



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 р. № 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: Neonatologîa, hîrurgiã ta perinatal'na medicina (Onl ine)
Abbreviated key title: Neonatol. hîr . perinat. med. (Online)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Бойчук Тарас Миколайович – д.мед.н., професор, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, Академік Академії наук вищої школи України, Заслужений діяч науки і техніки України; спеціальність «Патологічна фізіологія» (м.Чернівці, Україна)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Український центр материнства і дитинства 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 «Педіатрія», «Неонатологія» (м. Чернівці, Україна)

Бербець Андрій Миколайович – 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 «Український центр материнства і дитинства 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. Рудневої, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені О.Гончара МОН України; спеціальність «Дитяча хірургія» (м. Дніпро, Україна)

Денга О.В. – д.мед.н., професор, завідувач відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, стоматолог дитячого віку та ортодонт 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)

Заморський Ігор Іванович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, спеціальність «Фармакологія», «Фармація», «Патологічна фізіологія» (м. Чернівці, 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 – Горюченко Н.Г., член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

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

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

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

Стоматологія – 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)

Фармація – Цубанова Н.А., д.ф.н., професор, професор Львівської медичної академії ім. А.Крупницького (м.Львів, Україна)

Патологія – Ткачук 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, спеціальність «Неонатологія», «Дитяча анестезіологія», «Ультразвукова діагностика». (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, спеціальність «Педіатрія», «Неонатологія», «Дитяча анестезіологія» (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)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)
Нікуліна Л.І. (м. Київ, Україна)
Шуцько Є.Є. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ:

Бабуч С.І. (м. Кишинів, Молдова)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Бензар І.М. (м. Київ, Україна)
Власов О.О. (м. Дніпро, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давлатов С.С. (м. Бухара, Узбекистан)
Дмитряков В.О. (м. Запоріжжя, Україна)
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микієв К.М. (м. Бішкек, Киргизстан)
Мухамедова Ш.Т. (м. Бухара, Узбекистан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Пругла 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)
Хамдамов Б.З. (м. Бухара, Узбекистан)
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)
Калінівська І.В. (м. Чернівці, Україна)
Кравченко О.В. (м. Чернівці, Україна)
Лазуренко В.В. (м. Харків, Україна)
Ліхачов В.К. (м. Полтава, Україна)
Макаруч 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)
Волоосовець О.П. (м. Київ, 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)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Ралії І.І. (м. Кишинів, Молдова)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)

Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

СТОМАТОЛОГІЯ:

Бамбуляк А.В. (м. Чернівці, Україна)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Кузняк Н.Б. (м. Чернівці, Україна)
Мірчук Б.М. (м. Львів, Україна)
Райляк 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)

ФАРМАЦІЯ:

Борисюк І.Ю. (м. Одеса, Україна)
Геруш О.В. (м. Чернівці, Україна)
Зайченко Г.В. (м. Київ, Україна)
Калько К.О. (м. Одеса, Україна)
Марчишин С.М. (м. Тернопіль, Україна)
Ткачова О.В. (м. Харків, Україна)
Хоменко В.М. (м. Лиман, Україна)

ПАТОЛОГІЯ:

Зябіцєв 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 № 2 від 26 вересня 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.**

- О. П. Волосовець, Г. В. Бекетова, С. О. Гур'єв,
А. Я. Кузьменко, А. О. Волосовець, І. О. Логінова,
О. Ф. Черній*
ВПЛИВ ВІЙНИ ТА ПАНДЕМІЇ COVID-19 НА ПОКАЗНИК
СМЕРТНОСТІ ДІТЕЙ У ВІСІ ДО 1 РОКУ В УКРАЇНІ 6
- О. О. Власов, О. І. Оболонський, О. Г. Капустіна, О. Ю. Оболонська*
ВЛАСНИЙ ДОСВІД ВПРОВАДЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ
ТОВАРИСТВА ЩОДО ПРИСКОРОНОГО ВІДНОВЛЕННЯ
ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ (ERAS) ПРИ НЕОНАТАЛЬНІЙ
ХІРУРГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ 15

**РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ
ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ**

НЕОНАТОЛОГІЯ, ПЕДІАТРІЯ

- Т. М. Клименко, О. Ю. Карапетян*
ОСОБЛИВОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ У ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ
ДИСПЛАЗІЄЮ 20
- А. Г. Бабінцева, О. В. Кірюк*
ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ МАРКЕРІВ ДИСФУНКЦІЇ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У КРИТИЧНО ХВОРИХ
ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ 26
- О. Г. Чернюх, М. В. Дікал*
ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ
БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПУПОВИННОЇ
КРОВІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ ГРУПИ
РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ
НОВОНАРОДЖЕНИХ 33
- О. С. Годованець*
АНАЛІЗ АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ ТА КЛІНІКО-
ЛАБОРАТОРНИХ КРИТЕРІЇВ ХАРЧОВОЇ
ІНТОЛЕРАНТНОСТІ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ
ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ 40
- О. М. Волошин, Г. В. Макух, Ю. В. Марушко, І. І. Савченко,
Л. М. Осичнюк*
АЛЛЕЛЬНІ ВАРІАНТИ ГЕНІВ МАТРИКСНИХ
МЕТАЛОПРОТЕІНАЗ 1 І 3 ТИПІВ У ДІТЕЙ
ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РЕКУРЕНТНИМИ
РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ 48
- О. М. Ковальова, В. І. Похилько, Ю. І. Чернявська,
С. М. Цвіренко, З. І. Россоха, А. В. Давиденко*
ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ (ЗА РІВНЕМ НІТРАТІВ,
НІТРИТІВ, МАЛОНОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ ТА СІАЛОВИХ
КИСЛОТ) У НЕМОВЛЯТ 6-9 МІСЯЧНОГО ВІКУ,
ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ
СИНДРОМОМ І ЯКІ МАЛИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНУ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ
ПЕРІОДІ 56

ХІРУРГІЯ. ДІТЯЧА ХІРУРГІЯ

- О. В. Шур, Г. В. Кірюло, В. Ф. Петров, О. М. Терлецький*
СИНДРОМ АЛАЖИЛІА В СУЧАСНОМУ ПОГЛЯДІ
МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ ДО ПРОБЛЕМИ 65
- Д. Ю. Кривченя, С. О. Руденко, І. І. Шульжик*
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
З ВРОДЖЕНОЮ ДІАФРАГМАЛЬНОЮ ГРИЖЕЮ,
ПРООПЕРОВАНИХ ЧЕРЕЗ ЛАПАРОТОМНИЙ
АБО ТОРАКОТОМНИЙ ДОСТУПИ 75
- А. Хамраєв, Ф. Файзуллаєв*
КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ
НЕІНВАЗИВНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ
ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ГЕМОРОЄМ 82

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

- O. Volosovets, H. Beketova, S. Guriyev, A. Kuzmenko,
A. Volosovets, I. Loginova, O. Chernii*
IMPACT OF THE WAR AND THE COVID-19 PANDEMIC
ON THE MORTALITY RATE OF CHILDREN UNDER THE
AGE OF 1 YEAR IN UKRAINE IN UKRAINE 6
- O. Vlasov, O. Obolonskyi, O. Kapustina, O. Obolonska*
PERSONAL EXPERIENCE OF IMPLEMENTING THE
ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY (ERAS)
SOCIETY RECOMMENDATIONS IN NEONATAL SURGICAL
PATHOLOGY 15

**DISSERTATION RESULTS
AND RESEARCH WORKS**

NEONATOLOGY, PEDIATRIC

- T. Klymenko, O. Karapetyan*
PECULIARITIES OF HEART RHYTHM
IN PREMATURE BORN CHILDREN
WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA 20
- A. Babintseva, O. Kuryk*
DIAGNOSTIC VALUE OF PANCREATIC DYSFUNCTION
MARKERS IN CRITICALLY ILL FULL-TERM NEONATES 26
- O. Chernyukh, M. Dikal*
CHARACTERISTICS OF RELATIONSHIPS BETWEEN
BIOCHEMICAL INDICATORS OF CORD BLOOD
OF NEWBORNS FROM MOTHERS IN THE RISK GROUP
FOR THE DEVELOPMENT OF HEMOLYTIC DISEASE OF
NEWBORNS 33
- Ol. Godovanets*
ANALYSIS OF ANAMNESTIC DATA AND CLINICAL
AND LABORATORY CRITERIA FOR FOOD INTOLERANCE
IN PRETERM INFANTS TAKING INTO ACCOUNT
THE SEVERITY OF PERINATAL PATHOLOGY 40
- O. Voloshyn, H. Makukh, Yu. Marushko, I. Savchenko,
L. Osychniuk*
ALLELIC VARIANTS OF MATRIX METALLOPROTEINASE
TYPES 1 AND 3 GENES IN PRESCHOOL CHILDREN
SUFFERING FROM RECURRENT RESPIRATORY
INFECTIONS 48
- O. Kovalova, V. Pokhylko, Yu. Cherniavska, S. Tsvirenko,
Z. Rossokha, A. Davydenko*
PECULIARITIES OF METABOLISM (BY THE LEVEL
OF NITRATES, NITRITES, MALONDIALDEHYDE
AND SIALIC ACIDS) IN 6-9 MONTHS OLD INFANTS
BORN FROM MOTHERS WITH METABOLIC SYNDROME,
WHO HAD HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY
IN THE EARLY NEONATAL PERIOD 56

