.enonline.net/modelifejointstatement>
31. Infant feeding in disasters and emergencies. Breastfeeding and Other Options. AAP[Internet]. 2020[cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://publications.aap.org/DocumentLibrary/Solutions/PCO/FormsTools/disasterfactsheet.pdf>
32. Infant and Young Child Feeding in Emergencies (IYCF-E) Toolkit: Rapid start-up for emergency nutrition personnel[Internet]. 2017[update 2022 Jul; cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://resourcecentre.savethechildren.net/document/infant-and-young-child-feeding-emergencies-iycf-e-toolkit-rapid-start-emergency-nutrition/>
33. IFE Core Group Meeting Report 2023[Internet]. 2024[cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://www.enonline.net/ife-core-group-meeting-report-2023>
34. Кабінет Міністрів України. Про облік внутрішньо переміщених осіб. Постанова від 01 жовтня 2014 року № 509 [Інтернет]. Київ; 2014[оновлено 2023 Лис 24; цитовано 2024 Бер 26]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/509-2014-%D0%BF#Text>
35. Закон про забезпечення прав і свобод внутрішньо переміщених осіб. Відомості Верховної Ради України від 2015 року № 1 ст. 1[Інтернет]. Київ; 2015[оновлено 2023 Гру 30; цитовано 2024 Бер 26]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1706-18#Text>
36. Прищепя Я, Матвіїшина Г. Як через війну скоротилось населення України та що з цим робити: розповідає експерт. Суспільне. Новини[Інтернет]. 2023 Січ 8 [цитовано 2024 Бер 26]. Доступно: <https://suspilne.media/354672-ak-cerez-vijnu-skorotilos-naselenna-ukraini-ta-so-z-cim-robiti-rozpovidae-ekspert/>
37. В Інституті демографії оцінили, як скоротилася чисельність населення України за два роки війни. Слово і діло. Аналітичний портал[Інтернет]. 2024 Лют 26 [цитовано 2024 Бер 26]. Доступно: <https://www.slovoidilo.ua/2024/02/26/novyna/suspilstvo/instytutu-demografii-oczynily-yak-skorotylasya-chyselnist-naselennya-ukrayiny-dva-roky-vijny>
38. Погарська О. Економіка України в умовах війни [слайди Power Point]. Національний банк України; 1 червня 2023 року. Доступно: https://bank.gov.ua/admin_uploads/article/Poharska_pr_01-02.06.2023.pdf?v=4
39. Богдан Т. Фінансово-економічні наслідки війни. LB.ua Дорослий погляд на світ [Інтернет]. 2023 Бер 31 [цитовано 2024 Бер 26]. Доступно: https://lb.ua/blog/tetiana_bohdan/550614_finansovoekonomichni_naslidki.html

MANAGEMENT OF BREASTFEEDING SUPPORT IN THE CONDITIONS OF WAR

V. Bezruk¹, I. Seman-Minko¹, I. Shkrobanets², T. Bulyk¹, L. Rynzhuk¹, M. Hresko¹, N. Vasylieva¹, M. Velia¹

Bukovinian State Medical University¹

(Chernivtsi, Ukraine),

National Academy of Medical Sciences of Ukraine²

(Kiev, Ukraine)

Summary.

Breastfeeding is the only natural way to provide a baby with the nutrients essential for healthy growth and development. Virtually all mothers can breastfeed their babies if they receive support from their families, the health care system, and society.

In international and domestic law, armed aggression against a sovereign country is associated with the term «war». Wars are always equated with physical threat and psycho-emotional stress. A state of stress occurs even in babies, the main factor of which is the psycho-emotional state of their mothers.

The article analyzes both the positive effects of breastfeeding on the infant's organism and the mechanisms of psycho-emotional stress associated with military events in the interaction of the «mother-child» pair. The objective of the research is to develop existing guidelines, recommendations and the algorithm of actions aimed at supporting breastfeeding in emergencies for the family, health system and society, followed by generalization and presentation of the management methodology involving institutions in the areas of cooperation considering the support of breastfeeding in conditions of war. Conducting further studies with the development of effective strategies to support the «mother-child» pair in the context of ensuring existence, in conditions of military aggression, is an urgent issue for the health care system in Ukraine.

The scientific researches were 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: Newborns; Breastfeeding; Childbirth; Mother-child pair; Psycho-emotional stress; Medical care; War; Internally Displaced Persons.

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>

Семань-Мінько Інна Степанівна – асистентка закладу вищої освіти кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: seman-minko@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4285-1684>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HSF-3747-2023>

Шкробанець Ігор Дмитрович – доктор медичних наук, професор, начальник лікувально-організаційного управління Національної академії медичних наук України (м. Київ, Україна).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2778-2463>

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>

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>

Греско Марина Дмитрівна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: maryna.gresko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9010-1574>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8124-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57313850900>

Васильєва Наталія Володимирівна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: vasylyjeva.nataliia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6269-906X>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-1108-2017>

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.uri?authorId=57224579831>

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>

Inna Seman-Minko – Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: seman-minko@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4285-1684>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HSF-3747-2023>

Igor Shkrobanets – Doctor of Medicine, PhD, MD, Professor, Head of the Department of Medical and Organizational Management, National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kiev, Ukraine).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2778-2463>

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>

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>

Maryna Hresko – PhD, MD, Associate professor, Associate professor Department of Obstetric and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: maryna.gresko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9010-1574>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8124-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57313850900>

Nataliya Vasylijeva – PhD, MD, Associate professor, Associate professor Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: vasylyjeva.nataliia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6269-906X>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-1108-2017>

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.uri?authorId=57224579831>



УДК: 616.832-001-06:611.96]-036.82:615.8(43.3/5)
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.21

ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМИ ТАЗОВИХ ОРГАНІВ ВНАСЛІДОК ТРАВМ СПИННОГО МОЗКУ В УКРАЇНІ

О. Б. Неханевич¹, О. Л. Смирнова¹,
В. С. Васильченко¹, Р. Г. Лосєва²

Дніпровський державний медичний університет¹
(м. Дніпро, Україна),
Національний університет фізичного виховання
і спорту України² (м.Київ, Україна)

Резюме

У статті наведені результати огляду літератури, здійснена спроба дати оцінку існуючим методам прогнозування та охарактеризувати проблемне поле системи фізичної реабілітації осіб з порушенням функції тазових органів внаслідок травм спинного мозку. У дослідженні використані методи теоретичного аналізу й узагальнення, метод порівняння та документальний метод. Виявлено, що основними напрямками наукових досліджень проблематики реабілітації осіб з травмами спинного мозку є реабілітація у гострому періоді травми, медична реабілітація, реабілітаційні втручання протягом довготривалого періоду, систематизація реабілітаційного процесу та впровадження сучасних підходів. Недостатньо удосконалена система реабілітації осіб з порушенням функції тазових органів внаслідок травм спинного мозку на віддалених етапах вимагає пошуку та запровадження сучасних, доступних та ефективних форм і програм активної реабілітації. Ефективність реабілітації залежить від раціональної координації діяльності багатьох фахівців. Це актуалізує питання щодо регуляції роботи мультидисциплінарних команд у лікувально-реабілітаційних установах, що надають як первинну допомогу таким пацієнтам, так і забезпечують їх супровід упродовж усього реабілітаційного процесу. Наголошено, що в процес реабілітації та соціальної адаптації пацієнтів з порушенням функції тазових органів внаслідок травм спинного мозку необхідно включати відповідні реабілітаційні заходи та технології, які б адаптували хворого до повсякденного життя, побутових і професійних умов за рахунок підвищення якості його життя.

Доведено, що зазначена проблема залишається досі актуальною, а питання комплексного застосування реабілітаційних заходів у процесі відновного лікування потребує нових наукових розробок, що сприятимуть зменшенню кількості негативних наслідків захворювання, які впливають на якість життя хворих. На сучасному етапі є потреба у подальших дослідженнях щодо розробки критеріїв прогнозування рівня функціонального відновлення функції тазових органів у пацієнтів із травмою спинного мозку, що буде основою вибору стратегії реабілітаційних заходів і технологій для забезпечення оптимального співвідношення витрат системи охорони здоров'я та ефективності реабілітаційних заходів в аспекті підвищення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: травма спинного мозку; реабілітація; прогнозування; органи тазу; сечовий міхур; кишківник; якість життя.

Вступ

У цій оглядовій статті розглядаються отримані результати пошукової роботи щодо визначення пріоритетності реабілітаційних заходів та підходів до вирішення нагальних потреб людей із травмами спинного мозку (ТСМ). Переломи хребта часто супроводжуються травмуванням структур спинного мозку та неврологічними розладами. Частота травм, ускладнених неврологічними порушеннями, становить 40 % для шийного та 15-20 % – для грудного відділів. За даними Grossman S. D., на кожні 10 000 осіб 23 мають травми хребта, і 10-17 % з них ускладнені параплегіями або тетраплегіями. На травми хребта припадає 5 % від усіх травм, причому 50 % з них – це пошкодження грудного та поперекового відділів хребта (Th11-L2). Встановлено, що до 40 % усіх ТСМ припадає на рівень Th12-L1. ТСМ є причиною тривалої інвалідності, яка значною мірою впливає на якість життя майже 27 мільйонів людей у всьому світі [1].

Спинний мозок є провідником центральної нервової системи, який забезпечує безперервний зв'язок між мозком і усіма структурами нашого тіла шляхом передачі складної сенсорної та рухової інформації, необхідної для оптимізації роботи вегетативної системи, рухової та рефлексорної діяльності.

Травматичне ушкодження спинного мозку призводить до переривання аферентних та еферентних нервових шляхів та зв'язків між структурами головного та спинного мозку. Наслідком такої травматизації є серйозні порушення рухових, сенсорних та вегетативних функцій організму людини на рівні ураження та нижче за нього [2].

Аксіомою є те, що ураження спинного мозку чинить значний вплив на всі аспекти життя людини. На відміну від впливу ТСМ на мобільність, глибокі зміни у вегетативній фізіології, такі як функція сечового міхура та кишечника, не отримали достатньої актуалізації та пропорційного рівня наукового вивчення. Дисфункція соматичних і вегетативних ланцюгів, необхідних для успішної евакуації сечового міхура або кишечника, а також для стримування потягу до сечовипускання або дефекації до того, поки евакуація не буде бажаною, є одним із найбільш поширених і клінічно визначених супутніх патологічних станів при ТСМ. Отримавши в клініці назву нейрогенний сечовий міхур та нейрогенний кишечник, клініка спостерігається у понад 60 % популяції хворих на ТСМ, для яких ці зміни функціонування вважаються навіть більш значущими порівняно з відновленням можливості ходити. Втрата контролю над сечовипусканням внаслідок травми спинного мозку впливає на автономію,

участь і гідність людини і може спричинити ускладнення, що загрожують життю. Важливість дисфункції кишківника та сечового міхура, пов'язаної з ТСМ, вимагає значно більшої уваги дослідників у цій галузі [3, 10, 11]. За даними Khadour, YA, Ebrahim, B. & Khadour, FA симптоми дисфункції нижніх сечових шляхів є частим явищем серед пацієнтів із ТСМ, понад 80 % з них відчують дисфункцію сечового міхура або симптоми нижніх сечових шляхів. Це спричиняє значне зниження якості життя пацієнтів із ТСМ [4]. З іншого боку, у дослідженні Richard-Denis A., Benazet D., Thompson C., & Mac-Thiong J. M. доведено, що саме показник мобільності є єдиним функціональним аспектом, суттєво пов'язаним з усіма областями якості життя (фізичною, психологічною, соціальною та екологічною) у пацієнтів з ТСМ. А навчання мобільності (рухливість у ліжку, рухливість з технічними допоміжними засобами або без них, переміщення, у тому числі сходами) має бути важливою частиною реабілітаційного процесу з метою оптимізації якості життя у довготривалому реабілітаційному періоді [5].

Матеріал та методи дослідження

Протягом 2023 року було проведено пошук та аналіз літературних джерел з використанням науково-метричних пошукових систем та бібліографічних баз PubMed, Scopus, Web of Science, Scholar Google, Наукова електронна бібліотека періодичних видань НАН України. У дослідженні було використано теоретичний аналіз, синтез, узагальнення науково-методичної літератури. Матеріалами опрацювання стали оприлюднені документи та інформаційні джерела Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), нормативно-правові акти України щодо реалізації медичної реабілітації, публікації наукових досліджень. Глибина пошуку складала 10 років. Пошуковими запитами були: «травма спинного мозку», «функція тазових органів», «реабілітація», «нейрогенний сечовий міхур», «нейрогенний кишківник». Було опрацьовано 69 джерел наукової літератури.

Дослідження проведено з урахуванням біоетичних аспектів, про що засвідчує ухвала комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету № 13 від 08.11.2023.

Результати дослідження

Опублікований нещодавно огляд наукової літератури, що присвячений проблемам осіб з травмами хребта та спинного мозку встановив переважну орієнтованість на висвітлення особливостей лікування та реабілітації хворих у гострому періоді спінальної травми [6].

У 2022 році опубліковані результати дослідження Moghalu, O., Stoffel, J. T., Elliott, S. P., Welk, B., Zhang, C., Presson, A., & Myers, J., щодо пов'язаних з часом змін в симптомах дисфункції сечового міхура та задоволення пацієнтів якістю життя після травми спинного мозку. Згідно з отриманими даними, у довготривалій перспективі протягом 20 років після травми збільшилася кількість використання постійної катетеризації сечового міхура порівняно з переміжною. При цьому суб'єктивна оцінка якості життя показала збільшення задоволеності

функцією сечового міхура. Автори пояснюють це зміною пацієнтами свого уявлення про якість життя. Таким чином кореляція між симптомами та їх фізичним і психічним станом стає меншою [7].

У 2023 році Khadour F. A., Khadour, Y. A. Xu, J. Meng, L. Cui, & Xu T. опублікували результати дослідження, яке мало на меті описати програми менеджменту кишечника, які використовують люди з ТСМ у Китаї, і вплив дисфункції кишечника на якість життя. Отримані результати свідчать про значний вплив дисфункції кишечника на якість життя пацієнтів з ТСМ, а у деяких випадках навіть більше, ніж дисфункція сечового міхура, провокуючи майже у половині випадків симптоми автономної дисрефлексії (такі як головний біль, пітливість або дискомфорт) [8].

Не менш важливою для пацієнтів з ТСМ виявилася якість сексуального життя. У 2023 році опубліковані дані дослідження Acosta-Santillán P. L. та співавт. щодо оцінки якості сексуального життя у мексиканських чоловіків після ТСМ. За допомогою модифікованого опитувальника незадоволеність якістю свого статевих життя виявлено майже у половині опитаних, а також встановлена закономірність порушень статевої функції залежно від рівня травми. Так майже 90 % опитаних, які були незадоволені якістю свого статевих життя, мали саме грудний або вищий рівень ушкодження [9]. Вже майже 10 років тому, у березні 2017 році, Фонд Крейга Х. Нільсена провів семінар з метою визначення, націлення та прискорення дослідницької діяльності щодо впливу дисфункції кишечника та сечового міхура на якість життя осіб з ТСМ [10]. Захід відбувся у Вашингтоні, округ Колумбія, та мав 3 основні цілі:

- визначити найбільш перспективні підходи, для яких 10-річний термін буде вважатися розумним і досяжним;
- об'єднати дослідників і клініцистів для обміну інформацією та посилення спілкування та співпраці між ними;
- налагоджувати співпрацю між лідерами медичних, промислових, адвокатських, дослідницьких, регуляторних і фінансових організацій для прискорення майбутніх підходів, які забезпечують більш ефективні варіанти лікування.

У межах семінару вдалося підтвердити високу вірогідність такої супутньої патології, як дисфункції кишечника та сечового міхура. Для 78 % учасників опитування проблеми з кишечником вважалися такими ж або більш важливими, ніж нетримання сечі [10]. Нетримання кишечника є важливою та постійною проблемою, яка може призвести до госпіталізації. П'ятдесят шість відсотків пацієнтів із ТСМ підтвердили, що були госпіталізовані принаймні один раз через проблеми з кишечником протягом року, 68 % з яких в екстремній формі. Проблеми з кишечником стали причиною відмови від участі у соціальних заходах протягом року для 55 % осіб із ТСМ. Для більшості (63 %) зміни у стані здоров'я кишечника суб'єктивно оцінювалися як «погіршення» [10]. Нетримання сечі та інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) справедливо вважаються найпоширенішими ускладненнями моторної та сенсорної дисфункції нижніх сечовивідних

шляхів [10]. Очевидно, що найбільш вірогідною причиною такої розповсюженості ІСШ серед пацієнтів з ТСМ є значна кількість факторів ризику її виникнення [12].

В Україні реабілітація у сфері охорони здоров'я набула законодавчого регулювання, в результаті чого було визначено державну політику, стратегію, принципи і завдання, що відповідає світовим підходам до реабілітації [13]. У 2020 році було прийнято Закон «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я», де у статті 27 визначено, що реабілітаційна допомога надається на первинному, вторинному та третинному рівнях медичної допомоги [14, 15].

У 2021 році затверджено Постанову кабінету міністрів України від 3.11.2021 р. № 1268 «Питання організації реабілітації у сфері охорони здоров'я», яка у пункті 8 також визначила надання реабілітаційної допомоги на первинному рівні медичної допомоги та надавачів відповідних послуг [16]. У вказанному документі уточнено, що надання послуг забезпечується фахівцями з реабілітації, які надають реабілітаційну допомогу самостійно та/або амбулаторними реабілітаційними закладами, що працюють разом з практиками (груповими практиками) первинної медичної допомоги. Також окремо зауважено, що лікарі, які надають первинну медичну допомогу, направляють осіб, що потребують реабілітації, для надання реабілітаційної допомоги відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я та за потреби взаємодіють між собою. Це узгоджено з Переліком медичних послуг первинної медичної допомоги, який визначений Наказом МОЗ України від 19.03.2018 р. № 504 «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги» [17]. У роз'ясненні від Національної служби здоров'я України щодо принципу оплати послуг за пакетом «Реабілітаційна допомога дорослим та дітям у стаціонарних умовах» та «Реабілітаційна допомога дорослим та дітям у амбулаторних умовах» наголошується на необхідності послуги з реабілітації відповідно індивідуальному плану, розробленому мультидисциплінарною реабілітаційною командою [18, 19, 20]. Саме важливість мультидисциплінарного підходу доведено і в роботах інших авторів [6]. Згідно з роз'ясненням, реабілітаційна допомога особам після травми спинного мозку надається стаціонарно та амбулаторно з початком першого реабілітаційного циклу упродовж 0-4 тижнів після виписки/переведення зі стаціонару з приводу лікування травми у термін впродовж 24 місяців. Подальші цикли відповідно до потреб пацієнта [21].

Також у наказі МОЗ України від 16.11.2022 р. № 2083 «Про затвердження Порядку організації надання реабілітаційної допомоги на реабілітаційних маршрутах» зазначаються критерії надходження та завершення етапів реабілітаційної допомоги для пацієнтів після ТСМ. Зазначаються місце надання та загальні завдання медичної та реабілітаційної допомоги під час відповідного етапу. Зокрема менеджмент нейрогенного сечового міхура та кишківника рекомендовано починати вже на етапі гострої реабілітації, а одним з критеріїв переходу на наступний етап є початок проведення переміжної катетеризації сечового міхура [22].

За результатами дослідження Шимон В. М. та співавт., прогностично позитивною виявилась реалізація

принципу ранньої післяопераційної мобілізації у ліжку. А найкращим методом стимуляції скоротливої функції сечового міхура при ускладненій травмі хребта стала невинновано забута система Монро, яку використовували поряд з транскутанною стимуляцією як сечового міхура, так і кишківника [23].

Щодо конкретних проблем у пацієнтів з ТСМ, цікавим виявилось дослідження Салеева А. Д. та співавт. з описанням результатів реабілітаційних заходів осіб із наслідками ураження хребта та спинного мозку. Вже на етапі розподілу у групи виявилось, що порушення функції тазових органів наявні у 100 % пацієнтів, тоді як нейротрофічні ураження м'язів тканин (пролежні) та гетеротопічна осифікація лише у 6,8 % та 2,2 % відповідно. Завдяки системі розподілу пацієнтів на групи залежно від рівня втрати рухових функцій та проведення заходів реабілітації, відповідно до розроблених алгоритмів, для кожної групи вдалося досягти значних позитивних результатів у відновленні рівня рухових функцій, самообслуговування, розширення меж пересування, зменшення залежності від сторонньої допомоги. Проте залишилось недостатньо вивченим питання впливу розробленої програми реабілітації на зміни функцій сечового міхура та кишківника [24].

У свою чергу, порушення функції сечового міхура у пацієнтів з ТСМ продовжує турбувати дослідників та надихає на подальші пошуки її вирішення. Ці порушення є поширеними ускладненнями після травми спинного мозку як у гострому так і у довготривалому періоді реабілітації. У пацієнтів можуть спостерігатися різноманітні порушення функції нирок, інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ), сечокам'яна хвороба, рак сечового міхура та, зрештою, такі небезпечні для життя ускладнення, як важкий сепсис або ниркова недостатність. Належний догляд за пацієнтом може запобігти ІСШ та нетриманню сечі, зменшити медикаментозне навантаження і зберегти функцію нирок [25].

Багато дослідників на сучасному етапі намагаються знайти алгоритми прогнозування розвитку порушень функції сечового міхура та їх впливу на суб'єктивне відчуття задоволеності якістю власного життя у пацієнтів з ТСМ. Дослідники Chen, S. F., Lee, Y. K., & Kuo, H. C. у 2022 році спробували використати ретроспективний аналіз показників функції нирок та сечового міхура, а також анкетування. Цікавим та показовим виявилось рішення розділити учасників на дві групи порівняння, які склалися з пацієнтів на консервативних методах менеджменту та після хірургічного лікування. Завдяки достатній кількості пацієнтів та гармонійному розподілу у групах, вдалося отримати результати достатньої достовірності для прогнозування [26]. З іншого боку доведено, що не існує жодного єдиного показника, який можна було б використати для оцінки дисфункції сечового міхура та кишківника у всіх клінічних дослідженнях. У свою чергу, комбінація інструментів оцінки (об'єктивних і суб'єктивних), які слід використовувати разом у всьому спектрі медичної допомоги, здається критично важливою для найкращого охоплення змін і розробки прогностично кращих методів лікування [11].

Серед обраних 15 методів клінічної оцінки нейрогенних симптомів і ускладнень сечовивідних шляхів та 12 інструментів клінічної оцінки функції кишечника

в осіб із ТСМ, на завершених першій фазі оглядів було рекомендовано розглядати 5 систем оцінки для сечового міхура та три кишкових. Для оцінки дисфункції сечового міхура: опитувальник якості життя (SCI-QOL) – щодо ускладнень сечового міхура; SCI-QOL – щодо труднощів лікування сечового міхура; оцінка симптомів нейрогенного сечового міхура (NBSS); Quality of Life in Spinal Cord Injury Patients with Urinary Difficulties або Qualiveen 30; опитувальник Kings Health. Для кишечника: SCI-QOL труднощі управління кишечником; Шкала нейрогенної кишкової дисфункції (NBDS) 53 і Брістольська шкала форми калу (BSFS). Міжнародний базовий набір даних про функцію кишечника також був рекомендований як додатковий. Інші індекси рекомендовані як дослідницькі за потребою [11].

Говорячи про якість життя та зручність менеджменту сечового міхура, особливо для осіб з обмеженою функціональною здатністю верхніх кінцівок, неможливо не брати до уваги спосіб для забезпечення евакуації сечі із сечового міхура. Переривчаста катетеризація є визнаною найкращою практикою менеджменту сечового міхура, яка базується на доказах, у людей із дисфункцією сечовипускання через нейрогенний сечовий міхур [27], у тому числі, внаслідок травми спинного мозку [28]. На практиці ж, враховуючи реалії сучасного життя, перед кожним пацієнтом постає питання фінансової складової та використання одноразового сечового катетера повторно, або так званої чистої катетеризації, навіть попри ризики розвитку інфекції сечовивідних шляхів та травмувань уретри. У публікації Р. W. New, 2020 р. наводяться результати порівняльного аналізу, а також дані дослідження М.Аvery, 2018 р. [29], із демонстрацією переконливих доказів одноразового використання стерильних гідрофільних катетерів, що прогностично має більш сприятливий вплив на запобігання розвитку ускладнень та підвищення задоволеності від життя. У той же час, це питання потребує більш детального вивчення з урахуванням особливостей державного медичного забезпечення кожної окремої країни.

Нарешті, повертаючись до теми покращення функціонального стану сечового міхура та кишечника, слід звернути увагу на систематичний огляд літератури щодо оцінки ефективності передових методів електростимуляції для управління функціями кишечника та сечового міхура у пацієнтів із травмою спинного мозку, проведений у 2022 році. Даний огляд підтвердив високу пріоритетність вирішення цих питань для пацієнтів з ТСМ та

продемонстрував ефективність різних методів та підходів. Так, наприклад, стимуляція м'язів черевного преса дозволяє значно поліпшити роботу кишечника та вплинути на час проходження через товсту кишку. У свою чергу стимуляція великогомілкового та корінця крижового нерва дозволили покращити контроль не тільки над кишківником, але й над сечовим міхуром. У роботі описані чотири дослідження з використанням контролю сечового міхура за методом Brindley та його позитивний вплив на збільшення ємності і водночас повне спороження сечового міхура у більшості суб'єктів, зниження інфекції сечовивідних шляхів, збільшення активності перистальтики від попереочноободової кишки до прямої та, у цілому, покращення якості життя [30].