SURGERY. PEDIATRIC SURGERY

- O. Shchur, H. Kurylo, V. Petrov, O. Terletskiy*
ALAGILLE SYNDROME IN THE MODERN VIEW OF
A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE PROBLEM 65
- D. Kryvchenya, E. Rudenko, I. Shulzhyk*
COMPARATIVE EVALUATION OF SURGICAL
OUTCOMES IN NEONATES WITH CONGENITAL
DIAPHRAGMATIC HERNIA TREATED BY LAPAROTOMY
OR THORACOTOMY 75
- A. Khamraev, F. Fayzullaev*
CLINIC, DIAGNOSIS AND EFFICIENCY OF NONINVASIVE
METHOD OF TREATMENT YOUNG CHILDREN WITH
HAEMORRHOIDS 82

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

<i>А. В. Семеняк, І. Р. Ніцович, О. В. Кушнір, Т. І. Грачова, А. М. Бербець</i> COVID-19 ТА ВАГІТНІСТЬ	87
<i>М. Оріпова, І. Юнусов, С. Давлатов</i> АНАЛІЗ РЕГІОНАЛЬНО-МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ ШІЙКИ МАТКИ ЗА ДАНИМИ САМАРКАНДСЬКОЇ ОБЛАСТІ РЕСПУБЛІКИ УЗБЕКІСТАН.....	95
<i>О. Железняков, В. Лазуренко, І. Васильєва, Т. Фролова, Р. Сафонов, О. Лященко, О. Овчаренко</i> ПЕРИНАТАЛЬНІ АСПЕКТИ РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА ГЕСТАЦІЙНИМ ДІАБЕТОМ.....	100
<i>А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, Л. А. Лозова, О. В. Шамасєва, Н. В. Рудакова, С. К. Стрижак</i> ПЕКТИНОТЕРАПІЯ – МЕТОД ПРОФІЛАКТИКИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ІНТРАПЛАЦЕНТАРНИМ НАКОПИЧЕННЯМ РАДІОНУКЛІДІВ.....	110
<i>В. П. Лакатош, П. В. Лакатош, Н. П. Бондаренко, В. І. Купчик, М. І. Антонюк, О. Л. Дола</i> PLACENTA ACCRETA SPECTRUM: СУЧАСНИЙ ШЛЯХ ДО ОРГАНОЗБЕРЕЖЕННЯ	120

ПАТОЛОГІЯ

<i>О. В. Білоокій, Т. В. Хмара., Д. В. Проняєв, В. В. Безрук</i> МОРФОГЕНЕЗ БРАНХІОГЕННИХ ЗАЛОЗ ШІЙ В ПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ	126
<i>І. Г. Бірюк., Т. В. Хмара., Т. В. Паньків, І. Л. Куковська, Т. Б. Сикирицька, В. І. Стефанчук</i> ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ ВЗАЄМВІДНОШЕННЯ НЕРВІВ І АРТЕРІЙ У М'ЯЗАХ ПІДВИЩЕННЯ ВЕЛИКОГО ПАЛЬЦЯ КИСТІ.....	133
<i>Т. В. Хмара, О. В. Цигикало, І. І. Заморський, Т. В. Паньків, Т. С. Комишук, О. В. Сметанюк</i> ОСОБЛИВОСТІ РАНЬОГО МОРФОГЕНЕЗУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ	139

СТОМАТОЛОГІЯ

<i>О. І. Годованець, Н. Б. Кузняк, А. В. Бамбуляк, Р. Р. Дмитренко, Л. Я. Лопушніак</i> СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА ЗАХИСНИХ МЕХАНІЗМІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ДІТЕЙ У ДИНАМІЦІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ВИДАЛЕННЯ ЗУБА ЗА ОРТОДОНТИЧНИМИ ПОКАЗАННЯМИ	146
<i>І. Л. Скрипник, С. А. Шнайдер, О. В. Денєга, Ж. О. Новікова, С. В. Рачинський, О. І. Демид</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИСТРАКЦІЇ ТА ОРТОХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ У ЛІКУВАННІ МЕЗІАЛЬНОГО ПРИКУСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДЕФІЦИТОМ РОЗВИТКУ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ.....	154

ФАРМАЦІЯ

<i>К. О. Калько, Ю. С. Букатару, Г. О. Буденкова, М. В. Савохіна, І. Ю. Борисюк, О. В. Геруш, А. В. Кононенко</i> АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ ТА ОЦІНКА ЇХ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ.....	159
<i>Д. В. Семенів, К. О. Калько, Н. В. Копйова, В. М. Хоменко, П. Г. Коваленко, Є. П. Бережний, О. В. Садовник</i> ФАРМАКОБЕЗПЕКА ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВАГІТНИХ ТА ЛАКТУЮЧИХ.....	168

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова</i> СУРФАКТАНТНА ТЕРАПІЯ ДИХАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ: ЩО НОВОГО? (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	175
<i>О. П. Романчук, О. С. Полянська, І. Ю. Полянський, О. В. Ясинська</i> ТЕЛЕРЕАБІЛІТАЦІЯ: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ПРОБЛЕМИ ВІДДАЛЕНОГО МОНІТОРИНГУ СТАНУ ПАЦІЄНТІВ.....	183
<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова</i> ФУНКЦІЇ ТА ОКРЕМІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ BIFIDOBACTERIA НА СТАН ЗДОРОВ'Я НЕМОВЛЯТ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	191

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

<i>A. Semeniak, I. Nitsovich, O. Kushnir, T. Hrachova, A. Berbets</i> COVID-19 AND PREGNANCY.....	87
<i>M. Oripova, I. Yunusov, S. Davlatov</i> ANALYSIS OF REGIONALLY METASTATIC CERVICAL CANCER ACCORDING TO DATA FROM THE SAMARKAND REGION OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN.....	95
<i>O. Zhelezniakov, V. Lazurenko, I. Vasilieva, T. Frolova, P. Safonov, O. Liashchenko, O. Ovcharenko</i> PERINATAL ASPECTS OF DELIVERY OF WOMEN WITH OBESITY AND GESTATIONAL DIABETES	100
<i>A. Zhyvetska-Denysova, I. Vorobiova, N. Skrypchenko, L. Lozova, O. Shamaieva, N. Rudakova, S. Stryzhak</i> PECTIN THERAPY IS A METHOD OF PREVENTION OF REPRODUCTIVE LOSSES ASSOCIATED WITH INTRAPLACENTARY ACCUMULATION OF RADIONUCLIDES.....	110
<i>V. Lakatosh, P. Lakatosh, N. Bondarenko, V. Kupchik, M. Antoniuk, O. Dola</i> PLACENTA ACCRETA SPECTRUM: MODERN APPROACH TO ORGAN-PRESERVATION.....	120

PATHOLOGY

<i>O. Bilookyi, T. Khmara, D. Proniaev, V. Bezruk</i> MORPHOGENESIS OF BRANCHIOGENIC GLANDS OF THE NECK IN THE FETAL PERIOD OF ONTOGENESIS....	126
<i>I. Biryuk, T. Khmara, T. Pankiv, I. Kukovska, T. Sykryutska, V. Stefanchuk</i> TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL RELATIONS OF NERVES AND ARTERIES IN THE THENAR MUSCLES	133
<i>T. Khmara, O. Tsyhykalo, I. Zamorskii, T. Pankiv, T. Komshuk, O. Smetaniuk</i> FEATURES OF THE EARLY MORPHOGENESIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM.....	139

DENTISTRY

<i>Ok. Godovanets, N. Kuzniak, A. Bambuliak, R. Dmytrenko, L. Lopushniak</i> STATE OF MICROBIOCENOSY AND DEFENSIVE MECHANISMS OF THE ORAL CAVITY OF CHILDREN IN THE DYNAMICS OF OBSERVATION AFTER THE SURGERY OF TOOTH REMOVAL FOR ORTHODONTIC INDICATIONS	146
<i>I. Skrypnyk, S. Shneider, O. Dienha, Zh. Novikova, S. Rachynskiy, O. I. Demyd</i> EFFECTIVENESS OF DISTRACTION AND ORTHOGNATHIC INTERVENTION IN THE TREATMENT OF MESIAL OCCLUSION IN PATIENTS WITH MAXILLARY UNDERDEVELOPMENT.....	154

PHARMACY

<i>K. Kalko, Y. Bukataru, G. Budenkova, M. Savokhina, I. Borysiuk, O. Gerush, A. Kononenko</i> ANALYSIS OF THE ASSORTMENT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES REGISTERED ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE AND ASSESSMENT OF THEIR SOCIO-ECONOMIC AVAILABILITY.....	159
<i>D. Semeniv, K. Kalko, N. Kopyova, V. Khomenko, P. Kovalenko, E. Berezhnyi, O. Sadovnyk</i> PHARMACOLOGICAL SAFETY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN PREGNANT AND LACTATING WOMEN	168

ANALYTICAL REVIEWS

<i>T. Znamenska, O. Vorobiova</i> SURFACTANT THERAPY OF RESPIRATORY DISORDERS IN NEWBORNS: WHAT IS NEW? (LITERATURE REVIEW).....	175
<i>O. Romanchuk, O. Polianska, I. Polianskyi, O. Yasinska</i> TELEREHABILITATION. CURRENT OPPORTUNITIES AND PROBLEMS OF REMOTE PATIENT MONITORING	183
<i>T. Znamenska, O. Vorobiova</i> FUNCTIONS AND INDIVIDUAL MECHANISMS OF INFLUENCE OF BIFIDOBACTERIA ON THE STATE OF HEALTH OF INFANTS (LITERARY REVIEW)	191

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>М. Кісельова, М. Кушнір, Р. Дуб</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК МУЛЬТИКИСТОЗНОЇ ДИСПЛАЗІЇ ЛІВОЇ НИРКИ У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ – НАУКОВО-ПРИКЛАДНІ РЕАЛІЇ.....	196
<i>М. Л. Аряев, Л. С. Каплина, Д. В. Усенко, Л. О. Выходченко,</i> <i>М. С. Стрельцов, О. К. Кліманова</i> АСТРОЦИТОМА ШИЙНОГО ВІДДІЛУ СПИННОГО МОЗКУ У ДИТИНИ МАЛЮКОВОГО ВІКУ З КРИВОШИЄЮ ...	204
<i>Д. У. Нарзуллаєва</i> УЗД ЯК ІНСТРУМЕНТ СКРИНІНГУ ГЛАУКОМИ ПЛЮДА: КЛІНІЧНИЙ ПІДХІД	210
<i>В. А. Антонетц, Н. І. Токарчук, Т. В. Чеботун,</i> <i>О. В. Герасимова, А. П. Коноплицька, С. О. Сазонова</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ЙМОВІРНОСТІ ВИНИКНЕННЯ РОЗЛАДІВ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ ...	215

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

<i>Т. В. Кончаковська, С. С. Шунько</i> ЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (2022): ПОЗИЦІЙНИЙ ДОКУМЕНТ ВІД ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА ДИТЯЧОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ, ГЕПАТОЛОГІЇ ТА ХАРЧУВАННЯ І ЗАПРОШЕНИХ ЕКСПЕРТІВ КОРОТКА НАЗВА: ЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: ПОЗИЦІЙНИЙ ДОКУМЕНТ ESPGHAN 2022 (Переклад: українською мовою)	221
---	-----

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ	251
---	-----

CASES FROM PRACTICE

<i>M. Kiselyova, M. Kushnir, R. Dub</i> CLINICAL CASE OF MULTICYSTIC DYSPLASIA OF THE LEFT KIDNEY IN A NEWBORN CHILD – SCIENTIFIC AND APPLIED REALITIES.....	196
<i>M. Aryayev, L. Kaplina, D. Usenko, L. Vychodchenko,</i> <i>M. Streltsov, O. Klymanova</i> ASTROCYTOMA OF THE CERVICAL SPINAL CORD IN AN INFANT WITH TORTICOLLIS	204
<i>D. Narzullaeva</i> ULTRASOUND AS A SCREENING TOOL FOR FETAL GLAUCOMA: A CLINICAL APPROACH.....	210
<i>V. Antonets, N. Tokarchuk, T. Chekotun, O. Herasymova,</i> <i>A. Konopliiska, S. Sazonova</i> STUDY OF THE PROBABILITY OF EATING DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS	215

RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN PRACTICE

<i>T. Konchakovska, E. Shunko</i> ENTERAL NUTRITION OF PRETERM INFANTS (2022): A POSITION PAPER FROM THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY AND NUTRITION AND INVITED EXPERTS SHORT TITLE: ENTERAL NUTRITION OF PRETERM INFANTS: ESPGHAN POSITION PAPER 2022. (Translation into Ukrainian)	221
--	-----

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS.....	251
--	-----

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

УДК 614.1-053 + 314.4-053.36

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.1

О. П. Волосовець¹, Г. В. Бекетова²,
С. О. Гур'єв³, А. Я. Кузьменко¹,
А. О. Волосовець², І. О. Логінова¹,
О. Ф. Черній¹

Національний медичний університет

імені О. О. Богомольця¹

Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика²

ДЗ «Український науково-практичний центр

екстреної медичної допомоги та медицини катастроф

МОЗ України³

(м. Київ, Україна)

ВПЛИВ ВІЙНИ ТА ПАНДЕМІЇ COVID-19
НА ПОКАЗНИК СМЕРТНОСТІ ДІТЕЙ У ВІЦІ
ДО 1 РОКУ В УКРАЇНІ

Резюме

Війни та триваюча пандемія COVID-19 вкрай негативно впливають на захворюваність і смертність дитячого населення.

Мета дослідження – проаналізувати вплив війни та наслідків пандемії COVID-19 на динаміку коефіцієнта малюкової смертності разом із її складовими в Україні з 2020 по 2023 рік.

Матеріали та методи дослідження. Проведений ретроспективний аналіз і оцінка малюкової смертності та її складових в Україні з 2020 по 2023 рр. за даними галузевої статистики ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Застосовано методи системного підходу, статистичної обробки даних, епідеміологічного аналізу, графічного зображення.

Результати та їх обговорення. У 2023 році після трьох років пандемії COVID-19 та на тлі триваючого російського вторгнення в Україні відбулось зростання показника малюкової смертності до 7,45 % або на 11,69 % у порівнянні з 2020 роком. Зазначене зростання відбулось переважно за рахунок підвищення рівня постнеонатальної смертності та пізньої неонатальної смертності у нинішніх умовах у порівнянні з ранньою неонатальною смертністю. Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, уроджені аномалії (вади розвитку), деформації та хромосомні порушення, захворювання органів дихання, передусім гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, пневмонія, грип, деякі інфекційні та паразитарні хвороби та хвороби нервової системи є основними причинами смертності дітей першого року життя у 2023 році. У структурі малюкової смерті за останні 4 роки суттєво зросла питома вага випадків смертності дітей у віці до 1-го року життя від інфекційних та паразитарних хвороб, хвороб органів дихання та зовнішніх причин (травми, отруєння, нещасні випадки), хвороб нервової системи та хвороб системи кровообігу, що, у тому числі, може бути наслідком як прямого, так і опосередкованого синергічного впливу війни та пандемії COVID-19. Найвищі показники малюкової смертності спостерігались у Херсонській (28,27 %), Закарпатській (11,5 %), Дніпропетровській (9,29 %), Кіровоградській (9,19 %), Донецькій (9,12 %), Житомирській (8,93 %) та Чернігівській (8,71 %) областях, що може свідчити про недостатній рівень забезпеченості кадрами і ресурсами педіатричної служби, зокрема як наслідок війни. Вкрай тривожним фактом є зростання на 11,5 % смертності дітей першого року життя поза стаціонаром у порівнянні з 2020 роком, що може бути пов'язано з погіршенням доступності медичної допомоги дітям через бойові дії на Сході та Півдні країни.

Висновок. Після трьох років пандемії COVID-19 та на тлі триваючого російського вторгнення в Україні спостерігається зростання показників захворюваності дітей у віці до 1 року та малюкової смертності переважно за рахунок постнеонатальної та пізньої неонатальної смертності у порівнянні з відносно невеликим підвищенням ранньої неонатальної смертності.

Ключові слова: діти у віці до 1 року життя; малюкова смертність; рання неонатальна смертність; війна; пандемія; COVID-19.

Організація Об'єднаних Націй та Всесвітня Організація Охорони Здоров'я задекларувала зменшення на дві третини смертності серед дітей як один з основних пріоритетів для людства у цьому тисячолітті [1].

Пандемія COVID-19 та збройні конфлікти в усьому світі як безпосередньо, так і опосередковано завдають суттєвої шкоди здоров'ю людства, особливо дитячого населення, включаючи віддалені наслідки [2-4]. Так, за даними Rostomian L. та співавт. (2020), саме періоди активного конфлікту у Нагірному Карабасі між 1988 та

2020 роками були пов'язані зі зростанням показників смертності новонароджених та збільшенням середньої кількості випадків COVID-19 [5].

Україна – одна з найбільших країн Європи з низьким рівнем доходів населення, що у третій рік зазнає широкомасштабної російської агресії на тлі наслідків пандемії COVID-19. Це створює низку проблемних питань щодо якості надання медичної допомоги дітям, особливо новонародженим, та на першому році життя [6, 7].

Дослідженнями причин та структури малюкової смертності і ранньої неонатальної смертності в Україні активно займаються відомі вчені-педіатри та дослідники, зокрема Ю. Г. Антипкін, Т. К. Знаменська, Р. О. Моїсєнко, Р. В. Марушко, О. О. Дудіна, Н. Ю. Бондаренко, О. В. Воробйова, О. Л. Полянська, Т. Л. Марушко, В. М. Заболотько, Н. Г. Руденко, Л. Полянська, І. Сазонова, С. Гайдар, І. Є. Стешенко, І. В. Виходіл та інші.

Проведений нами й іншими дослідниками аналіз захворюваності та поширеності хвороб серед дитячого населення України, рівнів малюкової смертності та ранньої неонатальної смертності протягом останніх двох десятиліть засвідчив, що ці показники і до війни та пандемії COVID-19 були значно вищими за показники країн ЄС [8, 9]. Саме тому постійний аудит показників малюкової смертності та її аналіз необхідний для прийняття системних рішень щодо покращення якості надання медичної допомоги дітям у сучасних умовах [10, 11, 12].

Мета дослідження – проаналізувати вплив війни та пандемії COVID-19 на динаміку малюкової смертності разом із її складовими в Україні з 2020 по 2023 рік.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз і оцінка малюкової смертності та її складових в Україні за період з 2020 по 2023 рік за даними галузевої статистики ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» [13, 14, 15]. Застосовувались методи системного підходу, епідеміологічного аналізу та графічного зображення. Використовувались методи статистичного оцінювання, зокрема U-критерій знакових рангів Манна-Уїтні для зіставлення показників малюкової смертності в одних і тих же регіонах України у 2020 році та 2023 році. Для встановлення лінійної залежності та визначення кореляції і можливого зв'язку між малюковою смертністю та захворюваністю дітей у віці до року з різних областей застосовувався

ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman's rank correlation coefficient). Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 та Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Життєздатність новонароджених та немовлят найсильніше реагує на негативні зрушення у медичному обслуговуванні та погіршення санітарної ситуації в Україні, що склались унаслідок війни та триваючої пандемії COVID-19. Погіршення якості життя, доступності медичної допомоги і ліків, переміщення значної кількості населення, кадровий дефіцит медичних працівників, нераціональне харчування населення, зокрема і дитячого, безумовно впливають на рівень смертності немовлят передусім через стан здоров'я жінок репродуктивного віку та вагітних. Динаміка показників малюкової смертності в Україні, що спостерігалася з 2020 року, тільки підтверджує цей факт.