Підсумовуючи представлений огляд, автори дійшли висновку, враховуючи таке різноманіття доступних методів впливу на функцію тазових органів, ці потреби перестати бути значною проблемою для цієї категорії пацієнтів. Водночас обґрунтовується доцільність продовжити дослідницьку діяльність у цьому напрямку, оскільки залишаються невирішеними такі завдання як зменшення ризику інфікування стимуляційних електродів, зменшення побічних ефектів цієї процедури на сексуальну активність осіб з ТСМ та зниження порогу стимуляції [30].

Висновки

Аналіз літературних джерел показав, що на сучасному етапі залишається потреба у подальших дослідженнях та удосконаленні комплексної стратегії щодо розробки та впровадження факторів прогнозування, які дозволять сформувати програми реабілітаційних заходів для хворих з порушенням функції тазових органів внаслідок травм спинного мозку для адаптації їх до повсякденного життя, побутових і професійних умов за рахунок підвищення якості життя.

Методи дистанційного опитування зарекомендували себе як ефективні та доступні способи для швидкого отримання інформації, проте надійність отриманих даних викликає сумніви у зв'язку з відсутністю об'єктивного клінічного контролю.

Незважаючи на сформований комплекс реабілітаційних заходів за програмою державних гарантій Національної Служби Здоров'я України, дійсно існує практична проблема цілісності реабілітаційного процесу для осіб з порушенням функції тазових органів внаслідок травм спинного мозку від оперативного втручання до одужання чи заміщення втрачених функцій.

Література:

1. Grossman SD, Wolfe BB, Yasuda RP, Wrathall JR. Alterations in AMPA receptor subunit expression after experimental spinal cord contusion injury. *J Neurosci.* 1999;19(14):5711-20. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-14-05711.1999
2. Smachylo V, Nesterenko O, editor. Modern approaches to ensuring sustainable development[Internet]. Katowice; 2023[cited 2024 Mar 5]. 700p. Part 2. Social, Psychological and Pedagogical Aspects of Ensuring Sustainable Development in Education. Беспалова О, Сітовський А, Блажко О. Аналіз ключових проблем пацієнтів із травмами спинного мозку на рівні структури, функції і активності, та методи їх оцінювання. с. 310-9. Available from: <http://www.wydawnictwo.wst.pl/uploads/files/33ba92a74a7c70f8ce3859b114f45150.pdf>
3. Holmes GM, Hubscher CH, Krassioukov A, Jakeman LB, Kleitman N. Recommendations for evaluation of bladder and bowel function in pre-clinical spinal cord injury research. *J Spinal Cord Med.* 2020;43(2):165-76. doi: 10.1080/10790268.2019.1661697
4. Khadour YA, Zheng M, Khadour FA. Arabic version of the SF-Qualiveen: cross-cultural adaptation, translation, and validation of urinary disorder-specific instruments in patients with multiple sclerosis. *BMC Urol.* 2024;24(1):37. doi: 10.1186/s12894-024-01429-4
5. Richard-Denis A, Benazet D, Thompson C, Mac-Thiong JM. Determining priorities in functional rehabilitation related to quality of life one-year following a traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2020;43(2):241-6. doi: 10.1080/10790268.2018.1517138

6. Федорович О, Передерій А. Сучасний стан реабілітації осіб з травмами хребта та спинного мозку в Україні. Спортивна наука України[Інтернет]. 2017[цитовано 2024 січ 8];3:40-6. Доступно: <https://sportsscience.ldufk.edu.ua/index.php/snu/article/view/610>
7. Moghalu O, Stoffel JT, Elliott SP, Welk B, Zhang C, Presson A, et al. Time-Related Changes in Patient Reported Bladder Symptoms and Satisfaction after Spinal Cord Injury. *J Urol*. 2022;207(2):392-9. doi: 10.1097/JU.0000000000002228
8. Khadour FA, Khadour YA, Xu J, Meng L, Cui L, Xu T. Effect of neurogenic bowel dysfunction symptoms on quality of life after a spinal cord injury. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):458. doi: 10.1186/s13018-023-03946-8
9. Acosta-Santillán PL, Toro-Sashida MF, Rosas-Mendoza AV, Fuentes-Orozco C, Jasso-García K, García de León-Flores P, et al. Quality of sexual life in Mexican men after spinal cord injury. *J Rehabil Med*[Internet]. 2023[cited 2024 Mar 3];55: jrm11641. Available from: <https://medicaljournalssweden.se/jrm/article/view/11641> doi: 10.2340/jrm.v55.11641
10. Wheeler TL, Bowel and Bladder Workshop Participants, de Groat W, Eisner K, Emmanuel A, French J, et al. Translating promising strategies for bowel and bladder management in spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2018;306:169-176. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.05.006
11. Tate DG, Wheeler T, Lane GI, Forchheimer M, Anderson KD, Biering-Sorensen F, et al. Recommendations for evaluation of neurogenic bladder and bowel dysfunction after spinal cord injury and/or disease. *J Spinal Cord Med*. 2020;43(2):141-64. doi:10.1080/10790268.2019.1706033
12. Kennelly M, Thiruchelvam N, Averbeck MA, Konstatinidis C, Chartier-Kastler E, Trøjgaard P, et al. Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Intermittent Catheterisation in a Community Setting: Risk Factors Model for Urinary Tract Infections. *Adv Urol*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 2];2019:2757862. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2019/2757862> doi: 10.1155/2019/2757862
13. World Health Organization. Rehabilitation in health systems: guide for action[Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019[cited 2024 Jan 9]. 72p. Available from: who.int/publications/i/item/9789241515986
14. Закон України про реабілітацію у сфері охорони здоров'я від 03.12.2020р. № 1053-IX. Відомості Верховної Ради (ВВР) [Інтернет]; 2021[оновлено 2023 Вер 7; цитовано 2024 Січ 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text>
15. Закон України про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення від 19.10.2017р. № 2168-VIII. Відомості Верховної Ради (ВВР) [Інтернет]; 2018[оновлено 2024 Лют 11; цитовано 2024 Січ 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text>
16. Кабінет Міністрів України. Питання організації реабілітації у сфері охорони здоров'я. Постанова кабінету міністрів України від 03.11.2021р. № 1268[Інтернет]. Київ; 2021[цитовано 2024 Бер 9]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1268-2021-%D0%BF#Text>
17. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 19.03.2018р. № 504 [Інтернет]. Київ; 2018[оновлено 2022 Бер 4; цитовано 2024 Бер 9]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0348-18#Text>
18. Кабінет Міністрів України. Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році. Постанова Кабінету Міністрів України від 29.12.2021р. № 1440[Інтернет]. Київ; 2021[оновлено 2022 Лис 15; цитовано 2024 Січ 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-%D0%BF#Text>
19. Національна служба здоров'я України. Роз'яснення від Національної служби здоров'я України щодо принципу оплати послуг за пакетом «Реабілітаційна допомога дорослим та дітям у стаціонарних умовах» від 01.02.2023р. № 3633/6-15-23[Інтернет]. 2023[цитовано 2024 Січ 10]. Доступно: <https://nszu.gov.ua/storage/editor/files/list-zoz-stats-reabilitatsiya.PDF>
20. Національна служба здоров'я України. Роз'яснення від Національної служби здоров'я України щодо принципу оплати послуг за пакетом «Реабілітаційна допомога дорослим та дітям у амбулаторних умовах» від 31.01.2023р. № 3378/6-15-23[Інтернет]. 2023[цитовано 2024 Січ 10]. Доступно: <https://nszu.gov.ua/storage/editor/files/list-zozamb-reabilitatsiya.PDF>
21. Національна служба здоров'я України. Оновлене роз'яснення від Національної служби здоров'я України щодо принципів кодування основного та додаткових діагнозів при наданні реабілітаційної допомоги за пакетами «Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у стаціонарних умовах» та «Реабілітаційна допомога дорослим і дітям у амбулаторних умовах» від 02.06.2023р. № 19917/6-15-23[Інтернет]. 2023[цитовано 2024 Січ 10]. Доступно: <https://nszu.gov.ua/storage/editor/files/19917-6-15-23.pdf>
22. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Порядку організації надання реабілітаційної допомоги на реабілітаційних маршрутах. Наказ МОЗ України від 16.11.2022р. № 2083 [Інтернет]. Київ; 2022[оновлено 2022 Гру 20; цитовано 2024 Бер 9]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1516-22#Text>
23. Шимон ВМ, Котурбач ІІ, Шерегій АА, Шимон МВ, Пушкаш ІІ. Реабілітація хворих з ускладненою травмою хребта. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2017;17(4):239-44.
24. Салєєва АД, Шевченко СД, Кабаненко ІВ, Юткін ВМ. Результати реабілітаційних заходів в осіб із наслідками ураження хребта та спинного мозку. Ортопедія, травматологія і протезування. 2019;1:45-50. doi: 10.15674/0030-59872019145-50
25. Wu SY, Jhang JF, Liu HH, Chen JT, Li JR, Chiu B, et al. Long-Term Surveillance and Management of Urological Complications in Chronic Spinal Cord-Injured Patients. *J Clin Med*. 2022;11(24):7307. doi: 10.3390/jcm11247307
26. Chen SF, Lee YK, Kuo HC. Satisfaction with Urinary Incontinence Treatments in Patients with Chronic Spinal Cord Injury. *J Clin Med*. 2022;11(19):5864. doi: 10.3390/jcm11195864
27. Newman DK, Rovner ES, Wein AJ. Clinical application of urologic catheters, devices and products[Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018[cited 2024 Jan 7]. Chapter. Goetz LL, Droste L, Klausner AP, Newman DK. Catheters used for intermittent catheterization. p.47-77. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-14821-2_2 doi: 10.1007/978-3-319-14821-2_2
28. New PW. The evidence supporting single-use intermittent catheters in people with spinal cord injury. *Spinal Cord Ser Cases*[Internet]. 2020[cited 2024 Jan 7];6(1):89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528086/> doi: 10.1038/s41394-020-00339-5
29. Avery M, Prieto J, Okamoto I, Cullen S, Clancy B, Moore KN, et al. Reuse of intermittent catheters: a qualitative study of IC users' perspectives. *BMJ Open*[Internet]. 2018[cited 2024 Jan 7];8(8): e021554. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/8/e021554.long> doi: 10.1136/bmjopen-2018-021554
30. Fallahzadeh Abarghuei A, Karimi MT. Evaluation the Efficiency of Electrical Stimulation Advanced Methods on Management of Bowel and Bladder Functions in Spinal Cord Injury Subject; A Systematic Review of Literature. *Bull Emerg Trauma*[Internet]. 2022[cited 2024 Jan 7];10(1):1-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8818104/> doi: 10.30476/beat.2021.89300.1227

PROBLEMS AND PROSPECTS OF PHYSICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH PELVIC ORGAN DYSFUNCTION AS A RESULT OF SPINAL CORD INJURIES IN UKRAINE

O. Nekhanevych¹, O. Smyrnova¹, V. Vasilchenko¹, R. Losieva²

Dnipro State Medical University¹
(Dnipro, Ukraine),

National University of Ukraine on Physical Education and Sport²
(Kyiv, Ukraine)

Summary.

The article presents the results of a review of the literature on the problem and attempts to give an assessment of the existing forecasting methods to describe the problem field of the system of physical rehabilitation of people with dysfunction of the pelvic organs as a result of spinal cord injury. The research used theoretical analysis and synthesis, comparison of methods, documentary method. It was revealed that the main areas of research in the field of rehabilitation of people with spinal cord injuries include: rehabilitation in acute injuries, medical rehabilitation, rehabilitation interventions during spa treatment, rehabilitation process and implementation of new approaches to it. The insufficiently improved system of rehabilitation of people with pelvic organs dysfunction as a result of spinal cord injuries at remote stages of treatment requires search and introduction of modern, mobile, accessible and effective forms and programs of active rehabilitation. Efficiency of rehabilitation depends on rational coordination of many specialists. It actualizes the issue of work of multidisciplinary teams in medical institutions providing both primary care of such patients and their support throughout the rehabilitation process. It is emphasized that the process of rehabilitation and social adaptation of patients with pelvic organs dysfunction as a result of spinal cord injuries should include appropriate rehabilitation measures and technologies that would adapt the patient to everyday, domestic and professional conditions by improving the quality of life. It is proved that this problem is still relevant and the issue of integrated use of rehabilitation measures in the process of rehabilitation treatment requires new scientific developments that will help to reduce the number of negative consequences of the disease that affect the quality of life of patients. At the present stage there is a need for further research on the development of predictive factors of the level of functional recovery of the pelvic organs in patients with spinal cord injury, which will be the basis for choosing the strategy of rehabilitation measures and technologies to ensure the optimal correlation of the costs of the health system and the effectiveness of rehabilitation measures in terms of improving the quality of life of patients.

Key words: Spinal Cord Injury; Rehabilitation; Prognosis; Pelvic Organs; Bladder; Bowel; Quality of Life.

Контактна інформація:

Неханевич Олег Борисович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)
e-mail: 202@dnu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0307-784X>
Researcher ID: <http://www.researcherid.comAAD-7945-2022>
Scopus Author ID: 57193910463

Смирнова Олена Леонідівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)
e-mail: smidma202@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2354-5380>

Васильченко Володимир Сергійович – асистент кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)
e-mail: vasilchenko2301@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-2824-7650>
Researcher ID: <http://www.researcherid.comKГМ-2477-2024>

Лосєва Регіна Геннадіївна – студентка Національного університету фізичного виховання і спорту України (м.Київ, Україна)
e-mail: regi.loseva30@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9074-8795>

Contact Information:

Oleh Nekhanevych – Dr. Sci., Professor, Head of Department of Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)
e-mail: 202@dnu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0307-784X>
Researcher ID: <http://www.researcherid.comAAD-7945-2022>
Scopus Author ID: 57193910463

Olena Smyrnova – PhD, Assistant, Associate Professor of Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Dnipro State Medical University (Dnipro Ukraine)
e-mail: smidma202@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2354-5380>

Volodymyr Vasilchenko – assistant of Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)
e-mail: vasilchenko2301@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-2824-7650>
Researcher ID: <http://www.researcherid.comKГМ-2477-2024>

Riehina Losieva – student of National University of Ukraine on Physical Education and Sport (Kyiv, Ukraine)
e-mail: regi.loseva30@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9074-8795>



Надійшло до редакції 11.02.2024 р.
Підписано до друку 12.05.2024 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

UDC: 616.12-008.318-071-053.2/.6

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.22

*T. Kryuchko, S. Tanianska, Yu. Ruban,
M. Oliinichenko, S. Lytus*

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

DAILY HOLTER ECG MONITORING IN THE DIAGNOSTIC ALGORITHM OF HEART RHYTHM AND CONDUCTION DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Summary

Recent years have seen an increase in the prevalence of cardiac arrhythmias and conduction disorders in children, which are not always diagnosed in time. In order to verify the nature of arrhythmias in pediatrics as well as in therapy, an accessible and informative method of daily Holter ECG monitoring (DHECGM) is widely used.

Aim of the study was to assess the practical value of DHECGM in the algorithm for diagnosing heart rhythm and conduction disorders in pediatric patients.

Materials and Methods: Analysis of DHECGM was performed in 48 children who were hospitalized in the pediatric department of the Specialized Pediatric Care Center (SPCC) of the Poltava Regional Clinical Hospital (PRCH) in 2022-2023.

Research results. Sinus tachyarrhythmia or bradyarrhythmia, wandering atrial pacemaker was detected in half of the patients studied. Supraventricular and/or ventricular extrasystoles were detected in 87.5 % of children. Bi-, tri- and quadrigeminy were observed in 14 (27.1 %) of the patients. First or second degree sinoatrial block was observed in 25 % of patients. Atrioventricular block of 1st or 2nd degree (Mobitz type) with Wenkenbach-Samoilov periods was observed in 8 patients (16.6 %). Combined rhythm and conduction disturbances were observed in 82.3 % of the children studied. The article is illustrated by clinical cases of cardiac rhythm and conduction disorders in children of different ages.

Conclusions: DHECGM has broad capabilities for diagnosing cardiac rhythm and conduction abnormalities, allowing early detection of arrhythmias in pediatric patients and providing personalized recommendations.

Key words: Arrhythmias; Conduction; Heart; Daily Holter monitoring; ECG; Children.

Introduction

Cardiac arrhythmias occupy a leading position in the structure of cardiac morbidity and mortality in children [1,3,12]. In recent years, there has been a clear trend toward an increase in the prevalence of arrhythmias in the pediatric population, a diversification of their forms, and the difficulty of timely diagnosis [2,4,5]. The greatest risk of arrhythmias occurs during the neonatal period. Therefore, it is necessary and important to study cardiac rhythm and conduction disorders in newborns, not only with the aim of reducing perinatal losses, but also to prevent the development of complications in older children [6,19,20].

Cardiac arrhythmias can occur as a separate pathology, complicating the course of other diseases of cardiac and non-cardiac genesis and acquiring the status of a leading syndrome [8,9,21]. The development of rhythm and conduction disorders is typical for newborns and children aged 6-8 years, as well as 12-16 year-old adolescents, which can be caused by disorders of the autonomic nervous system [15,22,24].

In contrast to adults [11,13], arrhythmias in children often develop without clinical manifestations and can occur even in healthy individuals [26]. Often, the child's well-being is not affected for a long time, which complicates the timely diagnosis of this pathology and does not allow to accurately determine the duration of the patient's arrhythmia [4,5]. In the absence of timely and adequate therapy for 4-6 years, most arrhythmias progress, while stable and irreversible disorders of myocardial function are formed, requiring surgical treatment. At the same time, more than 85 % of children can be cured with medication if treatment is started in time [7,27]. In addition to their own value, cardiac arrhythmias can complicate the course of other diseases and assume the role of a leading syndrome. It is extremely important to

diagnose cardiac arrhythmias in children and adolescents in time in order to prevent a more severe course and the development of complications. Therefore, it is appropriate to make electrocardiographic (ECG) screening mandatory for children of this age group within the framework of medical supervision, and in the presence of even minimal cardiologic complaints it is necessary to prescribe DHECGM [3,9,10].

DHECGM is a modern instrumental method of informative, non-invasive and accessible diagnosis of cardiac arrhythmias in pediatric practice, named in honor of the American researcher Norman Holter, who introduced radioelectrocardiography and performed the first long-term ECG registration [14].

DHECGM is a long-term recording of the patient's ECG during daily activities and is widely used in both clinical and outpatient settings [12,18,21]. The advantages of this method, given its non-invasiveness and physiological nature, can be considered the absence of age restrictions and contraindications for its use [6,9,19].

DHECGM recording time is 24-48 hours or longer, and the patient leads a normal lifestyle and exercise regime. During the procedure, the patient or his parents keep a diary in which they record all types of activities (sleep, physical activity, stress), the time of beginning and end of subjective sensations experienced by the patient (heart pain, palpitations, shortness of breath, etc.), and also indicate the time of taking medications. Later, the doctor gets acquainted with the results of automatic analysis presented by the program and carefully reviews the events selected by the computer, such as deviations of rhythm and repolarization processes, comparing the obtained changes with the marks in the patient's diary [8,26].

DHECGM is also recommended to evaluate the efficacy of antiarrhythmic therapy in children [3,21,27]. When re-examined after long-term therapy, it is mandatory to

compare it with the first recording of DHECGM before the start of medication [2,10,28].

According to the literature, the absolute indications for performing DHECGM in children are as follows [1,2].

1. Syncope/pre-syncope or dizziness in children with established heart disease, previously documented arrhythmia, implanted pacemaker.
2. Cause of syncope/pre-syncope associated with physical exertion not determined by other investigational methods.
3. Hypertrophic and dilated cardiomyopathy.
4. Probable or documented long QT interval syndrome.
5. Palpitations in patients who have undergone surgery for congenital heart disease and have significant residual hemodynamic abnormalities.
6. Children closely related to those who died of sudden infant death syndrome and Brugada syndrome.
7. Evaluation of the effectiveness of antiarrhythmic therapy during the period of rapid somatic growth of the patient.
8. Asymptomatic congenital total AV block in patients without pacemakers.

As for relative indications, they include:

1. Assessment of pacemaker response to changes in heart rate in patients with clinical symptoms of arrhythmia.
2. Assessment of the condition of an asymptomatic patient after surgical intervention for congenital heart disease, especially in the case of hemodynamic disorders, high risk of developing late postoperative arrhythmias.
3. Detection of recurrence of arrhythmias in children in the first 3 years of life with a history of tachyarrhythmia.
4. Suspicion of persistent atrial tachycardia.
5. Detection of ectopic ventricular complexes during ECG or exercise testing.

A major advantage of DHECGM is the ability to quantitatively assess cardiac rhythm and conduction abnormalities and their distribution during the day [15,29]. The nocturnal circadian type of arrhythmia indicates its dependence on the vagus nerve, and the daytime type indicates its sympathetic nature. Patients with mixed circadian type of arrhythmia and frequent extrasystoles (more than 1000 extrasystoles per day) have the highest risk of developing arrhythmogenic ventricular dilatation [10].

In order to evaluate the diagnostic value of 24-hour Holter ECG monitoring in the detection of cardiac rhythm and conduction disorders, we performed a DHECGM analysis of 48 children who were hospitalized in the pediatric department of the Specialized Pediatric Care Center (SPCC) of the Poltava Regional Clinical Hospital (PRCH) in 2022-2023.

The majority of patients (62.5 %) complained of pain, a feeling of arrhythmia and palpitations. In addition, syncope was observed in 4 children (8.3 %), more often provoked by physical or emotional stress. At the same time, every third child (37.5 %) had no complaints. Sinus rhythm was observed in most patients, but atrial rhythm was detected in 25 % of children. Automaticity disorders in the form of sinus tachyarrhythmia or bradyarrhythmia, wandering atrial pacemaker were detected in half of the patients. The most frequent supraventricular and/or ventricular extrasystoles with different quantitative characteristics were registered by DHECGM in 87.5 % of children, and allorhythmic polytopic extrasystoles of bi-, tri-, and quadrigeminal type were observed in 14 (27.1 %) patients. Cardiac conduction disorders were detected in 12 (25 %) patients in the form of

sinoatrial block (SA block) of the 1st or 2nd degree (8.3 %), and in 8 (16.6 %) children atrioventricular block (AV block) of the 1st or 2nd degree (Mobitz type) with Samoilov-Wenckenbach periods was detected. In 6 children (12.5 %) the ECG showed a shortening of the PQ interval and in 3 (6.2 %) of the examined children a prolongation of the QT interval above the age norms. It should be noted that almost all patients had combined cardiac dysfunction and autonomic nervous system dysfunction, which explains the frequency of rhythm disturbances, especially in adolescents [2,3,15].

The diagnostic value of the DHECGM method in the detection of cardiac rhythm and conduction disorders is beyond doubt. Even in patients in our study who had no symptoms and minimal changes on the ECG at rest, DHECGM revealed significant cardiac conduction abnormalities that required not only further monitoring, but also recommendations for daily routine and further treatment.

Therefore, it is necessary to remember the possibilities and practical significance of the DHECGM method in detecting heart rhythm and conduction disorders in pediatric patients, which is clearly demonstrated by the following clinical cases.

A 16-year-old boy was hospitalized in the department with complaints of periodic pain in the heart area and behind the sternum, shortness of breath during physical activity, and rapid fatigue. From the medical history it is known that the child has been attending the freestyle wrestling section for more than two years. During another training session, the boy lost consciousness. He was taken by ambulance to the pediatric unit of the SPCC at PRCH. The boy underwent a complete clinical, laboratory (complete blood count, biochemical blood markers) and instrumental examination (ECG, rhythmogram (RG), orthostatic test (OT), echocardiogram) with the aim of differential diagnosis of the type of myocardial damage.

The patient's ECG showed pronounced sinus bradyarrhythmia, first-degree AV block, episodes of isometric AV dissociation. Echocardiography revealed a first-degree prolapse of the anterior leaflet of the mitral valve, an additional chord of the left ventricle. Taking into account the anamnesis and ECG data, the boy underwent DHECGM, which revealed the following changes: sinus rhythm was registered during the day, pronounced bradyarrhythmia with heart rate of 56 in 1 minute, episodes of wandering atrial pacemaker. First-degree atrioventricular block was detected, as well as 71 episodes of atrioventricular block progression to the second degree of the second type (Mobitz II) with frequent Samoilov-Wenckenbach periods. Supraventricular and ventricular ectopic activity was not recorded. Circadian index increased to 1.72. Tolerance to physical activity is below average. Moderate signs of autonomic dysregulation due to the parasympathetic component.

The diagnosis was made: II degree AV block (Mobitz type II) with Samoilov-Wenckenbach periods. 1st degree mitral valve prolapse.

Taking into account the complaints of syncope and the detection of significant disturbances of conduction function on the DHECGM (2nd degree AV block) in order to exclude Morgagni-Adams-Stokes attacks, the patient was sent for consultation to the arthrologist of the National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine to clarify the diagnosis and recommendations for further observation and treatment.

After the consultation, the diagnosis made in the pediatric department was confirmed. Recommendations were given

regarding the exclusion of sports, therapy according to the treatment protocol, dynamic monitoring of the young man with a mandatory repeat of DHECGM in 6 months.

A 17-year-old boy is hospitalized in the pediatric department of the SPCC with no complaints. It is known from the medical history that during a routine examination the adolescent had ECG changes in the form of frequent ventricular extrasystoles. A complete clinical and laboratory examination was performed, which allowed to exclude inflammatory changes in the patient. During instrumental examination of ECG and RG, ventricular extrasystoles of trigeminal type were observed, which persisted during RG and OT. Considering the pronounced changes in the ECG, the boy underwent DHECGM, which revealed more significant changes: during the day, sinus rhythm was recorded with episodes of wandering atrial pacemaker, non-persistent AV block of the first degree was detected, as well as episodes of progression of AV block to the second degree of type I (Mobitz I) with Samoilov-Wenkenbach periods. Polytopic ectopic activity was registered – 163 isolated supraventricular extrasystoles, as well as ventricular ectopic activity in pathological amounts with signs of parasympathetic activity: a total of 5636 isolated ventricular extrasystoles, mainly during the day. The circadian index is within the age-related norm of 1.37. Exercise tolerance is below average. Signs of autonomic nervous system dysfunction were noted.

In the presented case, at the time of registration of DHECGM, the patient had progression of rhythm and conduction disturbances in the form of increase in pathological number of ventricular extrasystoles, development of supraventricular extrasystoles and conduction disturbances in the form of second-degree AV block (Mobitz type I) with Samoilov-Wenkenbach periods. Diagnosis: Frequent polytopic extrasystoles (supraventricular, ventricular). Second degree AV block (Mobitz type I) with Samoilov-Wenkenbach periods.

Given the progression of changes in the DHECGM, the patient must exclude physical activity, appropriate treatment according to the protocol and consultation of an arrhythmologist in a specialized medical institution.

A 10-year-old boy was hospitalized in the pediatric department with complaints of compressive pain in the heart, palpitations, syncope, and severe weakness. From the medical history it is known that he had ARVI two weeks ago, after which he developed syncope and general weakness.

The inpatient examination revealed inflammatory changes in the general blood count: leukocytosis up to 11.2×10^9 , an increase in band neutrophils up to 8 %, a decrease in hemoglobin to 106 mm/h, an increase in ESR to 18 mm/h. A biochemical blood test showed an increase in C-reactive protein (> 6 mg/L). The ECG showed sinus tachycardia, WPW syndrome, prolongation of the QT interval, and impaired repolarization processes in the left ventricle. The WPW syndrome was preserved on the ECG during OT. Echocardiography revealed the following changes: EDD 6.1 cm, EDV 188 mm, ESD 4.5 cm, ESV 92 mm, enlarged left ventricular cavity, paradoxical movement of IVS, hypokinesis up to 3 mm. Ejection fraction (EF) and contractile function (CF) were reduced (51 % and 26 %, respectively) and left ventricular trabecularity was increased.

A pronounced sinus tachycardia (heart rate up to 125 per 1 minute) was noted on the DHECGM, and the WPW syndrome was noted during the day. Circadian index was increased to 1.65. The tolerance to physical activity is low.

On the basis of detected inflammatory changes, according to the results of laboratory and instrumental methods of examination, the diagnosis was made: non-rheumatic carditis with cardiac dysrhythmia, acute course. WPW syndrome. Cardiomyopathy?

Taking into account the clinical laboratory data and the results of ECG, ECHO, DHECGM, the patient was referred for consultation with a cardiac surgeon at the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine to clarify the diagnosis and further treatment. At the Heart Institute, the child underwent an ECHO, which also revealed an increase in the left ventricular cavity and a decrease in myocardial contractility (EF 49 %), typical of congenital pathology.

At the Scientific and Practical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, the boy underwent cardiac MRI with intravenous contrast for diagnostic purposes, which allowed to confirm the diagnosis of dilated cardiomyopathy.

The cardiac surgeon made a consultative conclusion: dilated cardiomyopathy. Paradoxical motion of the interventricular septum. Decreased contractile function of the left ventricle. Moderate physical activity was recommended to the patient, and a geneticist's consultation with the patient and his parents was mandatory to identify the hereditary form of this myocardial pathology.

This case demonstrates the complexity of clinical diagnosis of this disease and confirms the conclusion that cardiac rhythm and conduction disorders can occur not only randomly and in the absence of cardiac complaints, but can also be organic and even congenital.

Genetic testing at the Center for Medical Genetics revealed the presence of a pathogenic gene for hemochromatosis in the boy and his mother (the father is healthy).

Hemochromatosis is a hereditary genetic disease with variable clinical manifestations in which the human body begins to accumulate iron from food. The disease is transmitted in an autosomal recessive manner and is associated with the homozygous C2832Y gene. Iron overload in hemochromatosis significantly affects the cardiovascular system, which can lead to heart failure and mortality. Literature data indicate cardiovascular manifestations of hemochromatosis such as dilated cardiomyopathy, conduction disorders, heart failure, cardiac fibrosis, myocardial infarction, and valvular heart disease [17,25].

Considering the presence of a hereditary form of this genetic pathology, the patient was tested for iron and ferritin levels in blood serum: iron was 53.0 mmol/L; ferritin 73.10 ng/ml (within normal limits). According to the literature, iron and ferritin levels correlate with the severity of myocardial damage and may be markers of heart failure [23]. Early detection of this pathology in a patient may prevent complications and improve the prognosis of the disease.

Conclusions

The above clinical examples demonstrate the complexity of the algorithm for diagnosing cardiac rhythm and conduction disorders in pediatric patients, who sometimes have no cardiovascular complaints and do not seek medical care from cardiovascular specialists. At the same time, the problem of arrhythmias and their causes is characterized by a significant prevalence and the need for timely diagnosis and individualized correction. The management of such patients requires an integrated approach involving various

specialists and a reasonable expansion of the laboratory and instrumental examination panel.

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

References:

1. Marushko YuV, Marushko TV, redaktor. Kardioloģiia dytyachoho viku[Cardiology of pediatric age]. Kyiv-Khmelnytskyi: Pryvatna drukarnia FO-P Storozhuk OV; 2018. 528 s. Rozdil 16. Hyshchak TV, Doronin OV. Porushennia rytmu ta providnosti sertsia. Konservatyvni ta kardiokhirurhichni metody likuvannia arytmii. s.399-444. (in Ukrainian)
2. Marushko YuV, Hyshchak TV. Metod dobovoho monitoruvannia EKH u pediatrichnii praktitsii[Method of daily ECG monitoring in pediatric practice]. Zdrovia Ukrainy. Medychna hazeta [Internet]. 2018[tsytovano 2024 Jan 19];3:49-51. Dostupno: <https://health-ua.com/multimedia/3/8/7/9/1/1540384765.pdf> (in Ukrainian)
3. Marushko YuV, Doronin OV, Hyshchak TV. Porushennia rytmu ta providnosti sertsia[Heart rhythm and conduction disorders]. Zdrovia Ukrainy. Medychna hazeta [Internet]. 2020[tsytovano 2024 Jan 19];1:30-2. Dostupno: <https://health-ua.com/multimedia/4/5/4/5/6/1585154283.pdf> (in Ukrainian)
4. Khempton D, Khempton D. Osnovy EKH[The ECG made easy]. 9-e vydannia Kyiv: Medytsyna; 2020. 248s. (in Ukrainian)
5. Zharinova OI, Kutsia VO, redaktor. Osnovy elektrokardiografii[Basics of electrocardiography]: navch. posib. dlia likariv-slukhachiv zakl. 4-e vydannia. Kyiv: Chetverta khvyliia; 2020. 247s. (in Ukrainian)
6. Soloviova HO, Pokhylko VI, Tsvirenko SM. Kholterivske monitoruvannia EKH u novonarozhenykh: metodychni mozhlyvosti ta klinichni perevahy[Holter ECG monitoring in newborns: methodological possibilities and clinical advantages]. Lviv: Magnolia; 2020. 124 s. (in Ukrainian)
7. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation[Internet]. 2018[cited 2024 Feb 7];138(13): e210-71. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000548> doi: 10.1161/CIR.0000000000000548
8. Bahadormanesh N, Tomka B, Abdelkhalik M, Khodaei S, Maftoon N, Keshavarz-Motamed Z. A Doppler-exclusive non-invasive computational diagnostic framework for personalized transcatheter aortic valve replacement. Sci Rep[Internet]. 2023[cited 2024 Feb 17];13(1):8033. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-33511-6> doi: 10.1038/s41598-023-33511
9. Begic Z, Begic E, Mesihovic-Dinarevic S, Masic I, Pesto S, Halimic M, et al. The Use of Continuous Electrocardiographic Holter Monitoring in Pediatric Cardiology. Acta Inform Med. 2016;24(4):253-6. doi: 10.5455/aim.2016.24.253-256
10. Cantinotti M, Marchese P, Scalse M, Franchi E, Assanta N, Koestenberger M, et al. Normal Values and Patterns of Normality and Physiological Variability of Mitral and Tricuspid Inflow Pulsed Doppler in Healthy Children. Healthcare[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 11];10(2):355. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/10/2/355> doi: 10.3390/healthcare10020355
11. Chekalina NI. Resveratrol has a positive effect on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. Wiad Lek. 2017;70(2 pt 2):286-91.
12. Deserno TM, Marx N. Computational Electrocardiography: Revisiting Holter ECG Monitoring. Methods Inf Med. 2016;55(4):305-11. doi: 10.3414/me15-05-0009
13. Chekalina NI, Shut SV, Trybrat TA, Burmak YH, Petrov YY, Manusha YI, et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. Wiad Lek. 2017;70(4):707-11.
14. Holter NJ. New method for heart studies. Science. 1961;134(3486):1214-20. doi: 10.1126/science.134.3486.1214
15. Jarczok MN, Guende H, McGrath JJ, Balint EM. Circadian Rhythms of the Autonomic Nervous System: Scientific Implication and Practical Implementation[Internet]. In: Svorc P, editor. Chronobiology – The Science of Biological Time Structure. Published: 2019[cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/67730> doi: 10.5772/intechopen.8682
16. Khalilian MR, Safari M, Hajipour M, Rahmani K, Safari M, Ahmadpour MH, et al. Evaluation of the heart sounds in children using a Doppler Phonolyser. Biomed Eng Online. 2023;22(1):24. doi: 10.1186/s12938-023-01084-0
17. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol. 2019;114(8):1202-18. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315
18. Locati ET. New directions for ambulatory monitoring following 2017 HRS-ISHNE expert consensus. J Electrocardiol. 2017;50(6):828-32. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.08.009
19. Jalil MR, Radzi NS, Yahaya Z, Muhar M. Fetal Atrial Ectopic Rhythm Detected Using Handheld Doppler. Malays Fam Physician. 2020;15(1):50-3.
20. Oeffl N, Krainer M, Kurath-Koller S, Koestenberger M, Schwabegger B, Urlesberger B, et al. Cardiac Arrhythmias Requiring Electric Countershock during the Neonatal Period-A Systematic Review. Children. 2023;10(5):838. doi: 10.3390/children10050838
21. Pietrzak R, Książczyk TM, Franke M, Werner B. Diastolic function evaluation in children with ventricular arrhythmia. Sci Rep. 2023;13(1):5897. doi: 10.1038/s41598-023-33118-x
22. Plastiras SC, Moutsopoulos HM. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2021;10(1):17-25. doi: 10.15420/aer.2020.43
23. Joshi PK, Patel SC, Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, et al. Hereditary Hemochromatosis: A Cardiac Perspective. Cureus[Internet]. 2021[cited 2024 Feb 8];13(11): e20009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8716004/> doi: 10.7759/cureus.20009
24. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggreffe M, Cuneo BF, et al. Inherited cardiac arrhythmias. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):58. doi: 10.1038/s41572-020-0188-7
25. Ahmed S, Peterson SJ, Parikh MA, Frishman WH. Cardiovascular Manifestations of Hemochromatosis: A Review of Pathophysiology, Mechanisms, and Treatment Options. Cardiol Rev[Internet]. 2023[cited 2024 Jan 6]. Available from: https://journals.lww.com/cardiologyinreview/fulltext/9900/cardiovascular_manifestations_of_hemochromatosis_171.aspx doi: 10.1097/CRD.0000000000000622
26. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Heart Rhythm[Internet]. 2017[cited 2024 Mar 7];14(7): e55-e96. Available from: [https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(17\)30415-0/fulltext](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(17)30415-0/fulltext) doi: 10.1016/j.hrthm.2017.03.038
27. Teron AC, Rivera PA, Goenaga MA. ECG Holter monitor with alert system and mobile application[Internet]. In: Kadar I, editor. Signal Processing, Sensor/Information Fusion, and Target Recognition XXV. SPIE DEFENSE + SECURITY. 2026 Apr 17-21; Baltimore. Baltimore; 2016[cited 2024 Jan 3];9842. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/9842/1/ECG-Holter-monitor-with-alert-system-and-mobile-application/10.1117/12.2224546.full> doi: 10.1117/12.2224546
28. Uysal F, Özalp Ş, Genç A, Akça T, Türkmen H, Bostan ÖM. Ventricular Extrasystole in Children: Single-Center Experience. Turk Arch Pediatr. 2023;58(4):395-400. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22313

29. Yemchenko Y, Ischeikin K, Kaidashev I, Bezeha O, Gaiduchok I. Doslidzhennia vzaïmozv'iazku tsyrkadnoho rytmu z tiazhkistiu peregibu psoriazu ta ozhyrinnia [Relationship between circadian rhythm and severity of psoriasis and obesity]. Lvivskyi medychnyi chasopys. 2021;27(1-2):22-9. doi:10.25040/aml2021.01-02.022 (in Ukrainian)

ДОБОВЕ ХОЛТЕРІВСЬКЕ МОНИТОРУВАННЯ ЕКГ В АЛГОРИТМІ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Т. О. Крючко, С.М Танянська, Ю. В. Рубан, С. І. Литус, М. О. Олійніченко

Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)

Резюме.

Останні роки характеризуються зростанням поширеності порушень серцевого ритму та провідності серед дитячого населення, які не завжди своєчасно діагностуються. З метою верифікації характеру аритмій в педіатрії, як і в терапії, широко використовуються доступний та інформативний метод добового холтер-моніторингу ЕКГ (ДХМ ЕКГ).

Метою роботи була оцінка практичного значення добового холтерівського моніторингу ЕКГ в алгоритмі діагностики порушень серцевого ритму та провідності у педіатричних хворих.

Матеріали і методи дослідження: Проведено аналіз ДХМ ЕКГ 48 дітям, які знаходились на стаціонарному лікуванні у педіатричному відділенні центру спеціалізованої педіатричної допомоги (ЦСПД) Полтавської обласної клінічної лікарні (ПОКЛ) в період 2022-2023 років.

Результати дослідження. Синусна тахі- або брадиаритмія, міграція водія ритму по передсердям визначалась у половини обстежених. Суправентрикулярна і/або шлуночкова екстрасистоля реєструвалась у 87,5 % дітей. У 14 (27,1 %) обстежених спостерігалась екстрасистоля по типу бі-, три- та квадригемінії. У 25 % хворих виявлена синоатріальна блокада I або II ступеня. Атріовентрикулярна блокада I або II ступеня (тип Мобітз) з періодами Самойлова-Венкенбаха зареєстрована у 8 (16,6 %). Поєднані порушення серцевого ритму та провідності спостерігались у 82,3 % обстежених.

Стаття проілюстрована клінічними випадками порушень ритму серця та провідності у дітей різного віку.

Висновки. ДХМ ЕКГ має широкі можливості в діагностиці порушень ритму та провідної функції серця, що дозволяє своєчасно виявляти аритмії у педіатричних пацієнтів та надавати персоналізовані рекомендації.

Ключові слова: аритмії; провідність; серце; добовий холтер-моніторинг; ЕКГ; діти.

Contact Information:

Tetyana Kryuchko – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: drkryuchko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/W-4506-2017>

Scopus Author ID: 57194855000

Svitlana Tanyanska – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: svetlana.tanyanskaia@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3764-2181>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KEI-3485-2024>

Scopus Author ID: 58722940400

Yuliia Ruban – Assistant of the Department, Department of Pediatrics № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: yulia250325@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-4393-9196>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KEH-4901-2024>

Scopus Author ID: 58722940400

Maryna Oliinichenko – Assistant of the Department, Department of Pediatrics № 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: m.oliinichenko@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-1944-1485>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KEX-5859-2024>

Scopus Author ID: 58722940400

Litus Svitlana Ivanivna – Assistant of the Department, Department of Pediatrics #2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: svetayarmoshevich@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-1944-1485>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KEH-0193-202>

Scopus Author ID: 58722940400

Контактна інформація:

Крючко Тетяна Олександрівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету (м.Полтава, Україна).

e-mail: drkryuchko@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/W-4506-2017>

Scopus Author ID: 57194855000

Танянська Світлана Михайлівна – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету (м.Полтава, Україна)

e-mail: svetlana.tanyanskaia@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3764-2181>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KEI-3485-2024>

Scopus Author ID: 58722940400

Рубан Юлія Вікторівна – асистент кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: yulia250325@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-4393-9196>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KEH-4901-2024>

Scopus Author ID: 58722940400

Олійніченко Марина Олександрівна – асистент кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: m.oliinichenko@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2198-6318>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KEX-5859-2024>

Scopus Author ID: 58722940400

Литус Світлана Іванівна – асистент кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: svetayarmoshevich@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-1944-1485>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KEH-0193-202>

Scopus Author ID: 58722940400

Received for editorial office on 11/02/2024

Signed for printing on 10/04/2024



UDC: 617.54-002.3-072.1-053.3

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.23

*S. Babuci, V. Negru, I. Ambros,
I. Revenco, D. Haidarlî*

Mother and Child Institute (Kishinev, Republic of Moldova),
National Scientific-Practical Center of Pediatric Surgery
«Natalia Gheorghiu» (Kishinev, Republic of Moldova),
State University of Medicine and Pharmacy «Nicolae Testemitanu» (Kishinev, Republic of Moldova)

VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY IN A 35-DAY-OLD INFANT WITH MULTILOCULATED THORACIC EMPYEMA: CASE REPORT

Summary

The authors report a clinical case of a 35-day-old infant with multiloculated thoracic empyema who was successfully operated on by the surgical team. The infant was transferred from a regional medical facility with fever, low-productive cough, and dyspnea. The disease had started 7 days earlier, but despite 5 days of antibiotic treatment in the hospital of his place of residence, the child's condition continued to deteriorate, so he was transferred to the pediatric intensive care unit of our institution. After admission, a CT scan revealed massive closed fluid collections with subpleural localization in the right hemithorax and in the projection of the anterior mediastinum associated with subtotal atelectasis of the right lung, closed pleurisy without signs of lung tissue destruction, suspicion of intrathoracic cystic lymphangioma. The patient underwent video-assisted thoracoscopic surgery, during which several purulent localized collections were identified, which were opened and drained with a volume of approximately 200 ml of viscous purulent fluid. The postoperative period was difficult but favorable. 6 months later, CT and scintigraphy showed some insignificant residual lung changes and diffuse perfusion changes, confirming the slow regression of the septic inflammatory process of the pleural cavity after resolution.

The authors conclude that the presented case highlights the difficulties of imaging differential diagnosis and suggests that VATS is an effective and safe treatment option for infants with pleural empyema, especially in multiloculated fibrinopurulent forms, allowing a favorable outcome with a short duration of thoracostomy with tube and comparatively short recovery and hospitalization periods.

Key words: *Empyema; Multiloculated; Lung; VATS; Infant.*

Thoracic empyema is the accumulation of pus in the pleural cavity, which is quite common in children, usually as a complication of bacterial pneumonia. Thoracic empyema is less common in the neonatal period or in infants due to the immaturity of the immune system, which limits the localization of infection to the pleural space and the ability of the pleura to produce sufficient exudate [1]. The incidence of pleural empyema in children has increased significantly in the last 20 years in developed countries, being a complication of bacterial pneumonia in 0.6 % [2], representing approximately 3.5-12.5 cases per 100,000 children, with a morbidity and mortality rate of up to 10 %. At the same time, pleural empyema is a rare entity in the neonatal period with an estimated incidence of 20-440 cases per 20,000 neonatal admissions. These data have led to a significant focus of research on this infection, the analysis of local epidemiologic data, as well as the evaluation of some factors that could determine the progression of pneumonia to complicated forms with empyema, which are currently uncertain [3, 4, 5, 6].

The main goal of treatment of thoracic empyema is to limit the manifestations of sepsis by evacuating and sterilizing the pleural space, thereby restoring circulation and function of the pleural fluid. Incomplete drainage of the pleural space contributes to persistent infection, which would cause functional impairment and significant morbidity and mortality. To prevent this, prompt surgical intervention is required. However, the decision of the appropriate treatment (surgical or non-surgical) is a vexing clinical issue due to the lack of specific clinical, radiological and laboratory features

for the appropriate preoperative staging of empyema, with no current consensus on the surgical management of this pathology in children [7, 8, 9, 10]. In this context, we present a clinical case of a 36-day-old infant with subtotal pneumonia of the right lung complicated by empyema.

Presentation of the case.

Male infant U.M., 36 days old, born at 39-40 weeks of gestation by uncomplicated spontaneous vaginal delivery, weighing 3370 g, was transferred from a regional medical center with fever, low-productive cough and dyspnea with the referral diagnosis of acute community-acquired pneumonia: Acute community-acquired pneumonia of the right side. Atelectasis in the right upper lobe. Leukemoid reaction? Suspected leukemia?

The maternal history was unremarkable. The neonatal period was normal, the child was vaccinated according to the calendar.

The disease started 7 days earlier, for which he was admitted to the hospital of his place of residence. Despite antibiotic treatment for 5 days, the child's condition continued to deteriorate, so he was transferred to the pediatric intensive care unit with the admission diagnosis: Subtotal pneumonia on the right, pleuropulmonary form; atelectasis of the upper lobe on the right; exudative-fibrinous pleurisy on the right. Sepsis. MODS.

Physical examination: the child was somnolent, with tachypnea (66 beats per minute), with participation of auxiliary muscles, intercostal and subcostal retraction. Heart rate – 164 beats per minute, blood pressure – 107/81 mmHg, SpO₂-93 % with wet O₂ by mask 2 l/min.

Labs: RBC – $3.0 \times 10^{12}/L$; Hb concentration – 105 g/L, marked leukocytosis (leukocytes – $49 \times 10^9/L$) with deviation to the left of the leukocyte formula (neutrophils: unsegmented – 20 %, segmented – 47 %, metamyelocytes 6 %, myelocytes 8 %, lymphocytes – 10 %, eosinophils – 0 %, monocytes 9 %, toxic granulation +++), platelets was $568 \times 10^9/L$, total protein was 49.0 g/l. Arterial blood gas test showed: pH – 7.35; pCO_2 – 36.6 mmHg; pO_2 – 61.2 mmHg. Blood biochemistry test found: Alanine aminotransferase – 9 U/L, aspartate aminotransferase – 13 U/L; creatinine – 64

mcmol/l; fibrinogen – 6.60 g/l; Na^+ – 134 mmol/l; K^+ – 3.8 mmol/kg, Ca^{+} – 2.26 mmol/l, Cl^- – 106 %, glucose – 4.2 mmol/l., ESR – 30 mm/hour. Blood culture – negative.

Computed tomography showed massive closed fluid collections with subpleural localization in the right hemithorax and at the level of the anterior mediastinum associated with subtotal atelectasis of the right lung. Closed pleurisy without evidence of lung tissue destruction; intrathoracic cystic lymphangioma? Moderate displacement of the mediastinum to the left.

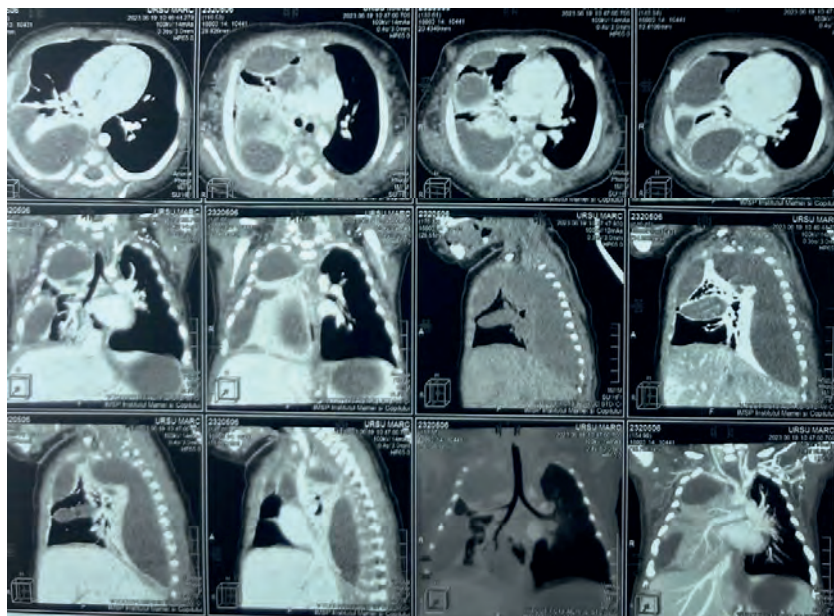


Fig. 1. Child U.M., aged 36 days. Computed tomography performed preoperatively on the 9th day after the onset of the disease (explanations in the text)

Tc99m MAA lung scintigraphy performed preoperatively showed that the right lung was reduced in size, with an unclear and irregular contour, with uneven distribution of the radio-

pharmaceutical and with a sudden diffuse decrease in pulmonary blood flow, with multiple areas of no pulmonary perfusion in the upper segments. Left lung with no perfusion changes.