Показник смертності дітей віком до 1 року в Україні поступово зменшувався до 2020 року і досяг рівня 6,67 % завдяки застосуванню в Україні високоєфективних перинатальних технологій [8, 9, 12, 13, 19]. У 2023 році, після трьох років пандемії COVID-19 та триваючого російського вторгнення, відбулось очевидне зростання цього важливого соціально-демографічного показника до 7,45 % або на 11,69 % порівняно з 2020 роком ($p > 0,05$) (Рис. 1). Практично війна та триваюча пандемія повернули показники смертності дітей у віці до 1 року на рівень минулого десятиріччя. Одночасно зі зростанням малюкової смертності зросла і захворюваність дітей першого року життя на 19,9 % – від 1219,7 % у 2020 році до 1463,5 % у 2023 році ($p > 0,05$). Ймовірно, що зростання цих взаємопов'язаних показників, швидше за все, пов'язане з комплексним негативним впливом війни та наслідків пандемії COVID-19.

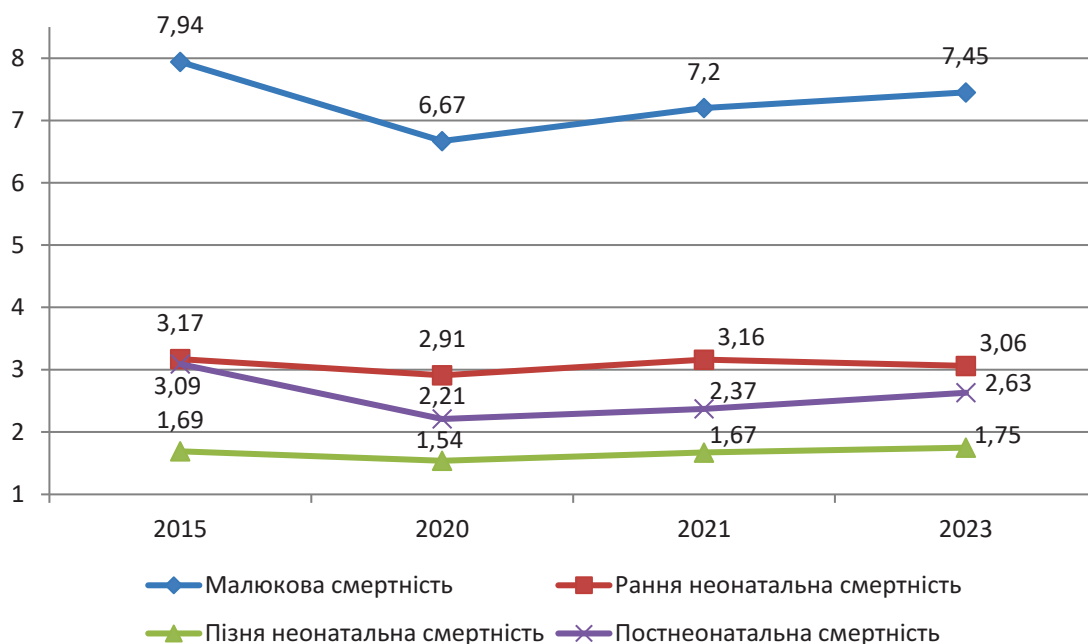


Рис. 1. Малюкова смертність, рання, пізня неонатальна смертність та постнеонатальна смертність за даними закладів охорони, що перебувають у сфері управління МОЗ України у 2015-2023 рр. за даними ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (на 1000 дітей)

Нами не виявлено прямої і вірогідної залежності коефіцієнтів малюкової смертності від показників загальної захворюваності дітей першого року життя ($r = -0,158$) ($p > 0,05$), тоді як раніше у довоєнний і допандемічний період такий зв'язок встановлювався на рівні ($r = 0,888$) [8]. Вірогідно на цей факт вплинув чинник можливого неповного обліку випадків захворюваності та смертності через дефіцит медичних працівників на прифронтових і деокупованих територіях, що, зокрема, спостерігається у Луганській та Донецькій областях.

Як видно з Рис. 1, найвищі показники малюкової смертності спостерігались у Херсонській (28,27 %), Закарпатській (11,5 %), Дніпропетровській (9,29 %), Донецькій (9,12 %), Житомирській (8,93 %) та Чернігівській (8,71 %) областях. За винятком Житомирської та Закарпатської областей інші відносяться до прифронтових та деокупованих територій, які зазнали втрати медичної інфраструктури та медичного персоналу, що не могло не вплинути на якість і доступність медичної допомоги дітям, особливо новонародженим та першого року життя. Дані малюкової смертності по Луганській області взагалі відсутні через неможливість проведення відповідного обліку через бойові дії.

Нами встановлено, що виявлене зростання малюкової смертності було обумовлене передусім збільшенням питомої ваги постнатальної смертності у Херсонській, Закарпатській, Донецькій, Житомирській, Дніпропетровській та Кіровоградській областях, що тісно пов'язане з підвищенням захворюваності на хвороби органів дихання та інфекційну патологію.

Нижче загальнодержавного показника був коефіцієнт малюкової смертності у Полтавській (3,17 %), Київській (4,91 %), Волинській (5,05 %), Запорізькій (5,83 %), Миколаївській (5,78 %), Вінницькій (6,23 %), Сумській (6,38 %), Івано-Франківській (6,51 %) та Харківській (6,97 %) областях, що свідчить про ефективність медичної допомоги дітям у цих областях попри сучасні виклики.

Напередодні війни та пандемії Антипкін Ю.Г та співавт. (2020) вказували на те що, відносно низькі, нижчі за середні по Україні, показники малюкової смертності спостерігались у Вінницькій, Волинській, Київській, Львівській, Полтавській, Тернопільській, Хмельницькій областях і м. Києві, а вищі за середні – у Дніпропетровській, Донецькій, Закарпатській і Харківській областях [8].

Ефективною в умовах війни та пандемії COVID-19 можна визнати роботу дитячих лікарів Полтавщини, Київщини, Запоріжжя, Черкащини, Харківщини, Вінничини, Сумщини, Прикарпаття, Буковини та м. Києва, де на тлі зростання показника виявляємості патології у немовлят рівень регіональних показників смертності дітей у віці до 1 року був нижче загальнодержавного рівня (7,45 %).

Вкрай тривожною є ситуація у прифронтовій Херсонській області, де показник смертності дітей у віці до 1 року досяг рівня 28,27 %, що у 3,5 рази перевищує загальнодержавний рівень і це при зменшенні виявляємості хвороб у немовлят у 2,7 рази. Важливо зазначити, що смертність дітей у віці до 1 року внаслідок провідної

причини малюкової смертності – окремих станів, що виникли у перинатальному періоді, у Херсонській області досягла 77,78 % або зросла у 6,3 рази у порівнянні із загальнодержавним показником (12,34 %). Така сама динаміка спостерігалась щодо показника летальності внаслідок цієї патології, котрий зріс у Херсонській області до 4,96 на 100 вибувших при загальнодержавному показникові – 1,44 % на 100 вибувших. Безумовно, ця трагічна ситуація напряму пов'язана із щоденними варварськими ракетними та артилерійськими обстрілами області російськими агресорами, що негативно впливає на стан здоров'я вагітних жінок. Свою роль відіграє й проблема із доступністю спеціалізованої медичної допомоги жінкам та новонародженим через втрату інфраструктури і нестачу медичних працівників.

У 2023 році спостерігалось перевищення смертності дітей у віці до 1 року серед хлопчиків порівняно з дівчатками – 55,75 % проти 44,25 % відповідно. Зазначимо, що у 2020 році це співвідношення було дещо меншим – 53,9 % випадків смерті хлопчиків у загальній структурі малюкової смертності проти 46,1 % випадків смерті дівчат.

Структура основних причин малюкової смертності у 2023 році представлена на Рис. 2.

Нині у структурі малюкової смертності провідні місця посідають окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (53,96 %), уроджені аномалії (вади розвитку), деформації та хромосомні порушення (далі – вроджені вади розвитку) (19,1 %), інфекційні та паразитарні хвороби (5,5 %), хвороби органів дихання (5,23 %), зовнішні причини (травми, отруєння, нещасні випадки) (3,49 %), хвороби нервової системи (2,82 %) (Рис. 3).

У той час, як за даними Р. В. Марушка та співавт. (2020), до початку пандемічного періоду ключовими причинами смертності дітей першого року життя були окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (46,3-38,4 на 10000 народжених живими), природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (34,7-17,2 на 10000 народжених живими відповідно) і зовнішні причини захворюваності та смертності (8,7-3,1 на 10000 народжених живими відповідно) [11].

Звертає на себе увагу той факт, що стани, які виникли у перинатальному періоді та вроджені вади розвитку, як і до війни, займають домінуючі позиції серед причин малюкової смертності. Їх питома вага нині складає понад 73 % (у 2020 році – понад 81 %). У той же час за останні 4 роки показник смертності внаслідок станів, що виникли у перинатальному періоді зріс несуттєво – всього на 2,5 % (від 3,92 % у 2020 році до 4,02 % у 2023 році) (Рис. 4).