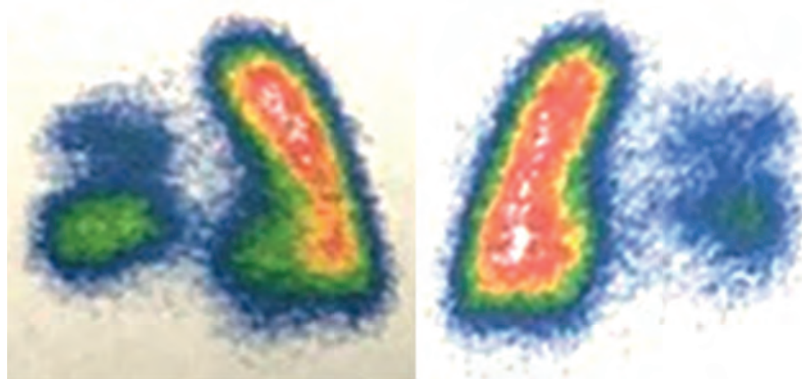


Fig. 2. Child U.M., Preoperative perfusion lung scintigraphy (explanations in the text)

After the administered treatment, including antibiotic therapy, although the fever and the intensity of the toxic syndrome decreased in intensity, the persistence of dyspnea and subcostal retraction were determined, which, along with some diagnostic imaging problems, served as indications for video-assisted thoracoscopy.

After treatment, including antibiotic therapy, although the fever and toxic syndrome decreased in intensity, persistent dyspnea and subcostal retraction were noted, which, along

with some diagnostic imaging problems, served as an indication for video-assisted thoracoscopy.

Examination with a 3-mm thoracoscope (0°; Richard Wolf, Germany) revealed free purulent fluid, viscous, yellow-green in color, which was aspirated in a volume of approximately 200 ml, as well as several purulent collections localized by adhesions, which were later removed. The pleura was apparently thickened with considerable fibrin deposits, which were removed. The pleural cavity was

lavaged with aminocaproic acid, Betadine solution and drained with a 12 F tube.

The postoperative period was difficult, the child was on assisted ventilation for the first 4 hours postoperatively, after which spontaneous breathing was restored. The chest tube was removed on postoperative day 10. Bacteriological results from the purulent pleural fluid showed no growth, while *S.aureus*, *Corynebacter* spp. and *Candida* were detected in the throat swab.

The patient was discharged on postoperative day 25 (hospital day 32) in satisfactory condition. The follow-up

radiologic examination performed at discharge showed normal lung volume with an enhanced and distorted lung pattern without free air and fluid in the pleural cavity. Reaction of the interlobular pleura in regression. The pneumonic infiltrate was practically completely resolved. The thickening of the paracostal pleura on the right side is preserved. The mediastinum is normal. The scintigraphy performed at discharge showed uneven distribution of the radiopharmaceutical in the right lung, unclear contour of the upper zone with restoration of the medio-basal contour and pulmonary blood flow. On the left side there were no changes in pulmonary perfusion.

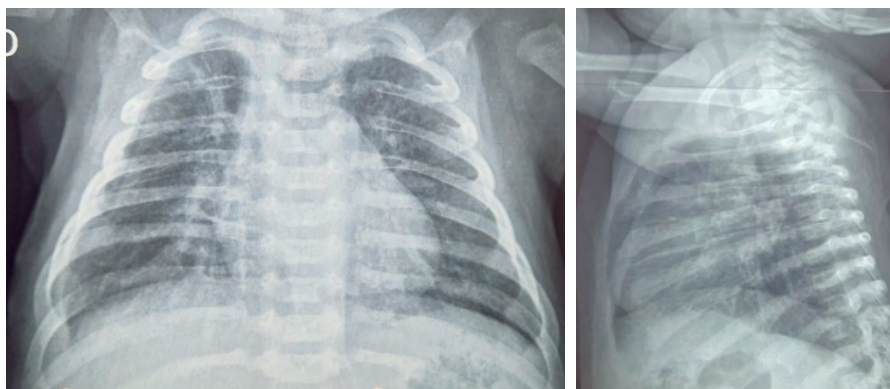


Fig. 3. Child U.M. Chest X-ray in 2 projections performed at the time of discharge.

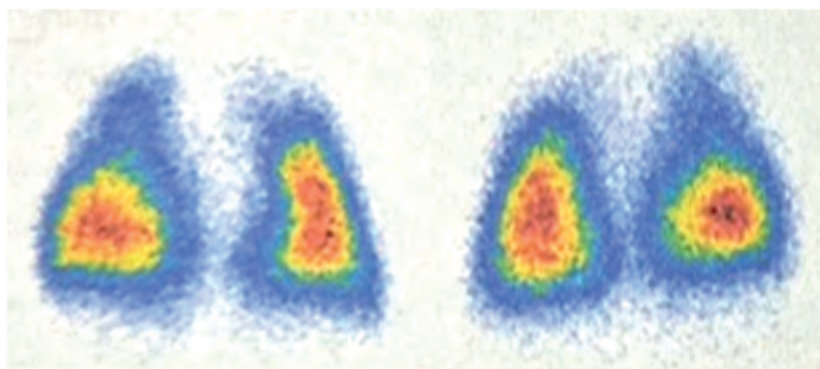


Fig. 4. Child U.M., Pulmonary scintigraphy by perfusion performed at discharge (explanations in the text).

6 months after discharge, a favorable clinical evolution was observed, the child grew according to his age without any symptoms. Although some insignificant residual lung changes were detected on CT (Fig. 5), diffuse perfusion

changes of the left lung were observed on lung scintigraphy (Fig. 6). These data confirm the slow regression of residual changes after resolution of the septic inflammatory process of the pleural cavity in infants.

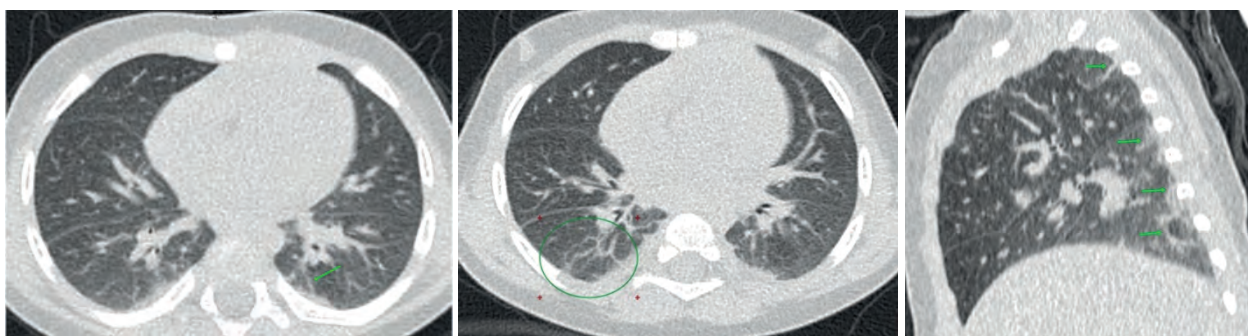


Fig. 5. Patient U.M. Computed tomography performed 6 months after discharge. Imaging data suggestive of bilateral diffuse pneumofibrotic changes

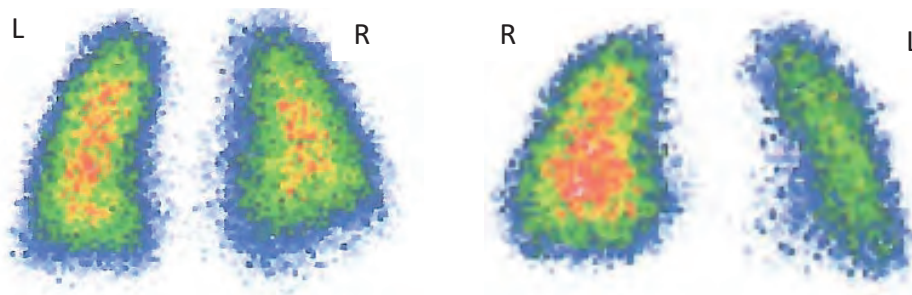


Fig. 6. Patient U.M. Pulmonary perfusion scintigraphy in two incidences (anterior and posterior) performed 6 months after discharge. The uneven distribution of the radiopharmaceutical was detected bilaterally, with the preservation of the blood flow within the limits of normal values in the right lung, in the left lung being observed the diffuse decrease of the pulmonary blood flow more evident in the anterior segments

Discussions. Empyema is a purulent collection of the pleural space of various etiologies and is a serious, potentially fatal complication of pneumonia, chest trauma, infected hemothorax or surgery, after lung resection or iatrogenically during thoracentesis or intercostal tube insertion. It is characterized by effusions and fibrinopurulent collections, which can lead to pulmonary constriction and resistance to drainage [11, 12].

Although the incidence of pneumonia has decreased with the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine, several reports have indicated an increase in the incidence of thoracic empyema in children in recent decades [13]. According to some authors, pleural effusions and parapneumonic empyema are found in 10 % to 40 % of all children hospitalized with bacterial pneumonia, with the main pathogens being serotype 1 and serotype 3 *Streptococcus*, both of which are included in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13), which has been used for standard vaccination of infants from 2 months of age in Germany since 2009 to prevent invasive pneumococcal disease [14, 15, 16]. Of note, the overall detection rate of bacteria in blood and/or pleural fluid is approximately 29 % – 34 %. According to some studies, the majority (87 %) of the bacteria detected belonged to the group of gram-positive aerobic cocci, with *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* and *S. aureus* being the most common of the 41 species reported, while the gram-negative aerobic bacteria (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Francisella tularensis*) were found quite rarely in 5.7 % and anaerobic bacteria in 2.6 % [17, 18]. Few cases of empyema in young children following SARS-CoV-2 infection have been reported, including unique cases of co-infection with SARS-CoV-2 and *S. aureus* in a premature neonate complicated by thoracic empyema [19].

The concept that bacteria invade the visceral pleura to develop an infected parapneumonic effusion has recently been challenged because of differences between the typical bacteriology of pneumonia and thoracic empyema, and because many patients with empyema have no evidence of underlying pneumonia. In this regard, it has been suggested that in some cases pleural empyema and pneumonia should be considered as separate entities, as the mechanisms and sources of bacterial invasion are unclear [18, 20, 21].

According to the American Thoracic Society (1962), the course of pleural infection is characterized by three

distinct phases. The first (exudative) phase is characterized by a sterile, transparent exudate resulting from increased permeability of the visceral pleura. The second phase (fibrinopurulent) is associated with infection of the exudate by the initial invading pathogen and is characterized by the deposition of fibrin on the surface of the visceral and parietal pleura, leading to the formation of loculations and/or adhesions. The third phase (organization or consolidation) is characterized by the growth of fibroblasts and the formation of granulation tissue and a non-elastic lung lining [22, 23].

Chest radiography, ultrasonography, and chest computed tomography allow visualization of the presence of massive pleural effusion and the area of atelectasis or consolidation of the affected lung [6], which also requires differential diagnosis with some cystic congenital malformations [1]. In the presented case, although the CT scan allowed evaluation of the lung parenchyma and provided an accurate anatomical representation of the pathology, the differential diagnosis of multilocular effusion with a bulky intrathoracic cystic process was difficult.

Although thoracic empyema was known as early as Hippocrates, real progress in the treatment of this pathology occurred only in the mid-19th century, when Roe (1844) introduced repeated aspiration instead of simple knife incision. Later, Goodfellow and de Morgan (1859) proposed intercostal drainage [24].

The medical-surgical management of thoracic empyema is quite controversial and further studies are needed to investigate the efficacy of chest tube drainage as a first-line treatment [6, 25], with some studies reporting failure rates between 38 % and 47 %, and failure of first-line treatment being associated with increased mortality [26].

Some authors indicate the effectiveness of intrapleural use of fibrinolytics in the treatment of pleural empyema in adults and children [27], including neonates [19]. According to some studies, intrapleural fibrinolytic therapy in the early stages of the disease with both tissue plasminogen activator and streptokinase was safe and successful in patients with complicated parapneumonic pleurisy and empyema [28]. However, the role of fibrinolytic therapy in the treatment of pediatric pleural empyema is not clear, and the safety profile and conflicting results remain uncertain and concerning due to adverse effects and complications such as bleeding, allergic reactions, severe pain. The recent Cochrane systematic review showed that fibrinolytic therapy

is associated with longer duration of chest tube drainage, longer duration of fever, higher rates of need for analgesia, and increased total cost of care [29, 30, 31, 32].

In cases of inefficiency of first-line treatment with worsening of pleural empyema and progression to the fibropurulent or organizing phase, surgical debridement is required, with open thoracotomy being the conventional approach, a method associated with pain and significant postoperative morbidity [33]. Recent studies have shown that VATS performed in the early stage of the disease is technically easier, allows better drainage and has a higher probability of achieving full lung expansion, as well as being a method that significantly improves the recovery time and shortens the inpatient treatment period, including in young children [31, 34]. Although minimally invasive

surgical techniques may offer additional treatment options, their exact role in the treatment of pleural empyema is still unknown and requires new complex studies in the future [35].

Therefore, the presented case highlights the difficulties of imaging differential diagnosis and suggests that VATS is an effective and safe treatment option for infants with pleural empyema, especially in multiloculated fibrinopurulent forms, which allows a favorable evolution with a low duration of thoracostomy with tube and comparatively short recovery and hospitalization periods.

Conflict of interest: none

Source of financing: self-financing

References:

1. Nugraha HG, Hutapea YA. A rare case of multiloculated thoracic empyema in a neonate. *Radiol. Case Rep.* 2022;17(6):2181-5. doi: 10.1016/j.radcr.2022.03.089
2. Scarci M, Zahid I, Bille A, Routledge T. Is video-assisted thoracoscopic surgery the best treatment for paediatric pleural empyema? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13(1):70-6. doi: 10.1510/icvts.2010.254698
3. Elemraid MA, Thomas MF, Blain AP, Rushton SP, Spencer DA, Gennery AR, et al. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(7):721-6. doi: 10.1002/ppul.23041
4. Krenke K, Urbankowska E, Urbankowski T, Lange J, Kulus M. Clinical characteristics of 323 children with parapneumonic pleural effusion and pleural empyema due to community acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2016;22(5):292-7. doi: 10.1016/j.jiac.2016.01.016
5. Amin M, Yousef S, Navidifar T. Detection of the major bacterial pathogens among children suffering from empyema in Ahvaz city, Iran. *J Clin Lab Anal*[Internet]. 2019[cited 2024 Jan 3];33(4): e22855. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.22855> doi: 10.1002/jcla.22855
6. Diez JRV, Perez MLM, Malayan GV, Cenabre MVL. Loculated empyema in a neonate successfully treated with chest tube thoracostomy and antibiotics. *Resp Med Case Rep*[Internet]. 2020[cited 2024 Jan 13];31:101274. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-0071\(20\)30488-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-0071(20)30488-3) doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101274
7. Manasa G, Swetha B, Yashoda HT, Pramod S. Paediatric empyema: video assisted thoracoscopic surgery (vats) and its outcome study. *Int J Contemp Pediatr.* 2017;4(3):882-5. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20171691
8. Sehitiogullari A, Sayir F, Aydemir Y, Anbar R, Sayhan H. Managing postpneumonic empyema thoracis in children: Comparison of different treatment options. *Iran J Pediatr*[Internet]. 2019[cited 2024 Jan 3]; 29(5): e86897. Available from: <https://brieflands.com/articles/ijp-86897> doi: 10.5812/ijp.86897
9. Shankar G, Sahadev R, Santhanakrishnan R, Pediatric empyema thoracis management: should the consensus be different for the developing countries? *J Pediatr Surg.* 2020;55(3):513-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.08.009
10. Manoharan A, Lodha R. Debate 1: Is the management of childhood empyema primarily medical, or surgical? *Indian J Pediatr.* 2023;90(9):910-4. doi: 10.1007/s12098-023-04576-y
11. Elkhayat H, Sallam M, Kamal M, Abdalla EM. Thoracoscopic decortication for stage III empyema; a minimal invasive approach in a delayed presentation disease. *J Egyptian Soc Cardio-Thor Surg.* 2018;26(4):301-7. doi: 10.1016/j.jescts.2018.10.003
12. Karandashova S, Florova G, Idell S, Komissarov AA. From bedside to the bench – A call for novel approaches to prognostic evaluation and treatment of empyema. *Front.Pharmacol*[Internet]. 2022[cited 2024 Jan 9]; 12:806393. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.806393/full> doi: 10.3389/fphar.2021.806393
13. Sakran W, Ababseh ZED, Miron D, Koren A. Thoracic empyema in children: Clinical presentation, microbiology analysis and therapeutic options. *J Infect Chemother.* 2014;20(4):262-5. doi: 10.1016/j.jiac.2013.12.006
14. Shatila M, Arab WA, Fasih N, Karara K, Ramadan AM. Comparative study between outcome of intercostal tube drainage and video assisted thoracoscopic surgery in management of complicated parapneumonic effusion in children. *J Egyptian Soc Cardio-Thor Surg.* 2018;26(1):68-72. doi: 10.1016/j.jescts.2017.12.002
15. Sorg AL, Obermeier V, Liese JG, von Kries R. Incidence trends of parapneumonic pleural effusions/empyema in children 2009 to 2018 from health insurance data: Only temporal reduction after the introduction of PCV13. *Vaccine.* 2021;39(26):3516-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.005
16. Moral L, Toral T, Marco N, Clavijoc A, Canals F, Forniés MJ, et al. Epidemiology of pediatric parapneumonic pleural effusion during 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Enferm Infec Microbiol Clín.* 2023;41(7):414-9. doi: 10.1016/j.eimce.2022.08.007
17. Liese JG, Schoen C, van der Linden M, Lehmann L, Goettler D, Keller S, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):857-64. doi: 10.1016/j.cmi.2018.10.020
18. Dyrhovden R, Nygaard RM, Patel R, Ulvestad E, Kommdal O. The bacterial aetiology of pleural empyema. A descriptive and comparative metagenomic study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:981-6. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.030
19. Sabzevari F, Sinaei R, Gholami A, Tahmasbi F. Empyema thoracic in a neonate co-infected with SARS-CoV-2 and staphylococcus aureus successfully treated with fibrinolysis: a brief report. *BMC Pediatrics.* 2023;23(1):552. doi: 10.1186/s12887-023-04375-6

20. Tobin CL, Lee YC. Pleural infection: what we need to know but don't. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(4):321-5. doi: 10.1097/MCP.0b013e328352c673
21. Corcoran JP, Wrightson JM, Belcher E, DeCamp MM, Feller-Kopman D, Rahman NM. Pleural infection: past, present, and future directions. *Lancet Respir Med.* 2015;3(7):563-77. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00185-X
22. Wurnig PN, Wittmer V, Pridun NS, Hollaus PH. Video-assisted thoracic surgery for pleural empyema. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(1):309-13. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.065
23. Zhou Y, Li X, Dai J, Lin L, Cao X, Liu X, et al. Uniportal thoroscopic decortication for stage III tuberculous empyema with severe rib crowding. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(1):289-94. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.07.067
24. Chaplin AE. Empyema thoracis in infant and children. *Arch Dis Child.* 1947;22(110):91-105. doi: 10.1136/adc.22.110.91
25. Sharma S, Sharma A, Sharma M, Ghosh S. Neonatal empyema thoracis. *Pediatr Oncall J.* 2018;15(1):19-21. doi: 10.7199/ped.oncall.2018.2
26. Semenkovich TR, Olsen MA, Puri V, Meyers BF, Kozower BD. Current state of empyema management. *Ann Thorac Surg.* 2018;105:1589-96. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.027
27. Slaats M, Dooy JD, Lauwers P, Van Schil P, Verhulst S, Hendriks J. Intrapleural use of dornase alfa and tissue plasminogen activator are successful as treatment in pediatric empyema: a pilot study. *Eur Resp J[Internet]* 2018[cited 2024 Jan 8];52(62): PA4635. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA4635 doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4635
28. Tawfek A, Elsharawy M, Ibrahim M, Mansour A. Results of two fibrinolytics in treatment of the early stage of empyema. *Zagazig University Med J.* 2022;29(1):120-6. doi: 10.21608/zumj.2022.153200.2611
29. Hendaus MA, Abushahin A. Intrapleural hemorrhage due to alteplase use in a 6-year-old boy with pleural effusion. *Int J Gen Med.* 2013;6:233-6. doi: 10.2147/IJGM.S43783
30. Altmann ES, Crossingham I, Wilson S, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus placebo, or a different fibrinolytic agent, in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database of Syst Rev[Internet]*. 2019[cited 2024 Jan 8];10: CD002312. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002312.pub4/full> doi: 10.1002/14651858
31. Pogorelic Z, Bjelanovic D, Gudelj R, Jukic M, Petric J, Furlan D. Video-assisted thoracic surgery in early stage of pediatric pleural empyema improves outcome. *Thor Cardiovasc Surg.* 2021;69(5):475-80. doi:10.1055/s-0040-1708475
32. Saxena K, Maturu VN. A comparative study of the safety and efficacy of intrapleural fibrinolysis with streptokinase and urokinase in the management of loculated pleural effusions. *Cureus[Internet]*. 2022[cited 2024 Feb 1]14(6): e26271. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9308892/> doi: 10.7759/cureus.26271
33. Chan DT, Sihoe AD, Chan S, Tsang DS, Fang B, Lee TW, et al. Surgical treatment for empyema thoracis: is video-assisted thoracic surgery «better» than thoracotomy? *Ann Thorac Surg.* 2007;84(1):225-31. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.03.019
34. Sanghvi Y, Kewlani R, Walawalkar A, Kamat N, Birajdar S. Video-assisted thoracoscopic Surgery (VATS) in a 20-day-old newborn with empyema thoracis. *Indian Pediatr.* 2021;58(3):284-5.
35. Jain M, Jain P, Mehta AP, Sikka G, Sidana P. Empyema thoracis in a neonate. *J Paediatr Neonatal Med[Internet]*. 2020[cited 2024 Feb 1];2(2):119. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Mayank-Jain-40/publication/343386091_Empyema_Thoracis_in_a_Neonate/links/5f270dc4458515b729fe3413/Empyema-Thoracis-in-a-Neonate.pdf

ВИДЕОАСИСТОВАНА ТОРАКОСКОПІЧНА ОПЕРАЦІЯ У 35-ДЕННОГО НЕМОВЛЯТИ З МУЛЬТИЛОКАЛІЗОВАНОЮ ЕМПІЄМОЮ ПЛЕВРАЛЬНОЇ ПОРОЖНИНИ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

С. Бабуці, В. Негру, І. Амброш, І. Ревенко, Д. Хайдарлі

Інститут матері та дитини (Кишинів, Республіка Молдова),
 Національний науково-практичний центр дитячої хірургії «Наталія Георгіу»
 (Кишинів, Республіка Молдова),
 Державний університет медицини і фармації «Ніколає Тестеміцану»
 (Кишинів, Республіка Молдова)

Резюме.

Автори повідомляють про клінічний випадок мультилокалізованої емпієми плевральної порожнини у 35-денної дитини, з приводу чого вона була успішно прооперована. Немовля було переведено з регіонального медичного закладу з лихоманкою, малопродуктивним кашлем і задишкою. Захворювання почалося 7 днів тому, але, незважаючи на 5 днів лікування антибіотиками в лікарні за місцем проживання, стан дитини продовжував погіршуватися, з приводу чого його перевели в дитяче відділення інтенсивної терапії нашого закладу. Після госпіталізації на КТ виявлено масивні закриті рідинні скупчення з субплевральною локалізацією у правій плевральній порожнині та у проекції переднього середостіння, що супроводжувались субтотальним ателектазом правої легені, плевритом без ознак деструкції легеневої тканини та підозрою на кістозну лімфангіому легені. Пацієнту було виконано відеоасистовану торакоскопічну операцію (ВАТО), під час якої було виявлено декілька гнійних локалізованих скупчень, що були розкриті та дреновані з отриманням близько 200 мл в'язкої гнійної рідини. Післяопераційний період був складним, але сприятливим. Через 6 місяців КТ і сцинтиграфія показали незначні залишкові зміни в легенях і дифузні перфузійні зміни, що підтверджують повільну регресію септичного запального процесу в плевральній порожнині після розршення. Автори роблять висновок, що представлений випадок висвітлює труднощі візуалізаційної диференціальної діагностики і свідчить про те, що ВАТО є ефективним і безпечним методом лікування немовлят з емпіємою плеври, особливо при мультилокальних фібринозно-гнійних формах, що дозволяє досягти сприятливого результату з короткою тривалістю торакостомії з трубкою і порівняно коротким періодом одужання та госпіталізації.

Ключові слова: мультилокалізована емпієма; плевра; легеня; ВАТО; немовля.

Contact information:

Stanislav Babuci – MD, PhD, DSc., Head of National Scientific-Practical Center for Pediatric Surgery «Natalia Gheorghiu», Mother and Child Institute (Kishinev, Republic of Moldova)

e-mail: babucistanislav1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1153-4871>

Virginia Negru – MD, Pediatric Surgeon, National Scientific-Practical Center for Pediatric Surgery «Natalia Gheorghiu», Mother and Child Institute (Kishinev, Republic of Moldova)

e-mail: virginia.munteanu.m@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1934-3327>

Igor Ambros – MD, Pediatric Surgeon, National Scientific-Practical Center for Pediatric Surgery «Natalia Gheorghiu», Mother and Child Institute (Kishinev, Republic of Moldova)

e-mail: igorambros2000@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9194-9032>

Ina Revenco – MD, PhD, Pediatric Surgeon, National Scientific-Practical Center for Pediatric Surgery «Natalia Gheorghiu», Mother and Child Institute (Kishinev, Republic of Moldova)

e-mail: ina.revenco@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-4976-0863>

Doina Haidarli – MD, Pediatric Surgeon, National Scientific-Practical Center for Pediatric Surgery «Natalia Gheorghiu», Mother and Child Institute (Kishinev, Republic of Moldova) e-mail: doina.haidarli@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8604-4669>

Контактна інформація:

Бабуці Станіслав – д.мед.н., керівник Національного науково-практичного центру дитячої хірургії ім. Наталії Георгіу, Інститут матері та дитини (Кишинів, Республіка Молдова)

e-mail: babucistanislav1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1153-4871>

Негру Вірджинія – д.мед.н., дитячий хірург, Національний науково-практичний центр дитячої хірургії імені Наталії Георгіу, Інститут матері і дитини (Кишинів, Республіка Молдова)

e-mail: virginia.munteanu.m@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1934-3327>

Амброш Ігор – д.мед.н., дитячий хірург, Національний науково-практичний центр дитячої хірургії імені Наталії Георгіу, Інститут матері та дитини (Кишинів, Республіка Молдова)

e-mail: igorambros2000@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9194-9032>

Ревенко Іна – д.мед.н., дитячий хірург, Національний науково-практичний центр дитячої хірургії імені Наталії Георгіу, Інститут матері та дитини (Кишинів, Республіка Молдова)

e-mail: ina.revenco@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-4976-0863>

Хайдарлі Дойна – д.мед.н., дитячий хірург, Національний науково-практичний центр дитячої хірургії імені Наталії Георгіу, Інститут матері та дитини (Кишинів, Республіка Молдова) e-mail: doina.haidarli@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8604-4669>



Received for editorial office on 10/02/2024

Signed for printing on 15/04/2024

УДК: 616.24-031.81-036.1-07-053.6-056.83
DOI: DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.24

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГОСТРОГО ДИFUЗНОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ПІДЛІТКА-ВЕЙПЕРА

С. І. Ільченко¹, А. О. Фіалковська¹,
О. Ю. Оболонська¹, О. В. Забудська²

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

Резюме

Останнім часом все частіше з'являються повідомлення про гострі дифузні ураження легень у підлітків та молодих людей, спричинені використанням електронних сигарет або вейпів, що потребують проведення складної диференційної діагностики між інфекційними (гостра двобічна пневмонія), системними та інтерстиціальними захворюваннями легень.

У статті представлено рідкісний клінічний випадок розвитку саркоїдозу у підлітка-вейпера, що було встановлено на підставі клініко-анамнестичних даних (гострий початок захворювання з лихоманки, сухого кашлю, утрудненого дихання, болю в грудній клітці, гіпоксемії, появи папульозної висипки на кінцівках на початку захворювання); невідповідності скудної аускультативної картини над легеньми при фізикальному обстеженні дифузному ураженню легень зі збільшенням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та ознаками кальцинозу за даними рентгенографії та КТ ОГК; неефективності антибактеріальної терапії, при виключенні туберкульозу легень та зникненні рентгенологічних патологічних ознак без лікування протягом 2 тижнів, але з припиненням куріння дівчини.

Враховуючи стрімке зростання популярності вейпів серед підлітків педіатри, сімейні лікарі та пульмонологи мають бути особливо насторожені щодо тяжкої та потенційно летальної респіраторної патології.

Клінічний випадок опубліковано за згодою батьків з дотриманням принципів біоетики.

Ключові слова: електронні сигарети; гостре дифузне ураження легень; пневмонія; інтерстиціальне ураження легень; саркоїдоз; підлітки.

Останнім часом все частіше з'являються повідомлення про гострі дифузні ураження легень у підлітків та молодих людей, спричинені використанням електронних сигарет або вейпів. В англійській літературі для позначення цієї патології використовують термін EVALI (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury), що в перекладі може бути позначено як ВАУЛ (вейпінг-асоційоване ураження легень) [1].

Електронні сигарети вперше були запатентовані в Сполучених Штатах Америки у 2007 році, в Україні вони з'явилися у 2013 році і на сьогоднішній день набули значної популярності серед підлітків багатьох країн світу, що пояснюється їх маркетинговим позиціонуванням як більш здорової альтернативи класичним сигаретам [2, 3, 4]. Крім того, вони є дуже привабливими для молоді завдяки цільовій рекламі в соціальних мережах, новому елегантному дизайну і різноманіттю ароматизаторів, найпопулярнішими з яких є м'ята, фрукти і льодяники [5].

ВАУЛ вперше було описано влітку 2019 року, а пік звернень до відділень невідкладної допомоги припав на вересень цього ж року. В лютому 2020 року Центрами з контролю та профілактики захворювань у США було зареєстровано вже 2807 підтверджених випадків ВАУЛ з 68 смертельними наслідками, 15 % з яких були пацієнти молодші 18 років [6]. CDC визначає підтверджений випадок ВАУЛ при: 1) використанні електронної сигарети (вейпінгу) протягом 90 днів до появи симптомів; 2) наявності легеневої інфільтрації на рентгенограмі або помутніння на комп'ютерній томограмі органів грудної клітки; 3) відсутності легеневої інфекції та 4) виключенні альтернативних вірогідних діагнозів, таких як серцевий, ревматологічний або неопластичний процес [7].

В ряді досліджень повідомляється, що ВАУЛ у підлітків клінічно проявляється дихальними (задишка, кашель або біль у грудній клітці), шлунково-кишковими (нудота, блювання, біль у животі або діарея) та неспецифічними симптомами (лихоманка, озноб, головний біль, втомлюваність та зниження маси тіла) [8, 9, 10]. Характерними рентгенологічними знахідками, пов'язаними з вейпінг-асоційованим ураженням легень, є легенева інфільтрація на рентгенограмі та двосторонні симетричні помутніння паренхіми у вигляді матового скла з незмінними субплевральними ділянками, консолидацією переважно в нижніх частках легень на КТ-сканах грудної клітки [11, 12].

Слід зауважити, що ВАУЛ є діагнозом виключення. При цьому диференційну діагностику перш за все необхідно проводити з гострою пневмонією вірусної, бактеріальної та атипової етіології. До інших, більш рідкісних захворювань, які слід включати в диференціальний діагноз, належать гостра еозинофільна пневмонія, алергічний альвеоліт, ліпоїдна пневмонія, інтерстиціальні захворювання легень [4]. Серед інтерстиціальних захворювань легень у дитячому віці провідне місце посідає саркоїдоз. Саркоїдоз – це системний і відносно доброякісний гранулематоз невідомої етіології. Захворювання поширене в усьому світі (передусім у країнах із високою розвинутою промисловістю) з тенденцією до підвищення серед людей усіх вікових груп, у т.ч. серед дітей усіх вікових груп [13]. За останнє десятиліття частота саркоїдозу зростає, спостерігається його «омолодження» та переважання тяжких форм. Клінічні прояви саркоїдозу не мають патогномонічних симптомів, завжди виявляється невідповідність відносно задовільного стану і обширних уражень легень при рентгенологічному дослідженні [14]. Залежно від особливостей перебігу виді-

ляють гостру і первинно хронічну форму захворювання. Гостра форма характеризується підвищенням температури тіла (до 25 %); артралгіями (до 75 %); вузловою еритемою (до 65 %); генералізованою лімфаденопатією (до 60 %); сухим кашлем (до 40 %); схудненням (до 25 %); гепатолієнальним синдромом; синдромом Лефгрена (лімфаденопатія середостіння, підвищення температури тіла, вузлова еритема, артралгії, підвищена ШОЕ); гіперкальціємією; Т-клітинною лімфопенією за рахунок Т-хелперів, підвищеним вмістом циркулюючих імунних комплексів та Ig M. Ізольоване ураження легень при саркоїдозі зустрічається рідко [15]. Ураження паренхіми легень, за даними комп'ютерної томографії (КТ), залежать від стадії і тривалості захворювання. Найчастіше в паренхімі легень виявляються вузлики від 2 мм до 1 см – сукупність гранулом із перибронхіальним фіброзом або без нього, а також кальцинати. Вузлики добре сформовані, з нерівними краями і розташовані по ходу бронхосудинних пучків, рідше субплеврально, у міждлевих перегородках і центрилобулярно. Симптом «матового скла» спостерігається рідко [15, 16]. Представляють інтерес нещодавні повідомлення про випадки саркоїдозу, спричиненого вейпінгом. На думку дослідників, електронні сигарети містять хімічні речовини, що можуть мати значні антигенні властивості і призводити до аномальної імунної реакції. Наприклад, ізоціанати можуть поєднуватися з білками людини з утворенням гаптенів, які, у свою чергу, є антигенними, і така їх властивість відіграє роль у патогенезі саркоїдозу [17, 18].

Мета дослідження – привернути увагу педіатрів, сімейних лікарів та дитячих пульмонологів до рідкісного дифузного ураження легень у підлітка-вейпера.

Опис клінічного випадку. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Дівчинка Д., 14 років, була госпіталізована у пульмонологічне відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпро зі скаргами на напади задишки, загальну слабкість, періодичні болі у грудній клітці. З анамнезу захворювання відомо, що дівчинка хворіє протягом трьох тижнів коли з'явився біль у горлі, сухий кашель, підвищилася температури тіла до субфебрильних цифр. Зі слів дівчини в цей період спостерігалася висипка на передній поверхні стегон, яка потім самостійно зникла. За декілька днів з'явилися скарги на утруднене дихання, біль у грудній клітці, з приводу чого вона була госпіталізована у інфекційне відділення районної лікарні. У зв'язку з відсутністю патологічних аускультативних змін у легенях, напади спочатку були інтерпретовані як панічні атаки. Але невдовзі у дівчинки виник важкий напад задишки, що супроводжувався падінням сатурації кисню до 78 % та загальною слабкістю. На оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки (ОГК) виявлені ознаки дифузних змін в паренхімі легень, а саме: зниження прозорості в нижніх відділах з обох боків, збагачення та посилення судинного малюнку, що утворювало густу сітчастість (рис. 1).

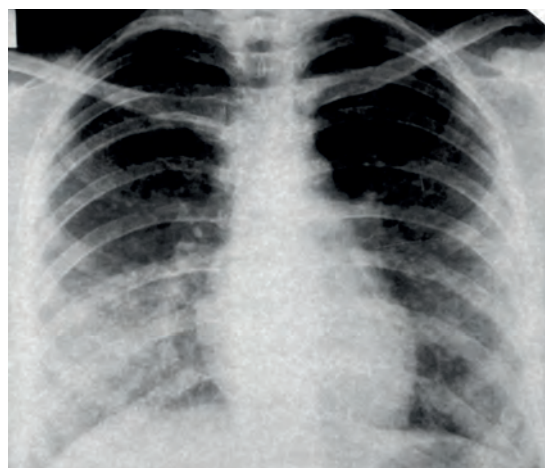


Рис. 1. Рентгенографія органів грудної клітки при госпіталізації

При цьому в загальних аналізах крові двічі не виявлено загальнозапальних змін (лейкоцити – $9,6 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні нейтрофіли – 2 %, сегментоядерні нейтрофіли – 72 %, ШОЕ – 10 мм/год). Тест на SARS-CoV-2 був негативний. На підставі виявлених рентгенологічних змін було діагностовано позалікарняну двобічну пневмонію, гострий перебіг, середнього ступеня важкості та призначено антибактеріальну, дезінтоксикаційну та оксигенотерапію. Через тиждень загальний стан дівчинки поліпшився, але на контрольній рентгенограмі ОГК відмічалася значна негативна динаміка у вигляді тотального затемнення легневих полів (окрім S1), на тлі якого було видно численні вогнищеподібні тіні, місцями зливного характеру. Судинний малюнок сягав костальної плеври. В плевральних синусах визначалася невелика кількість ексудату. Корені легень були широкі, щільні, не структурні, слабо диференціювалися (рис. 2). У зв'язку із цим дівчинка була переведена на третинний етап надання медичної допомоги.

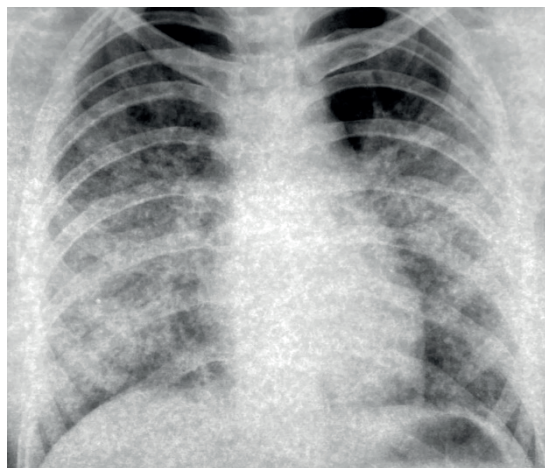


Рис. 2. Рентгенографія органів грудної клітки в динаміці через 1 тиждень після лікування

З анамнезу життя відомо, що дівчинка з багатодітної сім'ї, народилася від третьої доношеної вагітності. Росла та розвивалася відповідно віку, рідко хворіла на гострі респіраторні захворювання. Вакцинована згідно графіку профілактичних щеплень. Батьки зловживають алкогольними напоями. Дівчина протягом 2 років курить як зви-

чайні цигарки, так і вейпи. Тубконтакт заперечує. Реакція Манту – негативна. Загальний аналіз крові двічі в нормі.

Об'єктивний статус при госпіталізації: загальний стан дівчинки середнього ступеня тяжкості. Не лихоманить, кашель рідкий, непродуктивний. Задишки у стані спокою немає. $SaO_2=96\%$. Фізичний розвиток середній, гармонійний (зріст 162 см, вага – 54,0 кг, ІМТ – 20,8 кг/м²). Дихання ритмічне, з частотою 20 дихальних рухів на хвилину. Над легеньми перкуторно ясний легеневий звук. При аускультатії – послаблення везикулярного дихання в нижніх відділах з обох боків, хрипи не вислуховуються. Больовий синдром відсутній. Межі серця відповідають віковій нормі. Тони серця гучні, ритмічні, додаткові шуми не вислуховуються. Частота серцевих скорочень – 80 на хвилину. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення не порушені.

За даними лабораторних досліджень не виявлено загальнозапальних змін в загальному аналізі крові. Рівень С-реактивного білку – 6 мг/мл. Прокальцитонін – 0,02 нг/мл. Кальцій сироватки крові – 2,52 ммоль/л (норма до 2 ммоль/л).

З даними спірометричного дослідження вентиляційні порушення відсутні (об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) – 85,0 %, форсована життєва ємність легень (ФЖЕЛ) – 83,0 %, Індекс Тиффно – 102,4 %).

За результатами КТ ОГП обабіч виявлені тотальні ділянки консолідації легеневої тканини та вузликподібні утворення зливного характеру, симптом «матового скла», зліва в S9 дрібний кальцинат. Збільшені лімфовузли середостіння (перитрахеальні до 17,0 на 11,0 мм) та бронхопультмональні, зліва в лімфовузлі спостерігається кальцинат (рис. 3).

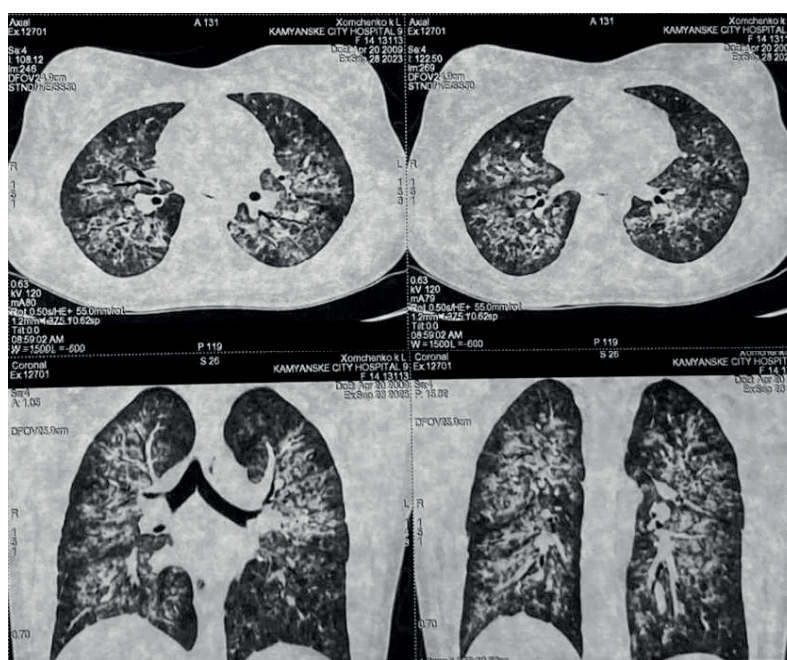


Рис. 3. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки

Дівчинка консультована офтальмологом – патології не виявлена.

Виявлені дифузні морфологічні зміни потребували проведення диференційної діагностики між двобічною нижньодольовою пневмонією, туберкульозом, вейп-пневмонітом та системним ураженням легень, а саме саркоїдозом.

Враховуючи виявлені дифузні морфологічні зміни в легень при відсутності інтоксикаційного синдрому, наявності незначних дихальних розладів та фізикальних даних, відсутності загальнозапальних лабораторних змін було виключено двобічну пневмонію. З метою виключення туберкульозу проведено дослідження промивних вод бронхів: Хрерт МТВ/RIF тест – негативний. Дівчинці рекомендовано відмовитися від куріння, в тому числі й від вейпінгу.

На момент огляду через 3 тижні від початку захворювання у дитини скарги відсутні, вентиляційних порушень немає, перкуторно та аускультативно над легеньми без патологічних змін; за даними оглядової рентгенографії ОГК (рис. 4) – посилення судинного малюнку, інфільтрація або гіперпневматизація відсутня; загальнозапальні лабораторні маркери в межах норми.

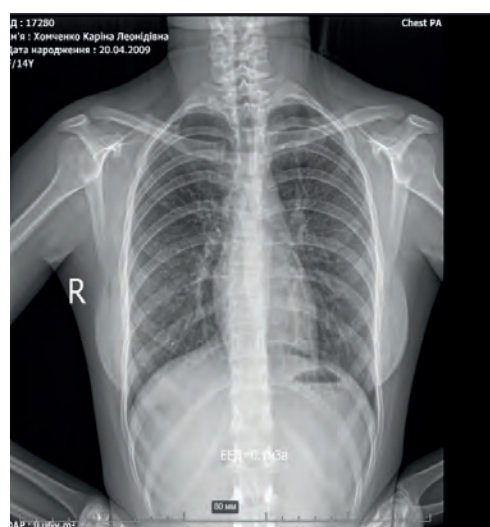


Рис. 4. Рентгенографія органів грудної клітки через 3 тижні від початку захворювання

Враховуючи гострий початок захворювання з лихоманки, сухого кашлю, утрудненого дихання, гіпоксемії,

болу в грудній клітці, появи (зі слів дівчинки) папульозної висипки на передній поверхні кінцівок на початку захворювання; невідповідність мізерної аускультативної картини над легеньми при фізикальному обстеженні масивній дрібно-вогнищевій інфільтрації легеневої тканини за даними рентгенографії ОГК, наявність симптому «матового скла», помірне збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та ознак кальцинозу легеневої тканини за даними КТ ОГК; неефективність антибактеріальної терапії, зникнення рентгенологічних патологічних ознак без медикаментозного втручання протягом 2 тижнів, але з припиненням куріння дівчини; виключення специфічних процесів, а саме туберкульозу, слід думати, що діагноз саркоїдозу з ураженням легень у дівчинки вірогідний. Обтяжуючим фактором є куріння як звичайних сигарет так і вейпприладів протягом 2 років.

На даний момент проведення медикаментозної терапії саркоїдозу системними глюкокортикостероїдами, враховуючи низькі ризики, не потребує. З дівчиною проведена бесіда про шкідливий вплив електронних сигарет та необхідність відмови від куріння. Рекомендовано призначити вітамін Е у віковій профілактичній дозі на 3 місяці, спостереження сімейним лікарем за місцем проживання та огляд пульмонологом через 3 місяці

(за необхідністю раніше), імунологічне дослідження (клітинний імунітет) та визначення рівня сироваткового кальцію при появі симптомів.

Висновки

1. Наведений клінічний випадок ілюструє вірогідний розвиток саркоїдозу у підлітка-вейпера.

2. ВАУЛ є діагнозом виключення, який встановлюють коли в пацієнта, який використовував електронні сигарети протягом останніх 90 днів, виникають ознаки ураження нижніх дихальних шляхів (респіраторні симптоми, характерні дифузні рентгенологічні зміни в легнях, гіпоксемія) при відсутності підтвердженої легеневої інфекції та інших альтернативних діагнозів.

3. Враховуючи стрімке зростання популярності вейпів серед підлітків педіатри, сімейні лікарі та пульмонологи мають бути особливо насторожені щодо тяжкої та потенційно летальної респіраторної патології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

Література:

- Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (BAУЛ): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med.* 2019;7(12):1017-1026. doi:10.1016/S2213-2600(19)30415-1.
- Jonas AM, Raj R. Vaping-related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. *Chest.* 2020; 158 (4):1555-1565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.085>.
- Добровольська Л. І., Боярчук О. Р., Гаріян Т. В., Глушко К. Т. Світовий досвід боротьби з вейпінгом та його наслідками серед дітей та молоді. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2020; № 3(5):153-160. doi 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11297.
- Потехіна Т. Ураження легень, спричинене вейпінгом: останні новини. *Дитячий лікар.* 2019; 3 (66): 52-55.
- Reddy A, Jenssen BP, Chidambaram A, Yehya N, Lindell RB. Characterizing e-cigarette vaping-associated lung injury in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(1):162-170. doi:10.1002/ppul.25086.
- Schaffer S, Strang A, Saul D, Krishnan V, Chidekel A. Adolescent E-cigarette or Vaping Use-Associated Lung Injury in the Delaware Valley: A Review of Hospital-Based Presentation, Management, and Outcomes. *Cureus.* 2022;14(2): e21988. Published 2022 Feb 7. doi:10.7759/cureus.21988.
- James AE, Sutphin B, Fleming P, McCormick D, Balamurugan A. Characteristics of E-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury (BAУЛ) Patients. *J Ark Med Soc.* 2020;117(5):110-112.
- Thakrar PD, Boyd KP, Swanson CP, Wideburg E, Kumbhar SS. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury in adolescents: a review of imaging features. *Pediatr Radiol.* 2020;50(3):338-344. doi:10.1007/s00247-019-04572-5.
- Clarelle L, Gonsalves, Jie Wei Zhu, April J. Kam, Diagnosis and Acute Management of E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury in the Pediatric Population: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics,* 2021; 228: 260-270. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.040.
- Silverman AL, Siddique H, Kumar V, Le TH, Ng J. Vaping induced pneumonitis: a small community hospital's case series and analysis. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):118. Published 2020 May 4. doi:10.1186/s12890-020-1158-2.
- Wang KY, Jadhav SP, Yenduri NJS, Lee SA, Farber HJ, Guillerman RP. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury in the pediatric population: imaging features at presentation and short-term follow-up. *Pediatr Radiol.* 2020;50(9):1231-1239. doi:10.1007/s00247-020-04698-x.
- Artunduaga M, Rao D, Friedman J, et al. Pediatric Chest Radiographic and CT Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (BAУЛ). *Radiology.* 2020;295(2):430-438. doi:10.1148/radiol.2020192778.
- Цимбаліста О.Л. Позалегенові прояви саркоїдозу у дітей (лекція). *Перинатологія і педіатрія. Україна.* 2017; 4 (72):119-124. doi 10.15574/PP.2017.72.119.
- Nott K, Nott V, Lever E, et al. Pediatric Sarcoidosis: Retrospective Analysis of Biopsy-Proven Patients. *J Rheumatol.* 2023;50(7):924-933. doi:10.3899/jrheum.220164.
- Цимбаліста О.Л. Саркоїдоз у дітей: сучасні погляди на механізми розвитку, клініка, діагностика, тактика лікування. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс.* 2014; 4(28): 54-69.
- Цимбаліста О.Л. Внутрішньогрудні форми саркоїдозу у підлітків. *Перинатологія і педіатрія. Україна.* 2018; 2 (74): 89-94. doi 10.15574/PP.2018.74.89.
- Morris MA, Paudel R, Khosravi M. Vaping Induced Sarcoidosis Flare-Up. American Thoracic Society 2020 International Conference, May 15-20, 2020 – Philadelphia, PA. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A6688.
- Soybel A, DeJaco V, Ellison-Barnes A, Galiatsatos P. Sarcoidosis Associated With Electronic Cigarette Use in an Adult: A Case Report. *Journal of Medical Cases.* 2022 Mar;13(3):95-98. doi: 10.14740/jmc3887. PMID: 35356391; PMCID: PMC8929.