Зменшився на 4,7 % показник смертності внаслідок вроджених вад розвитку (від 1,49 % у 2020 році до 1,42 % у 2023 році). Також у 2023 році зменшилась у структурі малюкової смертності і питома вага симптомів, ознак і неточно визначених станів до 2,55 % проти 3,1 % у 2020 році на тлі зменшення коефіцієнта малюкової смертності через зазначені причини на 5,0 % (з 0,20 % у 2020 році до 0,19 % у 2023 році). Також на 37,5 % зменшились показники смертності дітей першого року від новоутворень.

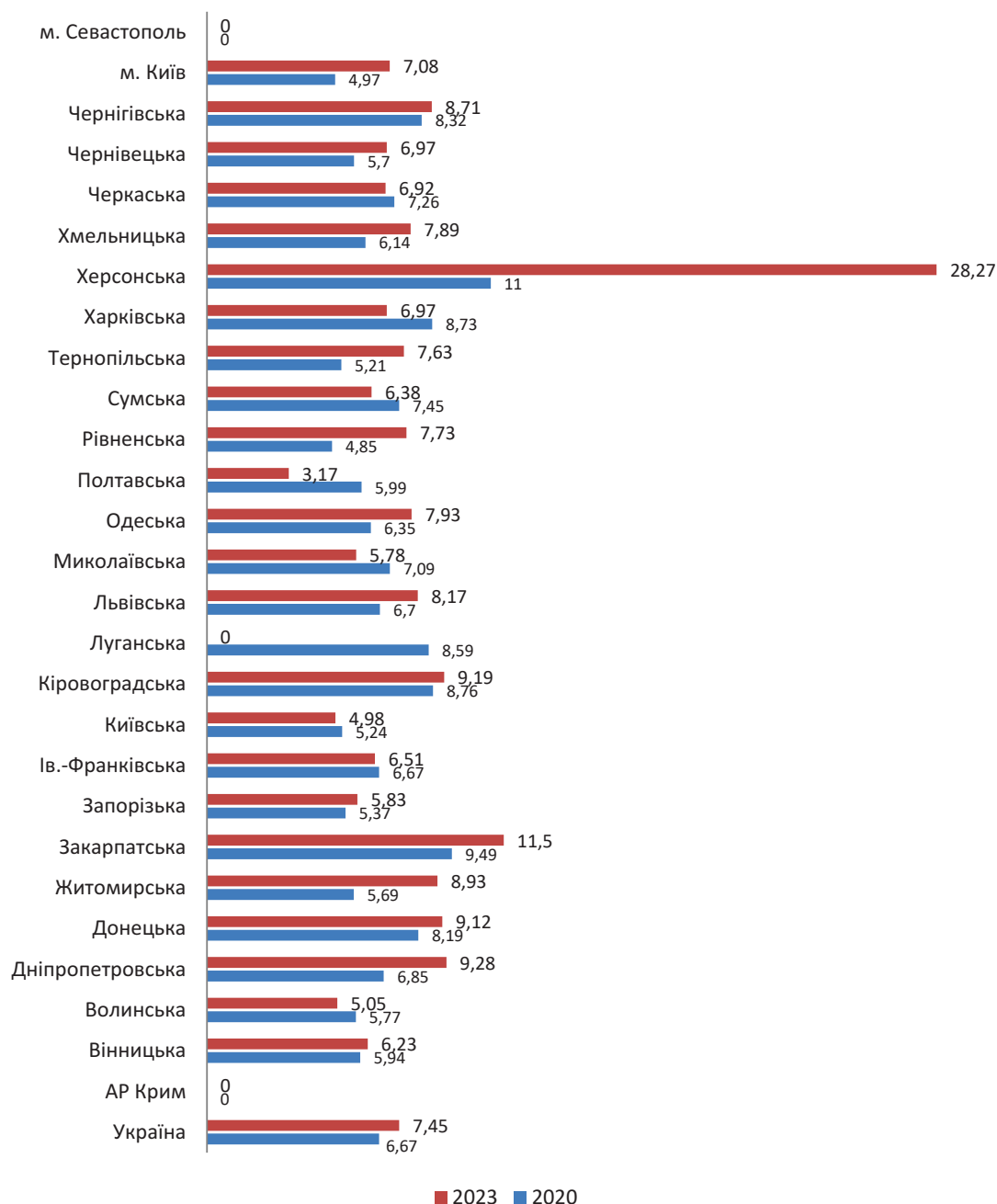


Рис. 2. Динаміка змін смертності у віці до 1 року (на 1000 дітей) в областях України за період з 2020 по 2023 рік за даними ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»

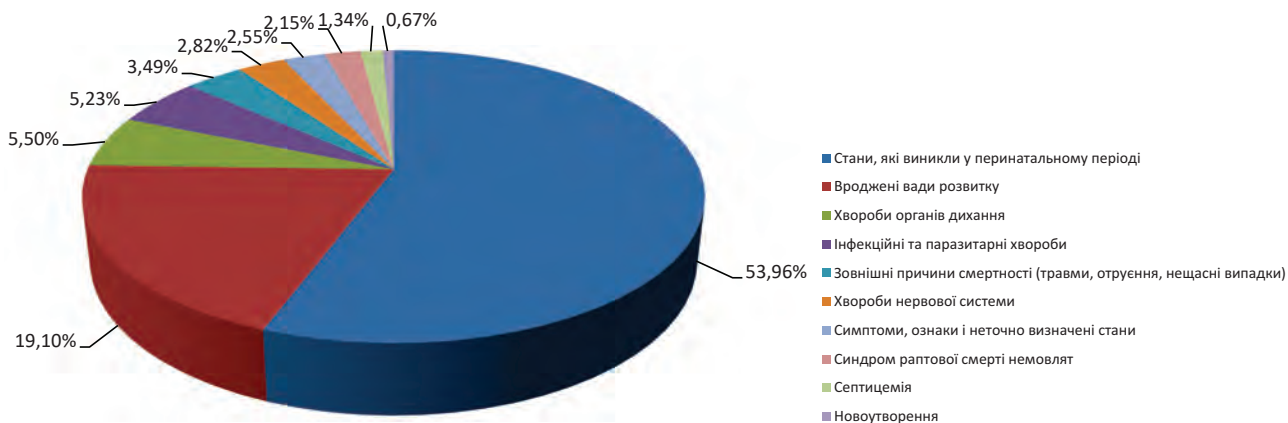


Рис. 3. Структура основних причин малюкової смертності у 2023 році (у відсотках)

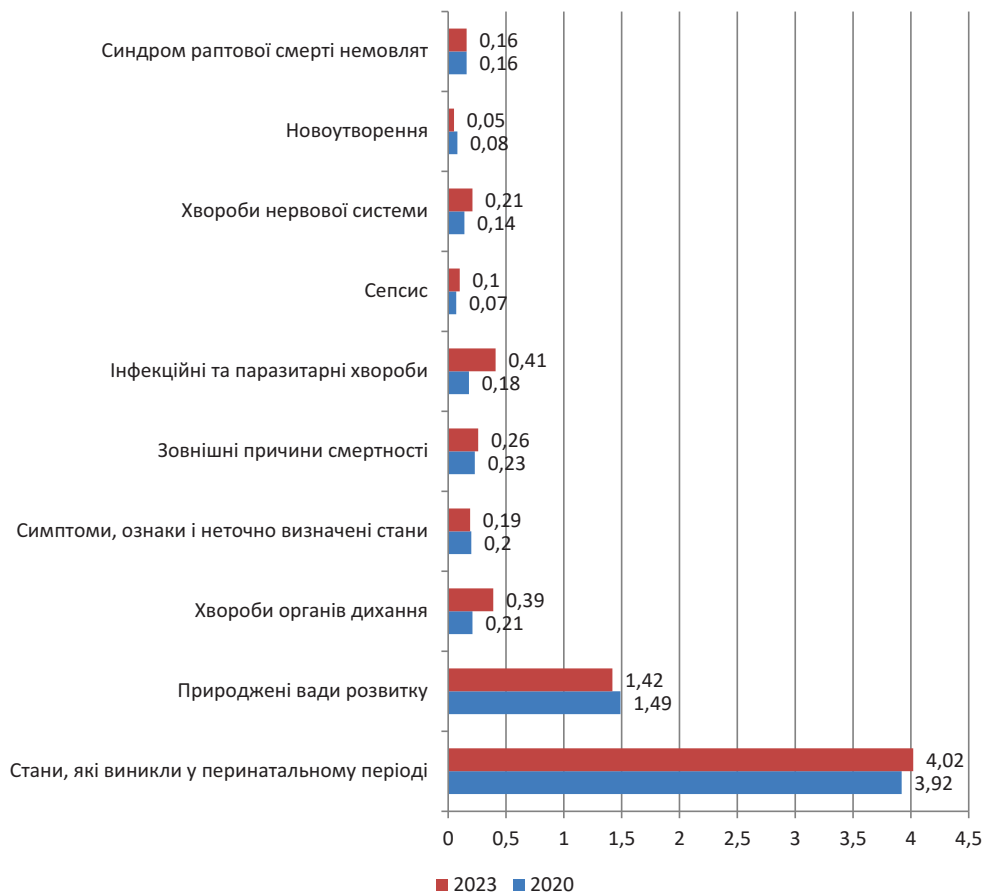


Рис. 4. Динаміка змін у 2020-2023 рр. основних причин малюкової смертності в Україні за даними ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (на 1000 дітей)

У той же час, за період війни та пандемії, мала тенденцію до значного зростання питома вага випадків смертності дітей у віці до 1-го року життя від деяких інфекційних та паразитарних хвороб від 2,7 % у 2020 році до 5,5 % у 2023 році (на 127,7 % за останні 4 роки) ($p < 0,01$). Безумовно цей факт можна розглядати як наслідки впливу на стан здоров'я жінок і дітей пандемії COVID-19 та особливо триваючої війни, що суттєво погіршила стан санітарної безпеки та інфекційного контролю.