A CLINICAL CASE OF ACUTE DIFFUSE LUNG INJURY IN A TEENAGE VAPER

S. Ilchenko¹, A. Fialkovska¹, O. Obolonska¹, O. Zabudska²Dnipro State Medical University¹,
ME «Regional Medical Center of Family Health» DRC²
(Dnipro, Ukraine)**Summary**

Recently, there have been increasing reports of acute diffuse lung injury in adolescents and young adults caused by the use of electronic cigarettes or vapes (EVALI), requiring a complex differential diagnosis between infectious (acute bilateral pneumonia), systemic, and interstitial lung diseases.

The article presents a rare clinical case of development of sarcoidosis in a teenage vaper, which was established on the basis of clinical and anamnestic data (acute onset of the disease with fever, dry cough, dyspnea, chest pain, hypoxemia, papular rash on the extremities at the beginning of the disease); inconsistencies of the meager auscultatory picture of the lungs during the physical examination of a diffuse lung lesion with an increase in intrathoracic lymph nodes and signs of calcinosis according to the x-ray and CT scan of the thoracic cavity; ineffectiveness of antibacterial therapy with the exclusion of pulmonary tuberculosis and the disappearance of radiological pathological signs without treatment within 2 weeks, but with the girl's refusal to smoke. Given the rapidly increasing popularity of vaping among adolescents, family physicians and pulmonologists should be particularly vigilant for severe and potentially fatal respiratory pathology.

The clinical case is published with the consent of the parents in accordance with the principles of bioethics.

Key words: Electronic cigarettes; EVALI; pneumonia; interstitial lung disease; sarcoidosis; adolescents.

Контактні дані:

Ільченко Світлана Іванівна – д.мед.н., професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна).

e-mail: ilchensv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/00Hi00-0003-2181-1833>

Фіалковська Анастасія Олександрівна – к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна).

e-mail: fialkovskaja.a@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>

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>

Забудська Ольга Володимирівна – завідувача відділення високоспеціалізованої педіатричної допомоги КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна).

e-mail: Zabudskaaolha5@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6872-4745>

Contact information:

Svitlana Ilchenko – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine).

e-mail: ilchensv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/00Hi00-0003-2181-1833>

Anastasiia Fialkovska – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine).

e-mail: fialkovskaja.a@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>

Olha Obolonska – MD, 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>

Olha Zabudska – Head of the Department of Highly Specialized Pediatric Care of the ME «Regional Medical Center of Family Health» DRC (Dnipro, Ukraine).

e-mail: Zabudskaaolha5@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6872-4745>



Надійшло до редакції 01.02.2024 р.

Підписано до друку 10.05.2024 р.

УДК: 616.831-018-056.7-053.4
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.25

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК МЕТАХРОМАТИЧНОЇ ЛЕЙКОДИСТРОФІЇ У ДИТИНИ 5 РОКІВ

Л. М. Боярська, І. І. Редько

Запорізький державний медико-фармацевтичний
університет (м. Запоріжжя, Україна)

Резюме

Лейкодистрофії – це група генетичних нейродегенеративних захворювань, які вражають переважно білу речовину головного мозку. Поширеність лейкодистрофій у світі складає 1:40-100 тис., проте, ці захворювання мають фатальні наслідки для життя, серйозні прогнози для здоров'я та соціальної адаптації. Серед всіх форм лейкодистрофій привертає увагу для практикуючих лікарів метахроматична лейкодистрофія. Це рідкісне спадкове захворювання з групи лізосомних хвороб накопичення з аутосомно-рецесивним механізмом успадкування порушень обміну ліпідів. Причиною є мутація в гені, що кодує фермент ARSA, відсутність або дефіцит якого призводить до порушення розщеплення ліпідів – сульфатів. Наслідком є накопичення метахроматичної ліпідної субстанції у нервовій системі (мієліні, нейронах, глії), що призводить до дифузної демієлінізації.

У статті представлено клінічний випадок спостереження за дитиною 5 років з метахроматичною лейкодистрофією. Хлопчик народився доношеним. Вагітність та пологи перебігали без ускладнень. Сімейна спадковість не обтяжена. На протязі першого року життя фізичний та психомоторний розвиток дитини відповідали віковій нормі. Дебют захворювання спостерігався в 1 рік 2 місяці при першому зверненні до невролога зі скаргами батьків на порушення ходи при спробі дитини ходити, часті падіння, м'язову гіпотонію з порушенням постави. На протязі другого року життя дитина лікувалася в неврологічному відділенні з приводу церебрального спастичного парезу. У зв'язку з неефективним лікуванням дитина направлена на обстеження в НДСЛ МОЗ України «ОХМАТДИТ», де на підставі медико-генетичного тестування та МРТ головного мозку виставлений діагноз: «Метахроматична лейкодистрофія, пізня інфантильна форма».

В анамнезі захворювання після 2-х років почалося різке погіршення нутритивного статусу – порушення функції жування та ковтання з переходом з 4-х років до зондового ентерального харчування. Враховуючи наявність білково-енергетичної недостатності III ступеня в 5 років – вага 9800 г (дефіцит 42 %), проведено розрахунок добової норми енергії та білку із застосуванням лікувальної суміші з підвищеним вмістом білка та енергії, що призвело до позитивної динаміки збільшення ваги (за 6 міс. прибавка в масі тіла 7 кг). В динаміці захворювання в 5 років вперше з'явилися генералізовані напади судом, з приводу чого обґрунтована протисудомна терапія, яка призвела до позитивної динаміки. Організовано необхідність надання паліативної допомоги дитині та психологічна підтримка сім'ї із залученням міждисциплінарної команди фахівців (неврологів, психологів, реабілітологів).

Ключові слова: лізосомні хвороби накопичення; метахроматична лейкодистрофія; діагностика; паліативна допомога.

Вступ

Лейкодистрофії відносяться до спадкових орфанних (рідкісних) захворювань, які не увійшли до списку скринінг-діагностики в Україні на етапі сьогодення. Поширеність лейкодистрофій у світі невелика (складає 1:40000-100000), проте ці захворювання найбільш некеровані, мають прогресуючий перебіг з ураженням основних функцій нервової системи, що призводить до фатальних наслідків. Все це визначає необхідність своєчасного встановлення діагнозу, в першу чергу, для родини хворого, щоб позбавити її витрачання часу на неефективне дороге лікування без «правильного діагнозу» [1, 2].

Лейкодистрофії (дисмієлінізуючі захворювання) – це група генетичних захворювань, які вражають переважно білу речовину (нервові волокна або аксони) центральної нервової системи (головний та спинний мозок). Порушення синтезу захисного покриття навколо нервових волокон (мієліну) – і є лейкодистрофія. Лейкодистрофії охоплюють широкий спектр спадкових нейродегенеративних захворювань. Сучасна класифікація лейкодистрофій базується на особливостях патогенезу, а саме, переважного ураження певного компонента білої речовини [3]. Виділяють: мієлінопатії (внаслідок дефіциту мієліну або олігодендроцитів); лейкодистрофії з вакуолізацією мієліну; астроцитопатії; лейкоаксонопатії;

мікрогліопатії та лейко-васкулолопатії. Кожна категорія лейкодистрофій має відмінні клінічні, біохімічні, патологічні та радіологічні особливості.

Серед всіх форм лейкодистрофій привертає увагу для практикуючих лікарів метахроматична лейкодистрофія (МЛД), яка є типовим захворюванням з ураженням мієліну у вигляді демієлінізації. Метахроматична лейкодистрофія (англ. Metachromatic Leukodystrophy-MLD) – це рідкісне спадкове захворювання з групи лізосомних хвороб накопичення з аутосомно-рецесивним механізмом успадкування порушень обміну ліпідів. Інші назви захворювання: сульфатидний ліпідоз, синдром Грінфільда, хвороба Шольца, хвороба Геннеберга, синдром Шольца-Більшовскі-Геннеберга [4, 5]. Усі назви цієї хвороби отримано на честь лікарів-неврологів та психіатрів, які описали сімейні випадки захворювання. Термін «лейкодистрофія» вперше запропонували німецькі неврологи Макс Більшовскі та Річард Геннеберг у 1928 р. Ці дослідники запропонували і першу класифікацію, засновану на клінічних, патоморфологічних і гістологічних критеріях. Термін «метохроматична» застосовується для опису зразків тканини (гістологічних структур), які фарбуються в колір, не властивий цьому барвнику. На відміну, термін «ортохроматична» означає фарбування гістологічних структур в той же колір, що і використовуваний для цього барвник.

Причиною МЛД є мутація в гені, що розташований на довгому плечі 22-ї хромосоми (22q13.31-qter) або при недостатності білка-активатора сфінголіпідів – на короткому плечі 10-ї хромосоми (10q21-q22), що кодує фермент арилсульфатазу А (ARSA). Генетична мутація призводить до відсутності або дефіциту ферменту ARSA, який відповідає за розщеплення ліпідів-сульфатів, таких як церебросид-3-сульфат або 3-О-сульфогалактозілцерамід до галактоцереброзиду та сульфату. Наслідком є патологічне накопичення метахроматичної – реагуючої ліпідної субстанції у нервовій системі (мієліні, нейронах, глії), що призводить до дифузної демієлінізації переважно у півкулях великого мозку, при цьому сіра речовина не уражається [1-2, 4].

При МЛД демієлінізація периферичних нервів викликає сенсомоторну поліневропатію, порушення ходи і атаксію. також ліпід-сульфати накопичуються в інших тканинах організму (жовчовивідних протоках печінки, жовчному міхурі, печінці, підшлунковій залозі, яєчниках, очах, дистальних каналцях нирок, лімфатичних вузлах, зубній пульпі) [6,7]. Клінічна картина МЛД варіабільна, що пов'язано зі значним поліморфізмом гена, що кодує фермент ARSA. До групи МЛД входять 5 алельних форм: 1-а – пізня інфантильна (синдром Грінфілда) – найбільш поширена (у 50-60 % випадків), з дебютом в перші 1-2 роки життя; 2-а – ювенільна форма (хвороба Шольца) – у 20-30 % випадків, з дебютом у віці 4-16 років, починаючись з порушень ходи, емоційних і поведінкових розладів; 3-а – форма дорослих (синдром ван Богарта-Ніссена-Пфайффера) – зустрічається рідко, з дебютом у 16-60 років, характеризується зростаючою деменцією, атаксією, полінейропатією, психозами, атрофією зорових нервів; 4-а – часткова недостатність церебросидсульфатази; 5-а – псевдонедостатність арилсульфатази А – синдром, що характеризується вираженим зниженням активності ферменту арилсульфатази А при відсутності клінічних проявів [3].

Клінічна діагностика всіх форм лейкодистрофій залишається складною проблемою, так як ці хвороби перебігають під клінічними масками інших неврологічних та психіатричних розладів. У дітей МЛД може перебі-

гати під діагнозами: гідроцефалія, мегалоцефалія, симптоматична епілепсія, дитячий церебральний параліч або психіатричні захворювання (зокрема, шизофренія) з прогресуючим тяжким перебігом. МЛД може бути запідозрена у пацієнтів із прогресуючими неврологічними порушеннями. Важливим методом для підтвердження діагнозу є магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, коли у типових випадках хвороби виявляються дифузні симетричні гіперінтенсивні вогнища, переважно у тім'яно-потилочних ділянках білої речовини, які згодом поширюються в напрямку лобних ділянок, мозолистого тіла та перивентрикулярної білої речовини. Остаточний діагноз МЛД встановлюється за допомогою молекулярно-генетичного тестування, яке виявляє мутацію гена, що кодує фермент ARSA [1, 5].

На сучасному етапі МЛД вважається невиліковним захворюванням із фатальним перебігом. Існує декілька підходів до лікування, які знаходяться ще на стадії розробки: трансплантація кісткового мозку переважно є корисною у пацієнтів з дорослою формою МЛД, застосування рекомбінантного ферменту ARSA (препарат для замісної терапії «Метазім») або мезенхімальних стовбурових клітин, терапія направлена на зменшення синтезу сфінголіпідів за допомогою непрямого варфарину, а також генна терапія, направлена на вживлення до організму нормального гену, який кодує фермент ARSA, замість дефектного (тестується на тваринах) [8, 9, 10].

Клінічний випадок

У статті представлено власний випадок спостереження за дитиною 5 років з МЛД, який потребує на сьогоднішній паліативної допомоги. Хлопчик О. 5 років, народився від 2-ї вагітності, 2-х пологів, на 38 тижні природним шляхом. Вага 3400 г, зріст 51 см. Дана вагітність та пологи перебігали без ускладнень. Даній вагітності передувало безпліддя, незважаючи на першу вагітність в 16 років (донька 23 роки, здорова). Дитина від другого шлюбу, бажана. Спадковість в сім'ї не обтяжена. На протязі першого року життя фізичний та психомоторний розвиток дитини відповідали віковій нормі (рис. 1). З народження – на штучному вигодовуванні.



Рис. 1. Вік до 1 року

В 1 рік 2 місяці батьки вперше звернулися за консультацією до невролога зі скаргами на порушення ходи при спробі дитини ходити, при ході впирається на передні відділи стопи, часті падіння, м'язову гіпотонію з порушенням постави. У зв'язку з даними неврологічними порушеннями дитина на протязі другого року життя неодноразово проходила обстеження та лікування в неврологічному відділенні КНП «Міська дитяча лікарня № 5 ЗМР» м. Запоріжжя. На підставі комплексного лабораторного та інструментального обстеження (ЕХО-ЕГ, МРТ головного мозку та шийного, попереково-крижового відділу; електроміографія: електронейроміографічні патерни помірно виражених розмірів (аксональних) у нервах нижніх кінцівок (за рахунок підвищення латентності амплітуди М-відповіді), домінують спастичні явища в м'язах) був виставлений діагноз: Церебральний спастичний парапарез (на фоні лейкодистрофічного процесу?). Дитина отримувала лікування: нейромідин, нуклео ЦМВ, вітамін В1, кардонат. Рекомендована консультація генетика.

У 2 роки дитина була направлена на обстеження в Національну дитячу спеціалізовану лікарню МОЗ України «ОХМАТДИТ». На підставі обстеження – МРТ головного мозку: виявлення великого симетричного ураження білої речовини обох гемісфер мозку та мозолистого тіла, дано заключення: МЛД з найбільшою вірогідністю. Остаточний діагноз МЛД був підтверджений на підставі молекулярно-генетичного тестування. Клінічна форма – пізня інфантильна (синдром Грінфілда). На протязі 1 місяця знаходження в клініці «Охматдит» дитина втратила 4 кг ваги.

Після 2-х років почалося різке погіршення нутритивного статусу – порушення функції жування та ковтання з переходом у 4 роки до часткового зондового ентерального харчування, що призвело до розвитку білково-енергетичної недостатності (БЕН) III ст. Вага дитини в динаміці: у 2 роки – 12 кг, у 3 роки – 10 кг, у 4 роки – 9,5 кг, у 5 років – 9,8 кг. З 3 років дитині вперше призначена лікувальна суміш Pertamen Junior, але необхідної позитивної динаміки не спостерігалось (рис. 2).



Рис. 2.

При поступленні дитини у КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР у віці 5 років дитині з БЕН III ст. нами було проведено розрахунок добової норми енергії та білку, згідно Європейських рекомендацій (рис. 3). Добова норма калорій склала 1532, добова норма білка – 18,6 г. Харчування дробне – 10-12 разів на добу; 80 % – ентеральне зондове харчування, 20 % – оральне харчування (гомогенна конститенція). Лікувальна суміш – 100 мл х 8-9 разів на добу (800-900 ккал). Інші продукти харчування (каші, овочеве пюре, м'ясо, риба, яйця в поєднанні з сумішшю (400-500 ккал). В якості початкової лікувальної суміші застосовано Нутріні (Нестле) – рідка форма, далі з переходом на суху форму – суміш Нутрізон-Паудер, які мають високий вміст білка та енергії. За 3 місяці лікувального харчування дитина набрала у вазі 4 кг 200 г.

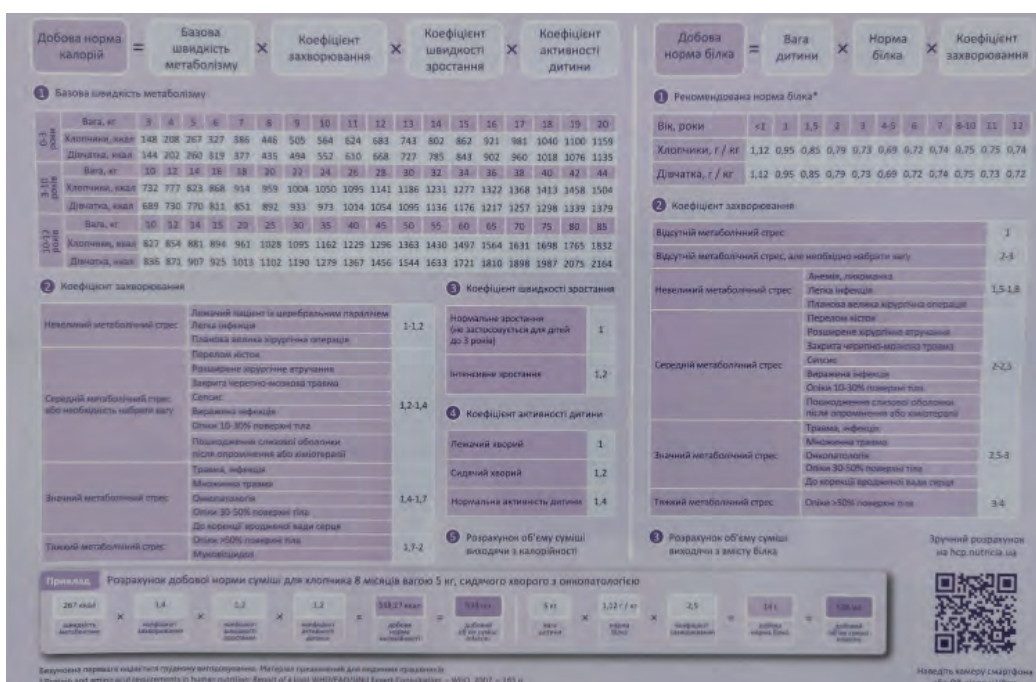


Рис. 3. Розрахунок добової норми енергії та білку

З анамнезу життя: після перенесеної в кінці 2020 році коронавірусної хвороби (Covid-19), дитина постійно хворіє на рецидивуючі інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів. Впродовж 2022 р. знаходився на стаціонарному лікуванні з приводу затяжного перебігу позалікарняної сегментарної пневмонії з БОС та ДН 2ст. Супутній діагноз: гостра виразка цибулини 12-ти палої кишки, геморагічний гастрит, ерозивний езофагіт. У 2023 р. (дитині 5 років) потрапив у відділення реанімації та інтенсивної терапії з тоніко-клонічними судомами, які проявилися вперше, з порушенням дихання та свідомості на тлі підвищення температури до 37,7°C. Після стабілізації стану переведений у неврологічне відділення КНП «Міська дитяча лікарня № 5 ЗМР» м. Запоріжжя для обстеження та підбору протисудомної терапії. Виставлений діагноз: Симптоматична епілепсія, генералізовані напади. Призначене лікування: депакін, карбамазепін, клоназепам.

У теперішній час дитині 5 років 9 міс., знаходиться під спостереженням лікарів в домашніх умовах. Отримує симптоматичне лікування та лікувальне харчування. Стан дитини стабільний. Вага – 19 кг 500 г (за 9 міс. – прибавка 9 кг) (рис. 4). Судом до теперішнього часу не спостерігається.

Встановлення дитині діагнозу МЛД, безумовно, є тяжкою подією не тільки для родини, але й для медичних працівників, що опікуються нею. Сучасна медицина не дозволяє відносити це захворювання до курабельних. Завдання лікарів, не тільки педіатрів, в першу чергу, дитячих неврологів, запідозрити це захворювання у дитини з нетиповою картиною ураження нервової системи або при відсутності ефекту від призначеного лікування, та своєчасно розпочати діагностичний пошук. Діти з таким захворюванням потребують повноцінної паліативної допомоги, яка включає не тільки спостереження за хворим та повний догляд за його тілом, але й розрахунок харчування за калорійністю та симптоматичне лікування, які можуть істотно подовжити життя. Але необхідним є психологічна підтримка сім'ї при проведенні паліативної допомоги із залученням міждисциплінарної команди фахівців (неврологів, психологів, реабілітологів).

Література

1. Ashrafi M.R., Amanat M., Garshasbi M. et al. An update on clinical, pathological, diagnostic and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Rev Neurother.* 2020; 20: 65-84. Doi: 10.1080/14737175.2020.1699060.
2. Van der Knaap M. S., Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2017 Sep; 134 (3): 351-382. Doi: 10.1007/s00401-017-1739-1
3. Beerepoot S., Nierkens S., Boelens J. J. et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14: 240. Doi: 10.1186/s13023-019-1220-4.
4. Tatu L, Bogousslavsky J. *War Neurology. Front. Neurol. Neurosci.* 2016;(38),1-8. Doi: 10.1159/000443598
5. Rosenberg J.B., Kaminsky S. M., Aubourg P. et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *L Neurosci Res.* 2016; 94: 1169-1179.
6. McFadden K., Ranganathan S. Pathology of the gallbladder in a child with metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Dev Pathol.* 2015; 18: 118-230. Doi: 10.2350/14-09-1551-CR.1
7. Kim J., Sun Z., Ezekian B. et al. Gallbladder abnormalities in children with metachromatic leukodystrophy. *J. Surg Res.* 2017; 208: 187-191 Doi: 10.1016/j.jss.2016.08.081
8. Biffi A, Montini M, Lorioli L, et. al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science.* 2013 Aug 23;341(6148):1233158. Doi: 10.1126/science.1233158
9. Wolf N.I., Breur M., Plug B, et al, Metachromatic leukodystrophy and transplantation: remyelination, no-cross correction *Ann Transl. Neurol* 2020; 7: 169-180. Doi: 10.1002/acn.3.50975
10. Кирилова ЛГ, Мірошников ОО, Юзва ОО, Радзіховська ОВ, Горб АЛ. Метахроматична лейкодистрофія з шизофреноподібним дебютом (огляд літератури та клінічний випадок). *Міжнародний неврологічний журнал.* 2018; (3.97): 41-47. Doi: [10.22141/2224-0713.3.97.2018.133681](https://doi.org/10.22141/2224-0713.3.97.2018.133681)



Рис. 4.

Наведений нами випадок демонструє, що МЛД потребує достатньої інформативності педіатричної спільноти для своєчасної діагностики та необхідності створення простору для обміну досвідом між лікарями та родинними пацієнтів, активного їх залучення до обговорення проблем дітей з орфанними захворюваннями на державному рівні.

Батьки дитини надали інформовану згоду щодо публікації даного клінічного випадку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

CASE HISTORY OF METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY OF 5 YEAR OLD CHILD

L. Boyarska, I. Redko

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Summary.

Leukodystrophy is a group of genetic neurodegenerative diseases affecting mainly the white matter of the brain. Spread of leukodystrophies in the world is 1:40-100 thousand, however, these diseases have fatal consequences for life, serious predictions for health and social adaptation. Among all forms of leukodystrophies, metachromatic leukodystrophy attracts the attention of specialists. It is a rare hereditary disease from the group of lysosomal storage diseases with autosomal recessive inheritance mechanism of lipid metabolism disorders. It is caused by a mutation in the ARSA gene, the absence or deficiency of which leads to impaired degradation of lipids – sulfates, which results in accumulation of a metachromatic lipid substance in the nervous system (myelin, neurons, glia), leading to diffuse demyelination.

This article describes the case history of a 5-year-old child with metachromatic leukodystrophy. The boy was born at term. Pregnancy and delivery were without any abnormalities. The family heredity is not burdened. During the first year of life the child's physical and psychomotor development corresponded to the age. The onset of the disease was noticed at the age of 1 year and 2 months during the first visit to the neurologist, when the parents complained about gait disturbances when the child tried to walk, frequent falls, muscular hypotension with postural disturbances. In the second year of his life, the child was treated in the neurology department with the diagnosis of cerebral spastic paraparesis. Due to the ineffective treatment, the child was referred to the National Specialized Children's Hospital of the Ministry of Health of Ukraine «OKHMATDYT» for examination, where he was diagnosed with metachromatic leukodystrophy, late infantile form MPT on the basis of medical-genetic tests and MRI of the brain.

In the past medical history, since the age of 2 years the child's nutritional status has significantly deteriorated – impairment of chewing and swallowing functions, and since the age of 4 years the child has been prescribed nutrition through a feeding tube. Taking into account the fact that at the age of 5 years the child suffered from protein-energy deficiency of the III stage (total weight was 9800 g), the doctor calculated the daily energy and protein intake with the use of therapeutic high-protein and high-energy mixture, due to which the child gained weight (he gained 7 kg in 6 months). In the course of time, at the age of 5 years, epilepsy with generalized seizures was diagnosed for the first time and anticonvulsant therapy was prescribed and showed positive dynamics. The doctors discussed the need for palliative care for children with this pathology and psychological support for families, involving an interdisciplinary team of specialists (neurologists, psychologists, rehabilitation therapists).

Key words: Lysosomal Storage Disease; Metachromatic Leukodystrophy; Diagnostics; Palliative Care.