У цьому ж аспекті необхідно розглядати зростання питоми ваги до 5,23 % (у 2020 році – 3,2 %) серед причин малюкової смертності хвороб органів дихання, передусім пневмоній, захворюваність на які зростає у часи пандемії COVID-19 та військових конфліктів [5, 16]. Так, показник смертності дітей у віці до 1 року від хвороб органів дихання в Україні зріс від 0,21 % у 2020 році до 0,39 % у 2023 році або збільшився на 85,7 % паралельно зі зростанням захворюваності ($p < 0,05$).

Тривожним фактом є також зростання показника смертності немовлят внаслідок сепсису на 42,86 % – від 0,07 % у 2020 році до 0,1 % у 2023 році, з відповідним зростанням питоми ваги цього чинника до 1,34 % у загальній структурі малюкової смертності.

Також за 2,5 роки війни збільшився на 13,04 % показник смертності немовлят внаслідок зовнішніх причин (травми, отруєння та нещасні випадки) у структурі малюкової смертності від (від 0,23 % у 2020 році до 0,26 % у 2023 році), що не виключає можливі втрати дітей першого року життя внаслідок бойових дій і постійних ракетних та бомбових атак мирних українських

міст та сіл. Адже, за оперативними даними Генеральної Прокуратури України, станом на серпень 2024 року, за час повномасштабної російської агресії, внаслідок бойових дій була доведена загибель 569 дітей та поранення 1514 осіб дитячого та підліткового віку.

На 50 % зросла смертність дітей першого року життя внаслідок хвороб нервової системи – від 0,14 % у 2020 році до 0,21 % у 2023 році із зростанням питоми ваги цього чинника до 2,82 % у загальній структурі малюкової смертності (у 2020 році – 2,09 %) та підвищенням показника захворюваності дітей на зазначену патологію.

Отже, коефіцієнт малюкової смертності в Україні за час війни та пандемії COVID-19 зріс практично внаслідок усіх основних причин (переважно екзогенних та керованих), при більш прискорених темпах зростання смертності дітей першого року життя від інфекційних та паразитарних хвороб (+127,7 %), хвороб органів дихання (+85,7 %), хвороб нервової системи (+50 %), зовнішніх причин (травми, отруєння, нещасні випадки) (+13,04 %) на тлі помірного зростання смертності внаслідок станів, які виникли у перинатальному періоді (+2,5 %) та її незначного зменшення через симптоми, ознаки і неточно визначені стани (темп убутку 5 %) та вроджені вади розвитку (темп убутку 4,7 %).

Вкрай тривожним фактом є зростання у порівнянні з 2020 роком на 11,5 % кількості випадків смерті немовлят поза стаціонаром (146 випадків або 0,89 %; у 2020-218 випадків або 0,8 %), що передусім може бути пов'язано з погіршенням доступності медичної допомоги дітям через бойові дії на Сході та Півдні країни, що

супроводжується знищенням агресорами медичної інфраструктури та дефіцитом медичних працівників і ліків.

Кадровий дефіцит медичних працівників, зокрема і дитячих лікарів, що спостерігався і до війни та пандемії, після повномасштабного вторгнення безумовно поглибився через те, що чимало лікарів стали біженцями, полишили професію, виїхали за кордон і не зможуть надавати допомогу своїм пацієнтам в Україні [17]. Так, за даними ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» нині у системі педіатричної охорони здоров'я нараховується 1237 вакансій [14].

Більшість випадків позалікарняної смертності дітей у віці до 1 року, за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, була обумовлена хворобами органів дихання (0,24 %), передусім пневмоніями, травмами, отруєннями, нещасними випадками (0,23 %), інфекційною патологією (0,18 %), симптомами, ознаками та неточно визначеними станами (0,17 %), уродженими вадами розвитку, деформаціями та хромосомними порушеннями (0,08 %), хворобами нервової системи (0,05 %).

Найбільше таких випадків спостерігалось у Закарпатській (22 випадки), Дніпропетровській (19 випадків), Одеській (17 випадків), Житомирській (10 випадків), Чернігівській (7 випадків) областях. Найменше випадків смерті дітей першого року життя поза стаціонаром були у м. Києві та Полтавській області (по 1 випадку).

На тлі збільшення випадків смерті дітей першого року життя поза стаціонаром більш ніж на третину (темп убутку – 35,93 %) у 2023 році зменшився показник летальності 1155 випадків смерті у стаціонарі або 0,82 на 100 вибувших проти 1728 випадків смерті у стаціонарі або 1,28 на 100 вибувших у 2020 році. Зменшення цього показника можна розглядати не тільки як свідчення покращання стаціонарної допомоги дітям у ці непрості часи, але й, можливо, підтвердження факту втрати медичної інфраструктури через бойові дії у областях Півдня та Сходу країни та, відповідно, зменшення можливості госпіталізації хворих дітей за місцем проживання.

Якщо у 2020 році питома вага померлих дітей у віці до 1 року серед усіх померлих в закладах охорони здоров'я становила 72,4 %, то у 2023 році цей параметр знизився до 69 %, вочевидь внаслідок зменшення цієї вікової когорти в Україні до 149 513 дітей першого року життя за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України [13].

У 2023 році беззаперечними лідерами у структурі чинників летальності дітей до року є окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (69,26 % від усієї кількості померлих у стаціонарі) та вроджені вади розвитку (18,78 %), інфекційні та паразитарні хвороби (3,39 %). У порівнянні з 2020 роком майже удвічі зросла у структурі летальності дітей першого року життя питома вага хвороб органів дихання, передусім пневмоній, до 2,25 % проти аналогічного показника 1,22 % у 2020 році ($p < 0,05$) [15].

Також у 2023 році дещо зросла питома вага окремих станів, що виникають у перинатальному періоді та інфекційних хвороб. У той же час зменшилась летальність внаслідок вроджених вад розвитку з 22,95 % від усієї кількості дітей першого року померлих у стаціонарі у 2020 році до 18,78 % – у 2023 році.

Найвищий показник летальності дітей першого року життя спостерігався у Херсонській області (2,2 на

100 вибувших), що обумовлено тим, що цей регіон був частково окупований агресорами і має значні втрати медичної інфраструктури та кадрів. Також вищими за загальнодержавний рівень були показники летальності дітей першого року життя у Рівненській (1,15 на 100 вибувших), Закарпатській (1,08), Кіровоградській (1,04), Львівській та Тернопільській (1,03) областях. Одним із можливих факторів, що міг вплинути на це, є переміщення до вищевказаних областей значної кількості біженців з дітьми із районів, де точаться бої. Таке ж пояснення можна дати і для достатньо високих показників летальності дітей першого року життя у закладах м. Києва та Чернівецької області.

При аналізі смертності дітей у віці до 1 року за періодами життя виявляється несприятливе співвідношення між неонатальною (0-28 днів) та постнеонатальною (протягом наступних 11 місяців першого року життя) смертністю.

Так, рівень постнеонатальної смертності з 2020 по 2023 рік мав тенденцію до зростання і складає у 2023 році 2,63 % (2020 р. – 2,21 %), а її доля в структурі малюкової смертності у часи війни та пандемії суттєво зросла – на 19,01 % внаслідок чинників, що погіршили якість і доступність медичної допомоги у прифронтових та деокупованих територіях. Передусім це стосується показників Херсонської та Донецької областей. Виділяються також високі рівні показника постнеонатальної смертності у Закарпатській, Житомирській, Дніпропетровській, Кіровоградській та Хмельницькій областях. У постнеонатальний період, як правило, діти помирають від хвороб органів дихання, хвороб нервової системи, інфекційних та паразитарних хвороб.

Питома вага дітей, які померли в Україні у віці до 28 днів, серед усіх померлих до року, становила у 2020 році 66,71 % (із них 65,39 % у ранньому неонатальному періоді і 34,61 % у пізньому неонатальному періоді), у 2023 році – 64,56 % (із них 63,62 % у ранньому неонатальному і 36,38 % у пізньому неонатальному періоді). Це відповідає загальносвітовій тенденції щодо максимальних демографічних втрат саме у неонатальному періоді на першому році життя дитини [15, 18]. Проте у країнах ЄС на початку XXI сторіччя відмічалось стале зниження рівня малюкової смертності, переважно за рахунок саме зменшення неонатальної смертності, що спостерігалось і в Україні до війни та пандемії COVID-19 [19, 20]. У той же час в Україні, порівняно з 2020 роком, показники як ранньої, так і пізньої неонатальної смертності зросли відповідно на 5,15 % та 13,64 % (Рис. 1).

Отже під час війни та пандемії на першому місяці життя в Україні помирає більше 64 % дітей із загальної кількості померлих дітей у віці до 1 року. Серед причин смерті, насамперед, переважають нежиттєздатність плоду, що пов'язана зі станом здоров'я матері та патологічним перебігом вагітності і пологів, зокрема внаслідок її хронічного стресового стану, вроджені вади розвитку та вроджені пневмонії, що спостерігалось і до 2020 року.

Вище за загальнодержавний показник ранньої неонатальної смертності спостерігається у закладах охорони здоров'я Херсонської, Тернопільської, Кіровоградської, Донецької, Чернігівської та Львівської об-

ластей, що свідчить про наявність проблемних питань в організації та забезпеченні перинатальної допомоги у зазначених областях.