Контактна інформація:

Редько Ірина Іванівна – д.мед.н., професор, професор кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, Україна).

e-mail: redkoirina61@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

Боярська Людмила Миколаївна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

e-mail: kaf.pediatric.fpo@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2297-7635

Contact information:

Iryna Redko – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Children's Diseases of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine).

e-mail: redkoirina61@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

Boiarska Liudmila – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine).

e-mail: kaf.pediatric.fpo@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2297-7635



Надійшло до редакції 11.01.2024 р.

Підписано до друку 10.05.2024 р.

ДК 616.36-089.843

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.26

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЛІКУВАННЯ
БІЛІАРНОЇ АТРЕЗІЇ МЕТОДОМ SPLIT
ТРАНСПЛАНТАЦІЇ**О. В. Щур¹, Г. В. Курило^{1,2}, Д. І. Грицак²,
О. М. Терлецький¹**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького¹,
КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання
«Багатопрофільна лікарня інтенсивних методів
лікування та швидкої допомоги»», Відокремлений
підрозділ «Лікарня Святого Миколая»²
(м. Львів, Україна)

Резюме

Трансплантація – єдиний метод лікування вроджених та набутих вад розвитку печінки. Найчастіше це біліарна атрезія, дефіцит А1 антитрипсину, хвороба Вільсона, метаболічні захворювання, набуті захворювання, що ускладнились цирозом та печінковою недостатністю. У більшості випадків трансплантації печінки у ранньому віці потребують пацієнти саме з біліарною атрезією. При пізньому встановленні діагнозу та неможливості проведення портоентеростомії за Касаї єдиним методом порятунку пацієнта залишається лише трансплантація у віці ± 1 рік.

Мета дослідження. На власному досвіді лікування дитини з біліарною атрезією продемонструвати сучасний стан вирішення даної проблеми в Україні при відсутності можливості родинної трансплантації та дефіциті донорських органів. Вивчити потенційні можливості розвитку SPLIT трансплантації на даному етапі розвитку трансплантаційного процесу, проаналізувати шляхи оптимізації процесу від постановки діагнозу до проведення трансплантації з ціллю максимального збереження фізичного та інтелектуального розвитку дитячого організму та зменшення впливу захворювання на інші органи та системи.

Результати. У нашій роботі ми проаналізували досвід лікування пацієнта з біліарною атрезією некорегованого типу з пізно встановленим діагнозом. Пацієнт П., група крові А(II) Rh+, хлопчик від 1 вагітності та 1 пологів, народився з вагою 2500 зріст 50 см на 39 тиж. вагітності, фізіологічними пологами, з оцінкою за Ангар 9\9 балів. Біопсія печінки підтвердила діагноз біліарної атрезії з вираженням цирозом. На ФГДС – ознаки початку портальної гіпертензії.

Враховуючи ці дані та вік (85 днів) дитини, портоентеростомія як метод лікування, була не доцільною. Визначено трансплантацію як єдиний метод лікування пацієнта. На жаль, обстеження близьких родичів для визначення можливості родинного донорства не дали позитивних результатів. Донором став підліток 14 років, група крові I(0) Rh(+) з вродженою вадю центральної нервової системи, що після тривалого лікування ускладнилась крововиливом у головний мозок. Після констатації смерті мозку, батьки дали згоду на трансплантацію органів реципієнтам, що знаходились на листі очікування. Проведено SPLIT трансплантацію шляхом розділення донорського органу для 2 реципієнтів. Ліву долю печінки трансплантовано пацієнту з біліарною атрезією віком 1 рік 3 місяці, з накладанням трьох судинних анастомозів (кавального, портального та артеріального) та з'єднання жовчної протоки із кишковою дитини. Праву долю аналогічно трансплантовано пацієнту дорослого віку.

Післяопераційний період без ускладнень. Пацієнти успішно виписані та продовжують отримувати імуносупресивну терапію на амбулаторному рівні. Split трансплантація є успішною методикою трансплантації печінки при постійній нестачі донорського органу.

Висновки.

1. Трансплантація печінки є основним методом лікування дітей з біліарною атрезією через небезпечні ускладнення, що виникають в ранньому віці.

2. SPLIT трансплантація донорським органом є значним поступом в розвитку української трансплантології і в умовах дефіциту органів дає можливість врятувати життя двом пацієнтам, що потребують трансплантації.

3. При постановці діагнозу, пацієнт має знаходитись під спостереженням і лікуванням мультидисциплінарної команди з підготовки пацієнта до трансплантації.

4. Проведення трансплантації повинно пройти в терміні до виникнення значних фізичних та інтелектуальних незворотних змін в організмі дитини.

5. Правильна підготовка пацієнта, оптимальний термін і метод трансплантації, до уражень інших органів та систем, безпосередньо впливають на успіх операції та результат трансплантації.

Ключові слова: біліарна атрезія; дитина; SPLIT трансплантація печінки.

Вступ

Трансплантація печінки у дітей – це складний хірургічний процес повної заміни хворого органу дитини на фрагмент органу донора. У залежності від віку пацієнта, його ваги та об'єму черевної порожнини можливе проведення трансплантації 2-3 сегментів, або моно-

сегменту донорського органу. Особливістю трансплантації печінки у ранньому віці є технічна складність накладання судинних анастомозів при різному діаметрі судин. У більшості випадків трансплантацію печінки у ранньому віці потребують пацієнти з біліарною атрезією. Біліарна атрезія – це внутрішньопечінкова та/або

позапечінкова запальна холангіопатія невизначеного етіопатогенезу, що призводить до облітерації жовчних проток протягом перших тижнів життя, прогресуючого фіброзу печінки, вторинного біліарного цирозу [1-4].

Біліарна атрезія є саме тим захворюванням, лікування якого залишає багато запитань, не зважаючи на всебічне вивчення та обговорення у багатьох медичних установах. При пізньому встановленні діагнозу та неможливістю проведення портоентеростомії за Касаї єдиним методом порятунку таких пацієнтів залишається лише трансплантація у віці ± 1 рік [5-9].

Мета дослідження. На власному досвіді лікування дитини з біліарною атрезією продемонструвати стан вирішення даної проблеми в Україні при відсутності можливості родинної трансплантації та дефіциті донорських органів, вивчити потенційні можливості розвитку SPLIT трансплантації на сучасному етапі розвитку трансплантаційного процесу, проаналізувати шляхи медичного супроводу дитини від постановки діагнозу до проведення трансплантації з ціллю максимального збереження фізичного та інтелектуального розвитку дитячого організму та мінімізація впливу захворювання на інші органи та системи.

Матеріали і методи. В основу дослідження покладений аналіз обстеження та лікування дитини з біліарною атрезією У нашому закладі вперше в Україні проведено SPLIT трансплантацію печінки від дитячого

донора шляхом розділення донорської печінки на праву та ліву частки з можливістю повноцінного функціонування обох частин після імплантації. Був використаний весь спектр необхідних клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, що включав клінічне обстеження пацієнта, біохімічні аналізи, коагулограму, вірусологічні дослідження, аналіз метаболізму заліза, скринінг на генетичну патологію, онкоскринінг, мікробіологічні дослідження донора та реципієнта, а також ультразвукову діагностику, магнітно-резонансну томографію, комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням, гістопатологічне дослідження для верифікації клінічного діагнозу.

При постановці пацієнта в лист очікування використано Єдину державну інформаційну систему трансплантації (ЄДІСТ).

У реанімаційне відділення КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова» ВП «Лікарня Святого Миколая» поступив підліток з вродженою вадою розвитку центральної нервової системи, що ускладнилась інсультом головного мозку. Після констатації смерті мозку, згідно з законом України про посмертну трансплантацію, зі згоди родичів, отримано дозвіл на посмертну трансплантацію органів. За системою ЄДІСТ було визначено двох реципієнтів для трансплантації печінки. Антропометричні дані обох дозволяли розраховувати на можливість трансплантації двох окремих часток розділеної печінки донора, тобто на SPLIT трансплантацію (рис. 1).

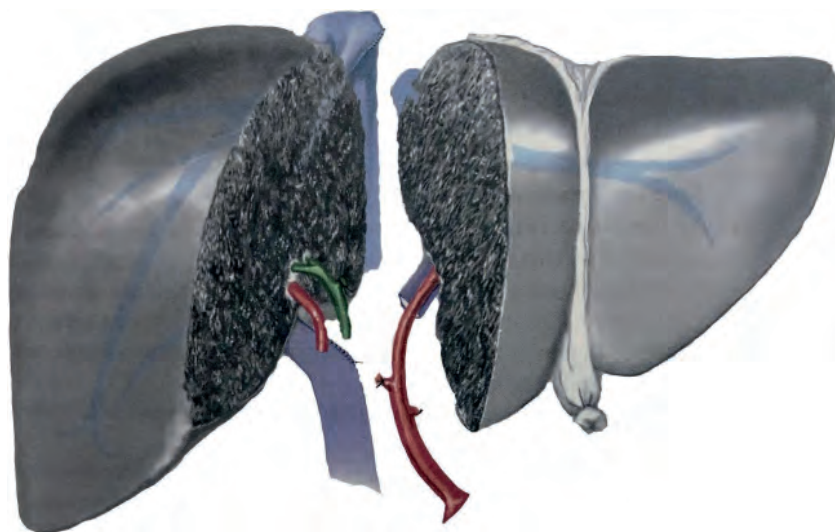


Рис. 1. Схема розділення донорської печінки для проведення SPLIT трансплантації.

Клінічний випадок подається до опублікування з дозволу батьків та з дотриманням принципів біоетики.

Дослідження виконано в межах НДР «Особливості корекції метаболічних порушень в хірургії та трансплантології», № 0121U100076 державної реєстрації.

Результати та обговорення. Вперше в Україні проведено SPLIT трансплантацію печінки від дитячого донора. Донорський орган-печінку розділено на два повноцінно працюючих фрагменти з метою пересадки двом пацієнтам.

У нашій роботі ми проаналізували досвід лікування пацієнта з біліарною атрезією некорегованого типу,

з пізно встановленим діагнозом. Пацієнт П., 1 рік 3 міс, група крові А(II) Rh +, хлопчик від 1 вагітності та 1 пологів, народився з вагою 2500 зріст 50 см на 39 тиж. вагітності, фізіологічними пологами, з оцінкою 9\9 балів за Апгар, виписаний на 3 добу, без ускладнень, на достатньому грудному вигодовуванні. Протягом першого місяця життя проводився регулярний патронаж за новонародженим, який виявляв задовільну динаміку маси тіла (+900 г) у перший місяць та +850г за другий та пролонговану жовтушність шкірних покривів при відсутності проблем з грудним годуванням. Додатково виявлено гіпохолію стільця, що перейшла в ахолію в 2,5 міс. У 2,5 місяці дитині проведені перші клінічні та бі-

охімічні дослідження, що дали можливість запідозрити біліарну атрезію. Дитина переведена до нас у стаціонар, де проведено ультразвукове дослідження, доплерографію, комп'ютерну томографію з ангіографією та клініко-лабораторні дослідження, що виявили ознаки помірної коагулопатії. Біопсія печінки підтвердила діагноз біліарної атрезії зі значним ступенем цирозу. На ФГДС – ознаки початку портальної гіпертензії. Враховуючи ці дані та вік (85 днів) дитини, портоентеростомія, як метод лікування, була не доцільною. Визначено трансплантацію як єдиний метод лікування пацієнта.

Протягом 1-го року хлопчик амбулаторно спостерігався трансплантологом та сімейним лікарем та отримувач підтримуючу терапію, спрямовану на підтримку відносно задовільного стану для проведення трансплантації печінки у ранньому віці. На жаль, обстеження близьких родичів для визначення можливості родинного донорства не дали позитивних результатів. Прогнозуючи необхідність трансплантації у ранньому річному віці та вра-

ховуючи дані дообстеження родичів першого та другого порядку в родині, донора для ортотопічної трансплантації лівої долі не визначено. Об'єм черевної порожнини в дитини річного віку був досить обмеженим.

У річному віці повторне КТ дослідження виявило різко звужену печінкову артерію та збільшення селезінки +3 см нижче реберної дуги, що могло ускладнити умови майбутньої трансплантації (рис. 2).

З 1,2 місяці двічі проводились безуспішні спроби підбору донорського органу. У віці 1 рік 4 місяці, з третьої спроби, завдяки успішному підбору донорського органу за системою ЄДІСТ центру трансплант-координації, пацієнт викликаний для проведення трансплантації.

Донором став підліток 14 років, з групою крові I(0) Rh(+), з вродженою вадою розвитку центральної нервової системи, що після тривалого лікування ускладнилась крововиливом у головний мозок. Після констатації смерті мозку, батьки дали згоду на трансплантацію органів реципієнтам, що знаходились на листі очікування.

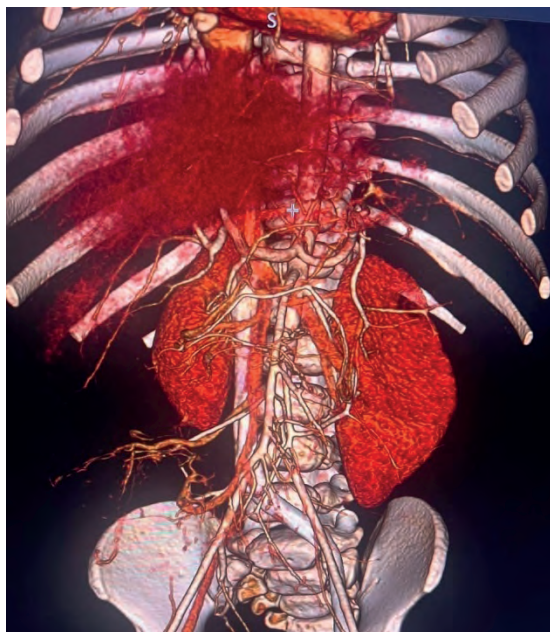
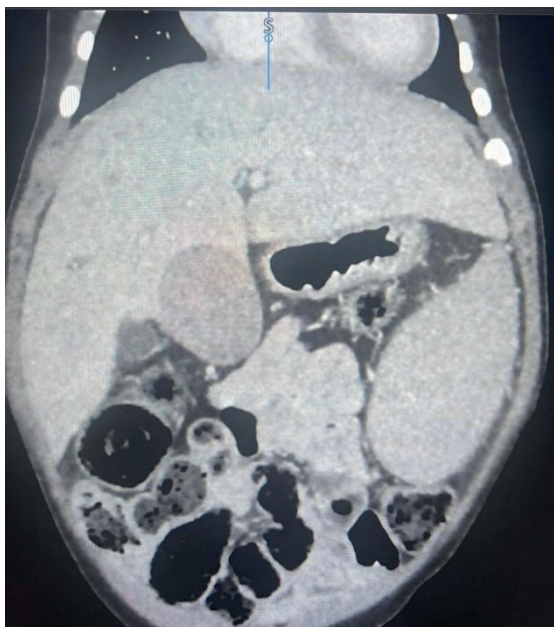


Рис. 2. КТ реципієнта (дитина 1 рік 3 місяці) перед трансплантацією

Пацієнт 1 рік 4 місяці з біліарною атрезією, цирозом печінки, хронічною печінковою недостатністю, коагулопатією, анемією, енцефалопатією потребував трансплантації за життєвими показами. Антропометричні дані на момент оперативного втручання: вага дитини 9 кг 700 г, зріст 82 см.

При дослідженні донорського органу проведено всі необхідні клініко-лабораторні обстеження, а також МРТ з аналізом анатомічної будови судин донорського органу, що передбачали можливість SPLIT трансплантації.

Системою ЄДІСТ визначено пацієнта П для трансплантації лівої долі донорського органу та пацієнта 22 років з цирозом печінки для проведення SPLIT трансплантації. Вага видаленої, циротично зміненої печінки після гепатектомії, що проходила з певними труднощами, зумовленими значними циротичними змінами, склала 470 г (рис. 3).

Вага імплантованої долі після обробки – 270 г. Ліва доля розділеної печінки імплантована реципієнту

з накладенням кавального, портального та артеріального анастомозів бригадою хірургів-трансплантологів. Жовчна протока з'єднана з кишківником стандартним Ру-анастомозом. Черевна порожнина дренована двома дренажами в підпечінковому просторі та правому боковому каналі живота. Рану поширено ушито.

Окрім печінки, трансплантовано серце та дві нирки пацієнтам, що знаходились на листі очікування.

У післяопераційному періоді пацієнт отримувач антибактеріальну терапію згідно результатів бактеріологічного посіву, імуносупресивну терапію (такролімус) з першої доби, проводилась корекція білкового та електrolітного обміну.

Перистальтика відновила на другу добу. З третьої доби відновлено ентеральне годування, а на 5 добу переведений у хірургічне відділення. Контроль та корекція при потребі рівня імуносупресії відбувались кожні 3-5 днів. Післяопераційний період перебігав без ускладнень.

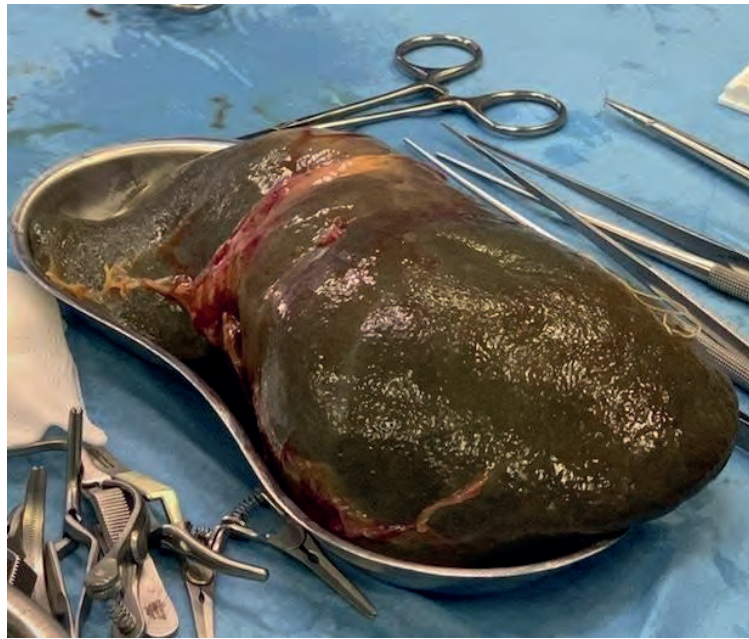


Рис. 3. Видалена печінка пацієнта 1 рік 4 місяці

Абдомінальні дренажі видалено на 5 та 7 день. З 10-го дня виписаний зі стаціонару, а на 14 добу досягнуто оптимального рівня такролімусу – 10,5 нг/мл.

Висновки

1. Трансплантація печінки є основним методом лікування дітей з біліарною атрезією через небезпечні ускладнення, що виникають в ранньому віці.
2. SPLIT трансплантація донорським органом є значним поступом в розвитку української трансплантології і в умовах дефіциту органів дає можливість врятувати життя двом пацієнтам, що потребують трансплантації.
3. При постановці діагнозу, що передбачає трансплантацію печінки як єдиний метод лікування, і постановці на лист очікування, пацієнт має знаходитись під

спостереженням і лікуванням мультидисциплінарної команди лікарів з підготовки пацієнта до трансплантації.

4. Проведення трансплантації повинно пройти в термін до виникнення значних фізичних та інтелектуальних незворотних змін в організмі дитини.

5. Правильна підготовка пацієнта, оптимальний термін і метод трансплантації, до уражень інших органів та систем, безпосередньо впливають на успіх операції та результат трансплантації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. За рахунок власних коштів.

Література

1. Namgoong JM, Hwang S, Kim DY, Ha TY, Song GW, Jung DH, Kim KM, Oh SH. Pediatric split liver transplantation in a patient with biliary atresia polysplenia syndrome and agenesis of inferior vena cava. *Korean J Transplant.* 2020 Dec 31;34(4):286-292. doi: 10.4285/kjt.20.0023
2. Shneider BL, Mazariegos GV. Biliary atresia: a transplant perspective. *Liver Transpl.* 2007 Nov;13(11):1482-95. doi: 10.1002/lt.21303
3. Sun LY, Yang YS, Zhu ZJ, Gao W, Wei L, Sun XY, Qu W, Rao W, Zeng ZG, Dong C, Tu JP, Wang J, Liu YH, Liu Y, Yu LX, Wang Y, Li J, Shen ZY. Outcomes in children with biliary atresia following liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013 Apr;12(2):143-8. doi: 10.1016/s1499-3872(13)60023-5
4. Tambucci R, de Magnée C, Szabo M, Channaoui A, Pire A, de Meester de Betzenbroeck V, Scheers I, Stephenne X, Smets F, Sokal EM, Reding R. Sequential Treatment of Biliary Atresia With Kasai Hepatoportoenterostomy and Liver Transplantation: Benefits, Risks, and Outcome in 393 Children. *Front Pediatr.* 2021 Jul 7;9:697581. doi: 10.3389/fped.2021.697581
5. Yoon KC, Song S, Lee S, Kim OK, Hong SK, Yi NJ, Kim JM, Lee KW, Kim MS, Choi Y, Suh KS, Lee SK. Outcomes of Split Liver Transplantation vs Living Donor Liver Transplantation in Pediatric Patients: A 5-Year Follow-Up Study in Korea. *Ann Transplant.* 2022 May 3;27: e935682. doi: 10.12659/AOT.935682
6. Dalzell C, Vargas PA, Soltys K, Dipaola F, Mazariegos G, Oberholzer J, Goldaracena N. Living Donor Liver Transplantation vs. Split Liver Transplantation Using Left Lateral Segment Grafts in Pediatric Recipients: An Analysis of the UNOS Database. *Transpl Int.* 2022 Mar 22;36:10437. doi: 10.3389/ti.2022.10437
7. Otte JB. Pediatric liver transplantation: Personal perspectives on historical achievements and future challenges. *Liver Transpl.* 2016 Sep;22(9):1284-94. doi: 10.1002/lt.24470
8. Tambucci, R; Szabo, M; de Magnee, Catherine; Pire, A; Janssen, M; et. al. Deceased donor (DD) vs living donor (LD) liver transplantation (LT) for biliary atresia (BA). Experience in 342 patients. 10th Congress of the International Pediatric Transplant Association. *Pediatric Transplantation.* 2019;(23). doi: 10.1111/petr.13443
9. de Ville de Goyet J, Illhardt T, Chardot C, Dike PN, Baumann U, Brandt K, Wildhaber BE, Pakarinen M, di Francesco F, Sturm E, Cornet M, Lemoine C, Pfister ED, Calinescu AM, Hukkinen M, Harpavat S, Tuzzolino F, Superina R. Variability of Care and Access to Transplantation for Children with Biliary Atresia Who Need a Liver Replacement. *J Clin Med.* 2022 Apr 12;11(8):2142. doi: 10.3390/jcm11082142

A CLINICAL CASE OF TREATMENT OF BILIARY ATRESIA – SPLIT TRANSPLANTATION

O. Shchur¹, H. Kurylo^{1,2}, D. Grytsak², O. Terletskiy¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹,Municipal non-profit enterprise «Lviv Territorial Medical Union «Multidisciplinary Clinical Hospital of Emergency and Intensive Care «St. Nicholas Hospital»²

(Lviv, Ukraine)

Summary.

Transplantation is the only treatment for congenital and acquired liver malformations in the pediatric population. The most common are biliary atresia, A1 antitrypsin deficiency, Wilson's disease, metabolic diseases, acquired diseases complicated by cirrhosis and liver failure. In most cases, patients with biliary atresia require liver transplantation at an early age. In case of late diagnosis and inability to perform portoenterostomy (Kasai procedure), the only treatment option is transplantation at the age of ± 1 year.

The aim of study. Single-center case analysis of a child with biliary atresia demonstrates the current state of solving this problem in Ukraine with the absence of the possibility of family transplantation and shortage of donor organs. To study the potential development opportunities of SPLIT transplantation in this stage group. Analyze the possibilities of optimizing the process from diagnosis to transplantation with the aim of maximizing the preservation of the child's physical and intellectual development and reducing the impact of the disease on other organs and systems.

Results. In our work we analyzed the experience of treating a patient with uncorrected biliary atresia with late diagnosis. Patient P, blood group A(I) Rh(+) boy, 1st pregnancy, born with weight 2500g, height 50 cm at 39 weeks. Pregnancy: physiologic delivery, Apgar score 9/9. Liver biopsy confirmed the diagnosis of biliary atresia with significant cirrhosis. On esophagogastrosocopy: signs of incipient portal hypertension. Considering these data and the child's age (85 days), portoenterostomy as a method of treatment was not appropriate. A course of treatment was prescribed and liver transplantation was determined as the only method of treatment for the patient. Unfortunately, the examination of close relatives to determine the possibility of family donation did not give positive results. The donor was a 14-year-old boy, blood type I(O) Rh(+), with a congenital defect of the central nervous system. After prolonged treatment, the patient had a sudden hemorrhage. After brain death was declared, the parents gave their consent for organ transplantation to recipients on the waiting list. SPLIT transplantation was performed by dividing the donor organ for 2 recipients. The left lobe of the liver was transplanted to a patient with biliary atresia at the age of 1 year and 3 months. Three vascular anastomoses (caval, portal and arterial) were performed together with anastomoses between the bile duct and the intestinal tube of the child. The right hepatic lobe was similarly transplanted in an adult patient.