Більш суттєве зростання показників постнеонатальної та пізньої неонатальної смертності у структурі малюкової смертності, порівняно з ранньою неонатальною, може свідчити про певне домінування екзогенних та інфекційних чинників смертності дітей у віці до 1 року над станами, що виникають у перинатальному періоді, та вродженими вадами розвитку, в умовах сучасної України.

Висновки

1. У 2023 році, після трьох років пандемії COVID-19 та триваючого російського вторгнення, в Україні відбулось зростання показника малюкової смертності до 7,45 % або на 11,69 % у порівнянні з 2020 роком. Зазначене збільшення відбулось переважно за рахунок відносно більшого зростання рівня постнеонатальної смертності та пізньої неонатальної смертності у порівнянні з рівнем ранньої неонатальної смертності.

2. Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, уроджені аномалії (вади розвитку), деформації та хромосомні порушення, захворювання органів дихання, передусім гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, пневмонія, грип, деякі інфекційні і паразитарні хвороби та патологія нервової системи є основними причинами смертності дітей 1 року життя у 2023 році.

3. У структурі малюкової смерті за останні 4 роки суттєво зросла питома вага випадків смертності дітей у віці до 1 року життя від інфекційних та паразитарних хвороб, хвороб органів дихання та зовнішніх причин (травми, отруєння, нещасні випадки), хвороб нервової системи та хвороб системи кровообігу, що, у тому числі, може бути наслідком як прямого, так і опосередкованого синергічного впливу війни та пандемії COVID-19.

4. Найвищі показники малюкової смертності спостерігались у Херсонській (28,27 ‰), Закарпатській (11,5 ‰), Дніпропетровській (9,29 ‰), Кіровоградській (9,19 ‰), Донецькій (9,12 ‰), Житомирській (8,93 ‰) та Чернігівській (8,71 ‰) областях, що може свідчити про недостатній рівень забезпеченості кадрами і ре-

Література:

1. ООН Україна. Цілі сталого розвитку: Україна Національна доповідь 2017 [Інтернет]. 2017 [цитовано 2024 Тра 3]. 176 с. Доступно: https://ukraine.un.org/sites/default/files/2020-06/SDGs_NationalReportUA_Web_1.pdf
2. Kadir A, Shenoda S, Goldhagen J, Pitterman S; SECTION ON INTERNATIONAL CHILD HEALTH. The Effects of Armed Conflict on Children. *Pediatrics* [Internet]. 2018 [cited 2024 May 7];142(6): e20182586. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2586>
3. Barbieri V, Wiedermann CJ, Kaman A, Erhart M, Piccoliori G, Plagg B, et al. Quality of Life and Mental Health in Children and Adolescents after the First Year of the COVID-19 Pandemic: A Large Population-Based Survey in South Tyrol, Italy. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 7];19(9):5220. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19095220>
4. Garry S, Checchi F. Armed conflict and public health: into the 21st century. *J Public Health (Oxf)* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 6];42(3): e287-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdz095> Erratum in: *J Public Health (Oxf)* [Internet]. 2021 Apr 12 [cited 2024 Apr 6];43(1): e110. DOI: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa036>
5. Rostomian L, Chiloyan A, Hentschel E, Messerlian C. Effects of armed conflict on maternal and infant health: a mixed-methods study of Armenia and the 2020 Nagorno-Karabakh war. *BMJ Open* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 12];13(12): e076171. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-076171>
6. Volosovets OP, Vyhovska OV, Kryvopustov SP, Mozyrska OV, Yemets OV, Volosovets AO, et al. Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression. *Child's health*. 2023;18(3):157-61. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578>
7. Volosovets OP, Tsemashk SV, Loginova IO, Kryvopustov SP, Shevtsova TI, et al. Analysis of birth rate, neonatal morbidity, and mortality during the COVID-19 pandemic and martial law in Ukraine. *Child's health*. 2023;18(4):249-54. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1595>

сурсами їхніх педіатричних служб, зокрема і внаслідок війни. Особливої допомоги і кадрами, і ресурсами потребує Херсонська область, де показник смертності дітей у віці до року зріс майже утричі.

5. Ефективною в умовах війни та пандемії COVID-19 можна визнати роботу дитячих лікарів Полтавщини, Київщини, Запоріжжя, Черкащини, Харківщини, Вінничини, Сумщини, Прикарпаття, Буковини та м. Києва, де на тлі зростання показника виявляємості патології у немовлят спостерігались нижче загальнодержавного рівня регіональні показники смертності дітей у віці до 1 року.

6. Вкрай тривожним фактом є зростання на 11,5 % смертності дітей 1 року життя поза стаціонаром у порівнянні з 2020 роком, що може бути пов'язано зі зменшенням доступності медичної допомоги дітям через бойові дії на Сході та Півдні країни.

Перспективи подальших досліджень

Отримані під час дослідження результати потребують подальшого моніторингу задля прийняття необхідних управлінських рішень на державному та місцевому рівнях з метою забезпечення необхідними ресурсами педіатричної служби і надання належної медичної допомоги новонародженим та дітям першого року життя в умовах війни та пандемії.

Конфлікт інтересів. Автори свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи. Всі автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Інформація про фінансування. Зазначене дослідження виконувалось без грантової підтримки. Виконання дослідження проводилося у рамках виконання НДР кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Код державної реєстрації 0120U100804.

Дотримання етичних норм

При виконанні цього дослідження автори дотримувались усіх відповідних етичних норм. У дослідженні не використовувались особисті дані пацієнтів, не залучались тварини або люди.

8. Антипкін ЮГ, Марушко РВ, Дудіна ОА. Еволюція малюкової смертності в Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;1:6-14. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2021.113-116>
9. Volosovets OP, Abaturov AE, Beketova GV, Zabolotko VM, Rudenko NG, Kryvopustov SP, et al. Birth rate, perinatal mortality and infant mortality in Ukraine: evolution from 1991 to 2021 and current risks. *Child's Health*. 2022;17(7):315-25. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.7.2022.1535>
10. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсєєнко РО, Виговська ОВ, та ін. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). Здоров'я дитини. 2018;13(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059>
11. Марушко РВ, Дудіна ОО, Марушко ТЛ. Аналіз стану здоров'я дітей першого року життя. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;5:24-32. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2020.109.24>
12. Мельничук ЛВ, Годованець ЮД, Кошурба ІВ. Актуальні питання надання допомоги новонародженим у м. Чернівцях. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(1):8-13. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.2>
13. Гайдар С, розробник. Надання медичної допомоги дітям у віці до 1 року у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України 2015-2020-2023 рр. МОЗ України. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Київ; 2024. 56 с.
14. Стешенко ІЄ, Виходіл ІВ, укладачі. Медичні кадри та мережа закладів охорони здоров'я системи МОЗ України за 2022-2023 роки. МОЗ України, Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Київ; 2024. 50 с.
15. Полянська Л, Сазонова І, Гайдар С. Смертність дітей віком до 1 року за причинами смерті в Україні у 2010-2021 рр. (Інформаційний та статистичний довідник). Київ: Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України»; 2023. 50 с.
16. Mania A, Pokorska-Śpięwak M, Figlerowicz M, Pawłowska M, Mazur-Melewska K, Faltin K, et al. Pneumonia, gastrointestinal symptoms, comorbidities, and coinfections as factors related to a lengthier hospital stay in children with COVID-19-analysis of a paediatric part of Polish register SARSTer. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(3):196-204. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1995628>
17. Volosovets OP, Lurin IA, Naumenko OM, Volosovets AO, Kryvopustov SP. Current challenges for the health care system due to the lack of medical staff and the continuous professional development of doctors. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(5 pt 1):1135-8. DOI: <https://doi.org/10.36740/wlek202205115>
18. 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: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.1>
19. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОА, Лапшин ВФ, Власов ОО. Стан медичної допомоги новонародженим в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4):5-24. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.1>
20. Антипкін ЮГ, Марушко РВ, Дудіна ОО, Бондаренко НЮ. Сучасні особливості захворюваності дітей першого року життя: регіональні аспекти. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;5:50-9. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.125.50>

IMPACT OF THE WAR AND THE COVID-19 PANDEMIC ON THE MORTALITY RATE OF CHILDREN UNDER THE AGE OF 1 YEAR IN UKRAINE IN UKRAINE

*O. Volosovets¹, H. Beketova², S. Guriyev³, A. Kuzmenko¹,
A. Volosovets², I. Loginova¹, O. Chernii¹*

**Bogomolets National Medical University¹,
Shupyk National University of Healthcare of Ukraine²,**

**SI «Ukrainian scientific and practical center of emergency medical aid and disaster medicine of the Ministry of Health of Ukraine»³
(Kyiv, Ukraine)**

Summary.

Background. The war and the consequences of the COVID-19 pandemic have an extremely negative impact on the morbidity and mortality of the child population.

The aim of the study is to analyse the impact of the war and the consequences of the COVID-19 pandemic on the dynamics of infant mortality and its components in Ukraine from 2020 to 2023.

Study materials and methods. Retrospective analysis and assessment of infant mortality and its components in Ukraine for the period from 2020 to 2023 was carried out on the basis of the data of the sectoral statistics of the state institution «Public Health Centre of the Ministry of Health of Ukraine». The methods of systematic approach, statistical data processing and epidemiological analysis of graphical representation were used.