The post-operative period was uneventful. Patients were successfully discharged and continue to receive immunosuppressive therapy on an outpatient basis. SPLIT transplantation is a successful way to solve the problem of donor organ shortage.

Conclusions.

1. Liver transplantation is the main method of treatment for children with biliary atresia and other liver diseases due to dangerous complications that occur at an early age.

2. Split transplantation is a significant step in the development of Ukrainian transplantology, especially in the conditions of organ shortage. It allows to save the life of two patients in need of transplantation.

3. If the diagnosis is made that liver transplantation is the only method of treatment and the patient is placed on the waiting list, the patient must be under observation and the multidisciplinary team must prepare the patient for transplantation.

4. Transplantation must be performed before significant physical and intellectual irreversible changes.

5. The correct preparation of the patient, the optimal term and method of transplantation, before lesions of other systems, directly affect the success and result of transplantation.

Key words: biliary atresia, child, SPLIT liver transplantation.

Контактна інформація:

Щур Олександр Володимирович – к.мед.н., доцент кафедри хірургії та трансплантології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).

e-mail: ol.shchur@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7627-5295>

Курило Галина Василівна – к.мед.н., асистент кафедри хірургії та трансплантології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).

e-mail: halynkadoc@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0863-4046>

Грицак Дмитро Ігорович – лікар-хірург трансплантолог КНП «1 ТМО міста Львова» ВП «Лікарня Святого Миколая» (м. Львів, Україна).

e-mail: grytsak.dmytro@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9697-6136>

Терлецький Олег Миронович – доктор філософії, асистент кафедри хірургії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).

e-mail: olegterletskiy@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6675-6159>

Contact Information:

Oleksandr Shchur – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgery and Transplantology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: ol.shchur@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7627-5295>

Halyna Kurylo – candidate of medical sciences, assistant of the Department of Surgery and Transplantology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: halynkadoc@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0863-4046>

Dmytro Grytsak – a surgeon-transplantologist at Municipal non-profit enterprise «Lviv Territorial Medical Union «Multidisciplinary Clinical Hospital of Emergency and Intensive Care» St. Nicholas Hospital (Lviv, Ukraine).

e-mail: grytsak.dmytro@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9697-6136>

Oleg Terletskiy – PhD, Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases 1. Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: olegterletskiy@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6675-6159>



Надійшло до редакції 11.02.2024 р.
Підписано до друку 10.05.2024 р.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

УДК 612.33-008.6-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.27

Т. К. Знаменська, О. В. ВоробйоваДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ, Україна)

ДЕЯКІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕДУМОВИ ФОРМУВАННЯ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: ЧАСТИНА II

Резюме

Аномальна мікробна колонізація кишечника від народження у дітей впливає на 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, анатоμο-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 вплинути або уникнути їх впливу, 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 лежать в їх основі та рекомендації щодо усунення несприятливих наслідків.

Ключові слова: мікробна колонізація; передчасно народжені діти; материнські ускладнення; пробіотики.

Lactobacillus. L. reuteri. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 132 передчасно народжених дітей (< 1500 г), які отримували *L. reuteri* DSM 17938 або плацебо від народження, 86 % немовлят з надзвичайно малою масою тіла (НММТ), що отримували *L. reuteri*, були колонізовані цим пробіотичним штамом протягом неонатального періоду [1]. У групі, яка отримувала *L. reuteri*, спостерігалася менша кількість ентеробактерій та стафілококів протягом першого тижня. Склад і різноманітність мікробіоти кишечника (МК) відрізнялися між групами протягом першого місяця життя [2]. У віці 2 років не було виявлено жодної різниці в МК, і не було ніякого впливу на частоту некروتизуючого ентероколіту (НЕК) або сепсису [1,2]. *L. reuteri* може бути корисним для покращення переносимості годування, стимулювання росту, полегшення дефекації та скорочення часу перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) [3,4].

Поширеність *L. acidophilus*. Кількість біфідобактерій залишається високою після виписки новонароджених з лікарні, що свідчить про успішну довготривалу колонізацію, тоді як кількість лактобактерій знижувалася [5]. У немовлят з НММТ, які знаходилися у ВІТН, отримували антибіотики, доповнені *L. acidophilus* та *B. longum* subsp. *infantis*, відносна кількість біфідобактерій та лактобактерій була вищою, ніж у контрольній групі доношених дітей. У доношених новонароджених була вища кількість *Streptococcus*, *Veillonella* та *Haemophilus*. У віці 4 тижнів та 4 місяців загальне мікробне різноманіття та резистентність немовлят, які отримували пробіотики, були подібними до таких у більш зрілих немовлят. Це свідчить про те, що пробіотики можуть індукувати колонізаційну резистентність та пом'якшувати шкідливий вплив антибіотиків на МК та антибіотикорезистентність [6].

Початок прийому пробіотиків незабаром після народження був рекомендований у кількох дослідженнях через

його користь для МК, а ефективність і безпека пробіотиків були продемонстровані [7]. Однак ефект від раннього додавання пробіотиків не є стійким, як це спостерігається у віці 2 років. Крім того, високодинамічна та індивідуалізована природа МК обмежує дослідження, що вивчають МК в ізольований момент часу, що часто призводить до нездатності виявити відмінності між групами пробіотиків та плацебо з перебігом часу [8]. Майбутні дослідження повинні враховувати дозування, тривалість та стандартні показання до застосування пробіотиків, особливо комбінованих добавок, оцінити цільове та ефективне використання декількох штамів пробіотиків для покращення стану здоров'я носія, а також дослідити, чи існує можливий зв'язок між грудним вигодовуванням та ефективністю колонізації пробіотиками.

Потенційними передумовами формування МК у новонароджених є спосіб розродження. Результати досліджень, що були проведені у 154 країнах і охоплюють 94,5 % живонароджених дітей, показали, що за останнє десятиліття 21,1 % жінок народжували шляхом кесаревого розтину [9]. Передчасні пологи становлять 50 % серед усіх випадків кесаревого розтину [10]. Під час пологів за допомогою кесаревого розтину порушується мікробна колонізація від матері до новонародженого через обмежену вертикальну передачу [11]. Більшість досліджень впливу способу розродження на МК були зосереджені на доношених немовлятах і показали, що діти, народжені шляхом кесаревого розтину, оминають процес вагінального посіву і, таким чином, розвивають аномальний МК [8,12]. У цих випадках у МК новонароджених переважають шкірні бактерії (наприклад, стафілококи та стрептококи) з навколишнього середовища [13]. Опортуністичні патогени з лікарняного середовища, включаючи ентерококи, ентеробактерії та клібсієли, становлять значний ризик майбутнього інфікування [8]. *Lactobacillus* spp., які в основному походять з піхви ма-

тері, колонізують кишечник пізніше і слабше у немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину [14]. Також повідомлялося про порушення передачі материнських штамів *Bacteroides* [8,14]. Rutayisire та ін. вказали, що вплив способу розродження на МК у доношених новонароджених зникає приблизно у 6-місячному віці [15].

Порівняно з доношеними, передчасно народжені діти частіше отримують антибіотикотерапію та стаціонарне лікування, що може вплинути на розвиток МК. Вплив способу розродження також ускладнюється передчасними пологами. Після коригування на ці фактори в деяких дослідженнях все ж було показано, що спосіб розродження впливає на МК. Наприклад, порівняно з іншими способами розродження, відносна чисельність Firmicutes була вищою у передчасно народжених після кесаревого розтину, тоді як чисельність Bacteroidetes була вищою у при народженні народжених шляхом вагінальних пологів [16]. Крім того, менша кількість і різноманітність актинобактерій асоціюється з кесаревим розтином у немовлят від народження до 3-місячного віку [15].

На рівні сім'ї / роду, чисельність *Bifidobacterium* та *Bacteroides* значно зросла з часом серед немовлят, народжених через природні пологи, і на неї не впливало застосування антибіотиків або харчові фактори [17]. Більше того, ці роди у немовлят, народжених через природні пологові шляхи, були значно більш постійними, ніж у немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину [15]. Поширеність і чисельність *Lactobacillus* були подібними у немовлят, народжених вагінальним шляхом або шляхом кесаревого розтину [8], тоді як колонізація *Bacteroides* значно затримувалася у немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину [17]. *Clostridium sensu stricto* був більш поширеним у недоношених немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину, ніж у доношених, народжених вагінально протягом першого тижня життя. Спосіб розродження мав мінімальний вплив на колонізацію *Bacteroides* у віці 6-12 місяців [15].

Однак сучасні дослідження не є однозначними щодо впливу способу розродження на МК. У попередніх дослідженнях спосіб розродження не корелював з виявленими відмінностями у складі МК між групами недоношених на 7-й день [18]. Hill et al. (2017) порівнювали МК у передчасно народжених (кесарів розтин, n = 35; вагінальні пологи, n = 4) в одному і тому ж віці від 1 до 24 тижнів після народження і не виявили різниці у відносній частці біфідобактерій в жодному часовому проміжку [19]. Цей висновок узгоджується з результатами іншого дослідження [20]. Протягом перших 3-4 днів після пологів не було виявлено жодних відмінностей у складі МК за допомогою профілювання генів 16 S рРНК у немовлят, народжених двома різними способами [21].

Інтерпретація результатів вищезгаданих досліджень мають експериментальні обмеження, такі як малий розмір вибірки, довгий інтервал відбору зразків, низька чутливість виявлення та відсутність аналізу асоціацій між материнською мікробіотою та передчасною МК. Такі фактори, як пренатальні умови, гестаційний вік, перебування в лікарні та застосування антибіотиків, мо-

жуть неминуче призвести до упередженості в аналізі та порівнянні результатів.

Зазвичай процес вагінального засіву відіграє вирішальну роль у визначенні різниці між двома способами розродження. Однак у рандомізованих контрольованих дослідженнях пероральне застосування вагінальних бактерій, як імітація вагінального посіву, не змінило МК немовлят, народжених за допомогою кесаревого розтину [22]. Протягом першого року життя спостерігалася значно менша схожість між МК немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину та вагінально, порівняно з їхніми матерями. Kogrela та ін. виявили, що склад фекальної мікробіоти, що передалась трансплацентарно внутрішньоутробно перорально від матерів до їхніх доношених новонароджених, і МК немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину та вагінальних пологів, був подібним [13]. Це свідчить про те, що материнська МК, а не вагінальна мікробіота, відіграє важливу роль у передачі інфекції від матері до новонародженого. У майбутньому нові втручання та методи лікування, спрямовані на покращення здоров'я передчасно народжених немовлят, можуть враховувати переваги відомої передачі інфекції від материнської МК до недоношеної дитини.

Антибіотики. Вплив антибіотиків значно змінює чисельність бактерій і затримує дозрівання та колонізацію певними бактеріальними таксонами протягом перших 2 років життя. Більше того, дисбактеріоз, опосередкований антибіотиками, асоціюється з НЕК, пізнім сепсисом та іншими несприятливими наслідками для здоров'я [23]. Наслідки впливу антибіотиків на організм матері та недоношеної дитини обговорюються нижче.

Вплив антибіотиків у матері. Nakitanda et al. (2023) опублікували результати досліджень, у яких було встановлено, що у повній когорті з 1 347 018 немовлят (живі одноплідні діти, народжені між 2006 і 2018 роками) 294 657 (21,9 %) зазнали впливу пренатальних антибіотиків [24]. Показаннями до застосування акушерських антибіотиків були клінічний хоріоамніоніт, стрептококова інфекція групи В, передчасний розрив плодових оболонок і профілактичне введення для запобігання передчасним пологам. Був доведений вплив пренатальних і постнатальних антибіотиків впливає на раннє встановлення МК у пацієнток з передчасними пологами. У меконії передчасно народжених дітей без впливу антибіотиків спостерігалася більше навантаження *Lactobacillus*, ніж у тих, хто отримував антибіотики в перинатальному періоді [23]. Чисельність Bacteroidetes та *Bifidobacterium* значно знижувалася через 7 та 14 днів після народження. Колонізація біфідобактеріями була затримана в групі пренатального впливу антибіотиків [23]. Вплив антибіотиків у матері може порушити материнський МК, а дисбактеріоз кишечника матері може передаватися новонародженим [24].

Під час екстреного кесаревого розтину часто починають інтранатальну антибіотикопрофілактику (ІАП). Це може призвести до зменшення альфа-різноманітності та чисельності біфідобактерій [25]. Dierikx та ін. (2020) виявили зменшення кількості бактероїдів та одночасне збільшення протеобактерій у зразках калу новонароджених, матері яких отримували ІАП.

Вплив антибіотиків на формування МК є мінімальним протягом перших кількох днів після пологів і стає більш помітним пізніше [21]. У віці 1 місяця у передчасно народжених немовлят від матерів, які отримували ІАП, спостерігалася вища відносна кількість *Comamonadaceae*, *Staphylococcaceae* та некласифікованих паличок, а також нижча відносна кількість ($P < 0,05$) ентеробактерій (*Enterobacteriaceae*), ніж у доношених новонароджених від матерів, які не отримували ІАП. Однак більшість цих відмінностей зникали у віці 90 днів [21].

Вплив антибіотиків на передчасно народжених дітей. Недоношені діти чутливі до транслокації бактерій з кишечника та інших епітеліальних поверхонь у кровотік, тому профілактична антибіотикотерапія є поширеним методом лікування передчасно народжених немовлят. Пероральне застосування антибіотиків (переважно амоксициліну) немовлятам зменшує кількість біфідобактерій та *B. fragilis* протягом першого місяця життя. Чисельність *Bacteroidetes* зменшується зі збільшенням часу впливу антибіотиків [8]. Різні препарати мають різний вплив, наприклад, цефалоспорини асоціюються з повільним збільшенням кількості біфідобактерій з часом, б-лактамі антибіотики асоціюються з повільнішим збільшенням кількох таксонів, включаючи *Bacteroides* [25], протягом першого року життя і мають значний вплив на популяцію біфідобактерій у новонароджених. Цей вплив є найбільш значущим у 1-місячних немовлят, зберігається протягом 3 місяців, поступово слабшає, а потім зникає приблизно до 6-місячного віку [8].

Chang et al. (2021) провели обсерваційне дослідження 24 дітей з дуже низькою масою тіла при народженні, які перебували на грудному вигодовуванні та отримували ампіцилін-гентаміцин ($n = 10$) або ампіцилін-цефотаксим ($n = 14$). Не було виявлено статистично значущих відмінностей у спостережуваній бактеріальній флорі між двома групами на 7, 14 та 30 день після народження. У новонароджених, які отримували ампіцилін-цефотаксим, було значно більше ентерококів, ніж у новонароджених, які отримували ампіцилін-гентаміцин, особливо на 7-й день. Надмірний ріст ентерококу зникав у новонароджених, які отримували цефотаксим, у віці 1 місяця [26].

Хоча антибіотики порушують багатство і склад ГМ, нещодавні дослідження показали, що короточасний ентеральний прийом антибіотиків приносить користь ПТІ незабаром після народження [27]. Энтеральні антибіотики, а не системні [27], можуть допомогти кишечнику дозріти структурно, функціонально та імунологічно, затримуючи мікробну колонізацію та зменшуючи втручання з боку колонізованих бактерій. Більше того, системний імунітет та стійкість до пізнього неонатального сепсису покращуються завдяки затримці колонізації передчасного кишечника [27].

Vokulich et al. (2016). продемонстрували, що вплив антибіотиків був слабшим, ніж вплив способу народження та віку. Тривалість застосування антибіотиків впливає на МК не довше, ніж перші 2 тижні життя [28]. Необхідні подальші дослідження для оптиміза-

ції експозиції антибіотиків і вивчення того, чи може грудне вигодовування мінімізувати несприятливі наслідки впливу антибіотиків. При профілактичному лікуванні передчасно народжених дітей антибіотиками слід враховувати час, спосіб, тривалість, тип препарату та супутні умови.

Враховуючи оновлені дані щодо впливу зазначених потенційні передумови, що затримують, пролонгують формування та відновлення здорової мікробіоти кишечника у передчасно народжених дітей протягом першого року життя та у ранньому дитячому віці, постає важливе питання можливої корекції відхилень колонізації кишечника саме біфідобактеріями. Значення цих мікроорганізмів для немовлят було ретельно описано та доведено у попередніх наших публікаціях.

Одним з найбільш відомих і досліджених представником пробіотиків роду *Bifidobacterium* є штам BB-12® описаний приблизно у 400 наукових публікаціях та підтверджений більш ніж у 200 публікаціях, що описують клінічні дослідження. За результатами наукових досліджень було встановлено, що BB-12® позитивно впливає на здоров'я шлунково-кишкового тракту та імунітет. Штам BB-12® був випробуваний на великій кількості людей різних вікових груп, включно з недоношеними дітьми та особами похилого віку, при цьому тестування проводилося для різних напрямків сфери охорони здоров'я.

Препарат Лінекс® дитячі краплі з вітаміном D, що містить високоолеїнову соняшникову олію, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®, вітамін D3, може відновити здоровий баланс мікрофлори кишечника передчасно народжених і доношених немовлят протягом першого року життя та далі за медичними показаннями. А Вітамін D є важливою поживною речовиною та гормоном, що виконує численні функції в організмі. Вітамін D відомий завдяки своїй ролі у здоров'ї кісток, зубів та м'язів, а також допомагає регулювати рівні кальцію та фосфату в організмі, що особливо важливо для розвитку дітей. Водночас, загальновідомо, що вітамін D покращує регулювання імунної відповіді та може сприяти нормальній роботі імунної системи.

Решті потенційні передумови формування мікробіоти кишечника у передчасно народжених немовлят ми розглянемо в останній частині нашого літературного огляду. 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».

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.

Література

1. Spreckels JE, Wejryd E, Marchini G, Jonsson B, de Vries DH, Jenmalm MC, et al. Lactobacillus reuteri Colonisation of Extremely Preterm Infants in a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Microorganisms*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 24];9(5):915. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/5/915> doi: 10.3390/microorganisms9050915
2. Martí M, Spreckels JE, Ranasinghe PD, Wejryd E, Marchini G, Sverremark-Ekström E, et al. Effects of Lactobacillus reuteri supplementation on the gut microbiota in extremely preterm infants in a randomized placebo-controlled trial. *Cell Rep Med*[Internet]. 2021[cited 2024 Feb 22];2(3):100206. Available from: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(21\)00017-3?_ret urnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666379121000173%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(21)00017-3?_ret urnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666379121000173%3Fshowall%3Dtrue) doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100206
3. Cui X, Shi Y, Gao S, Xue X, Fu J. Effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in preterm infants: a double-blinded randomized controlled study. *J Pediatr*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 9];45(1):140. Available from: <https://ijonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-019-0716-9> doi: 10.1186/s13052-019-0716-9
4. Wejryd E, Marchini G, Frimmel V, Jonsson B, Abrahamsson T. Probiotics promoted head growth in extremely low birthweight infants in a double-blind placebo-controlled trial. *Acta Paediatr.* 2019;108(1):62-9. doi: 10.1111/apa.14497
5. Abdulkadir B, Nelson A, Skeath T, Marrs EC, Perry JD, Cummings SP, et al. Routine Use of Probiotics in Preterm Infants: Longitudinal Impact on the Microbiome and Metabolome. *Neonatology.* 2016;109(4):239-47. doi: 10.1159/000442936
6. Esaiassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, Pedersen T, Andresen JH, Rettedal C, et al. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. *Front Pediatr*[Internet]. 2018[cited 2024 Feb 27];6:347. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00347/full> doi: 10.3389/fped.2018.00347
7. Plummer EL, Danielewski JA, Garland SM, Su J, Jacobs SE, Murray GL. The effect of probiotic supplementation on the gut microbiota of preterm infants. *J Med Microbiol.* 2021 Aug;70(8):001403. doi: 10.1099/jmm.0.001403
8. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117-21. doi: 10.1038/s41586-019-1560-1
9. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 7];6(6):e005671. Available from: <https://gh.bmj.com/content/6/6/e005671>. long doi: 10.1136/bmjgh-2021-005671
10. Bannister-Tyrell M, Patterson JA, Ford JB, Morris JM, Nicholl MC, Roberts CL. Variation in hospital caesarean section rates for preterm births. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(4):350-6. doi: 10.1111/ajo.12351
11. Liu D, Yu J, Li L, Ai Q, Feng J, Song C, et al. Bacterial community structure associated with elective cesarean section versus vaginal delivery in Chinese newborns. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):240-6. doi: 10.1097/mpg.0000000000000606
12. Selma-Royo M, Calatayud Arroyo M, García-Mantrana I, Parra-Llorca A, Escuriet R, Martínez-Costa C, et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. *Microbiome*[Internet]. 2020[cited 2024 Feb 3];8(1):167. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-020-00940-8> doi: 10.1186/s40168-020-00940-8
13. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømmen K, Nakstad B, Rønnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*[Internet]. 2018[cited 2024 Feb 6];8(1):2453. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-20827-x> doi: 10.1038/s41598-018-20827-x
14. Kervinen K, Kalliala I, Glazer-Livson S, Virtanen S, Nieminen P, Salonen A. Vaginal microbiota in pregnancy: Role in induction of labor and seeding the neonate's microbiota? *J Biosci*[Internet]. 2019[cited 2024 Feb 7];44(5):116. Available from: <https://www.ias.ac.in/article/fulltext/jbsc/044/05/0116>
15. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*[Internet]. 2016[cited 2024 Jan 16];16(1):86. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-016-0498-0> doi: 10.1186/s12876-016-0498-0
16. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*[Internet]. 2017[cited 2024 Mar 9];5(1):31. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0248-8> doi: 10.1186/s40168-017-0248-8
17. Gregory KE, LaPlante RD, Shan G, Kumar DV, Gregas M. Mode of Birth Influences Preterm Infant Intestinal Colonization With Bacteroides Over the Early Neonatal Period. *Adv Neonatal Care.* 2015;15(6):386-93. doi: 10.1097/anc.0000000000000237
18. 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.
19. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*[Internet]. 2017[cited 2024 Jan 17];5(1):4. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0213-y> doi: 10.1186/s40168-016-0213-y
20. Imoto N, Kano C, Aoyagi Y, Morita H, Amanuma F, Maruyama H, et al. Administration of β -lactam antibiotics and delivery method correlate with intestinal abundances of Bifidobacteria and Bacteroides in early infancy, in Japan. *Sci Rep*[Internet]. 2021[cited 2024 Mar 18];11(1):6231. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85670-z> doi: 10.1038/s41598-021-85670-z
21. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166(3):538-44. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.041
22. Wilson BC, Butler ÉM, Grigg CP, Derraik JGB, Chiavaroli V, Walker N, et al. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial. *EBioMedicine*[Internet]. 2021[cited 2024 Mar 7];69:103443. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3964\(21\)00236-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3964(21)00236-X) doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103443

23. Zhou P, Zhou Y, Liu B, Jin Z, Zhuang X, Dai W, et al. Perinatal Antibiotic Exposure Affects the Transmission between Maternal and Neonatal Microbiota and Is Associated with Early-Onset Sepsis. *mSphere*[Internet]. 2020[cited 2024 Feb 19];5(1): e00984-19. Available from: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/msphere.00984-19?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org doi: 10.1128/msphere.00984-19
24. Nakitanda AO, Kieler H, Odsbu I, Rhedin S, Almqvist C, Pasternak B, et al. In-utero antibiotic exposure and subsequent infections in infancy: a register-based cohort study with sibling analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 7];5(4):100860. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589-9333\(23\)00002-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589-9333(23)00002-2) doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100860
25. Diamond L, Wine R, Morris SK. Impact of intrapartum antibiotics on the infant gastrointestinal microbiome: a narrative review. *Arch Dis Child*. 2022;107(7):627-34. doi: 10.1136/archdischild-2021-322590
26. Chang HY, Chiang Chiau JS, Ho YH, Chang JH, Tsai KN, Liu CY, Hsu CH, Lin CY, Ko MH, Lee HC. Impact of Early Empiric Antibiotic Regimens on the Gut Microbiota in Very Low Birth Weight Preterm Infants: An Observational Study. *Front Pediatr*[Internet]. 2021[cited 2024 May 3];9:651713. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.651713/full> doi: 10.3389/fped.2021.651713
27. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*[Internet]. 2016[cited 2024 Jan 15];8(343):343ra82. Available from: Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aad7121?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121

SOME POTENTIAL PREREQUISITES FOR THE FORMATION OF THE GUT MICROBIOTA IN PREMATURE BABIES: PART II

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 infants. 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.

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 25.02.2024 р.
Підписано до друку 10. 05.2024 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 англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;
- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, 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:

- англomовні: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals²¹](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup)
- україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.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, Ильченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС;2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33. Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 p. ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З НЕСКІНЧЕННОЮ ПІСЛЯДІЄЮ [ДИСЕРТАЦІЯ]. ЧЕРНІВЦІ: ЧЕРНІВ. НАЦ. УН-Т; 2014. 68 с. SHVACHKA MT. VLASTYVISTI ROZVIAZKIV SKHOLASTYCHNYKH DYFERENTSIALNO-FUNKTSIONALNYKH RIVNIAN Z NESKINCHENOIU PISLIADIEIU [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 Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проєктів 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 кристалопоподібні 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 кристалопоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753</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 halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.</p>

Автор-укладач: Марія Федорець

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
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.slovnkyk.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 – Ширенкова А. 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 28.06.2024 р.
Формат 64X90/9.

Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.
Друк офсетний. Ум-друк. арк. 23,1 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