Results and discussion. In 2023, after three years of the COVID-19 pandemic and against the background of the ongoing Russian invasion of Ukraine, the infant mortality rate increased to 7.45 % or 11.69 % compared to 2020. This increase was mainly due to a relatively higher increase in postneonatal mortality and late neonatal mortality in the current environment compared to early neonatal mortality. Certain conditions occurring in the perinatal period, congenital anomalies (malformations), malformations and chromosomal disorders, respiratory diseases, especially acute respiratory diseases of the upper airways, pneumonia, influenza, some infectious and parasitic diseases and diseases of the nervous system are the main causes of mortality in children in the first year of life in 2023. In the structure of infant mortality, the proportion of deaths of children under 1 year of age due to infectious and parasitic diseases, respiratory diseases and external causes (injuries, poisoning, accidents), diseases of the nervous system and diseases of the circulatory system has increased significantly in the last 4 years, which may also be a result of the direct and indirect synergistic effects of the war and the COVID-19 pandemic. The highest infant mortality rates were observed in Kherson (28.27 per cent), Zakarpattia (11.5 per cent), Dnipropetrovsk (9.29 per cent), Kirovograd (9.19 per cent), Donetsk (9.12 per cent), Zhytomyr (8.93 per cent) and Chernihiv (8.71 per cent) regions, which may indicate inadequate staffing and resources for paediatric services, particularly as a result of the war. Of particular concern is the 11.5 per cent increase in out-of-hospital mortality in the first year of life compared with 2020, which may be due to the deterioration in the availability of medical care for children as a result of the hostilities in the east and south of the country.

Conclusion. After three years of the COVID-19 pandemic and against the background of the ongoing Russian invasion, Ukraine has experienced an increase in infant mortality, with an increase in the incidence of children under one year of age and a greater increase in postneonatal and late neonatal mortality compared with a relatively small increase in early neonatal mortality.

Key words: Children in the First Year of Life; Infant Mortality; Early Neonatal Mortality; War; Pandemic; COVID-19.

Контактна інформація:

Волосовець Олександр Петрович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).
e-mail: volosovec@ukr.net
ORCID ID: 0000-0001-7246-0768
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204219098>
ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/958896>

Бекетова Галина Володимирівна – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, професор кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Київ, Україна).
e-mail: docbeketova59@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6503898348>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/X-8262-2018>

Гур'єв Сергій Омелянович – доктор медичних наук, професор, заступник директора Українського науково-практичного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України (Київ, Україна).
e-mail: gurevsergej1959@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-945X>

Волосовець Антон Олександрович – д.мед.н., доцент, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Київ, Україна).
e-mail: healermaster@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58978715500>
ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1274978>

Кузьменко Анатолій Якович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).
e-mail: kuzmenko.49@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4875-5918>

Логінова Ірина Олександрівна – к.мед.н., доцент, доцентка кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).
e-mail: docirinaloginova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-7011>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58099895800>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2380636>

Черній Олена Федорівна – к.мед.н., доцент, доцентка кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).
e-mail: olenachernii@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2034-2115>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57549270900>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2688486>

Contact Information:

Oleksandr Volosovets – Corresponding Member of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DSc, PhD, Professor, Head of Department of Pediatrics № 2 of Bohomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
e-mail: volosovec@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204219098>
ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/958896>

Halyna Beketova – Corresponding Member of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
e-mail: docbeketova59@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6503898348>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/X-8262-2018>

Serhyi Guryev – DSc, PhD, Professor. Deputy director for scientific work of the «Ukrainian scientific and practical center of emergency medical aid and disaster medicine of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: gurevsergej1959@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-945X>

Anton Volosovets – DSc, PhD, Associate Professor, Head of Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
e-mail: healermaster@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58978715500>
ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1274978>

Anatolii Kuzmenko – DSc, PhD, Professor, Professor of Department of Pediatrics № 2 of Bohomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
e-mail: kuzmenko.49@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4875-5918>

Irina Loginova – PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
e-mail: docirinaloginova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-7011>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58099895800>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2380636>

Olena Chernii – PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
e-mail: olenachernii@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2034-2115>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57549270900>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2688486>



Надійшло до редакції 21.08.2024 р.
Підписано до друку 25.09.2024 р.

UDC: 616-089.8-053.31-036.82(049.3)
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.2

O. Vlasov¹, O. Obolonskyi¹, O. Kapustina¹,
O. Obolonska²

CE «Regional Medical Center of Family Health» DRC¹
Dnipro State Medical University²
(Dnipro, Ukraine)

PERSONAL EXPERIENCE OF IMPLEMENTING THE ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY (ERAS) SOCIETY RECOMMENDATIONS IN NEONATAL SURGICAL PATHOLOGY

Summary

This paper presents our own experience of implementing the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) International Protocol in neonatal surgical pathology from 2023. The results demonstrate the efficacy of this approach in the context of the current situation, which is characterized by an increased workload in neonatal departments due to the destruction of medical facilities as a consequence of the Russian Federation's military actions.

Aim. *To analyze, assess and discuss the experience and details of implementing the ERAS International Protocol in neonatal surgical pathology.*

Materials and methods. *The objective of this study was to conduct a retrospective analysis of the experience in using the ERAS International Protocol in a Neonatal Intensive Care Unit with a neonatal mobile team from the CE «Regional Medical Center of Family Health» DRC. A retrospective analysis of the experience of implementing the ERAS International Protocol was conducted in a Neonatal Intensive Care Unit with a neonatal mobile team from the CE «Regional Medical Center of Family Health» DRC.*

Results. *The article elucidates the principal stages of utilizing the ERAS International Protocol in the care of paediatric patients with surgical pathology in the Neonatal Intensive Care Unit with the neonatal mobile team of the CE «Regional Medical Center of Family Health» DRC. This hospital has become the second largest children's hospital in Ukraine, offering a comprehensive range of medical services. The influx of patients has considerably increased the workload on the department, necessitating an optimization of anaesthetic and surgical care provision to newborns.*

Conclusions. *Compliance with the ERAS Protocol allows to reduce hospital length of stay in children as well as significantly bring down the treatment costs of postoperative complications and is expedient for implementation.*

Key words: *ERAS Protocol; Newborns; Intraoperative Anesthetic Management; Enhanced Recovery After Surgery; Recommendations.*

Introduction

The full-scale invasion of Ukraine by the Russian Federation has resulted in a significant burden on the national health care system, with the destruction of numerous medical facilities. This has led to the necessity of reorganizing hospitals, despite the challenges related to the ongoing war. The implementation of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) International Protocol in neonatal surgical pathology is an illustrative example of the necessary actions to be taken in the present era. If implemented with due diligence, ERAS represents an evidence-based, multidisciplinary approach to postoperative care and surgical quality improvement. It has been demonstrated to reduce postoperative complication rates, shorten hospital length of stay, reduce medical costs, and encourage patient mobilization. Furthermore, it encompasses numerous aspects of preoperative, intraoperative, and postoperative patient care. It is used by an interdisciplinary care team with an explicit time frame for implementation [1-4]. It is anticipated that elective neonatal surgery will have every chance of fully implementing this protocol. In the case of urgent surgery, it is recommended that the largest possible number of protocol components be used.

The ERAS guidelines represent a novel approach to surgical care that differs from existing evidence-based strategies in several ways. Firstly, they are designed to be more tailored to the specific needs of a multidisciplinary

team working at all stages of treatment. Secondly, they emphasise the importance of active parental involvement. However, it is important to note that this approach is not in direct opposition to current protocols.

Despite the substantial benefits demonstrated by ERAS, its successful implementation is hindered by several challenges, including a labor shortage and a lack of political commitment, poor communication and cooperation between anesthesiological, surgical, and other teams, and resistance to moving away from outdated practices, as discussed in published literature [7-9].

In the wake of the initiative spearheaded by First Lady Olena Zelenska at the Summit of First Ladies and Gentlemen, the Regional Medical Center of Family Health has entered into a memorandum of understanding with the Massachusetts General Hospital in the United States of America. The latter is regarded as one of the most prominent medical institutions globally and is affiliated with Harvard Medical School. This development was made possible by the efforts of Gennadiy Fuzaylov, who has been assisting hospitals in the treatment and rehabilitation of Ukrainian children for an extended period. As a result of this collaboration, the Regional Medical Center of Family Health has already implemented the ERAS Protocol (a multimodal, multidisciplinary, evidence-based approach to the care of surgical patients) within the Medical Guarantee Program «Surgeries for adults and children in a one-day hospital stay» [3].

The implementation of the enhanced ERAS Protocol in the surgical neonatal intensive care unit for newborns with a mobile neonatology team was driven by the expertise and enthusiasm of specialists, as well as the imperative to optimize care and reduce financial costs for patients.

The search for effective methods of preoperative, intraoperative, and postoperative management of these patients is of great importance in order to reduce complication and mortality rates. This is because surgical procedures do not completely resolve all pathophysiological changes associated with underlying pathology or its combination with developmental abnormalities, immaturity, infection, and other factors. The implementation of comprehensive guidelines, developed via evidence-based medicine, has been shown to improve outcomes and shorten treatment duration. A review of the literature reveals that neonatal patients who require surgical intervention are at a high risk of postoperative wound infection. The observed incidence rate is 4 % in aseptic surgeries and 19 % in septic ones, which often results in a prolonged length of hospital stay [1].

Aim. To analyze, assess and discuss the experience and details of implementing the ERAS International Protocol in neonatal surgical pathology.

Materials and methods. A retrospective analysis of the experience in using the ERAS International Protocol was conducted based on a Neonatal Intensive Care Unit with a neonatal mobile team of the CE «Regional Medical Center of Family Health» DRC».

Results and discussion

The Department of Intensive Care for newborns with the neonatal mobile team of the CE «Regional Medical Center of Family Health» DRC provides a comprehensive range of surgical procedures, encompassing both minor one-day operations and major reconstructive abdominal surgeries.

In the case of minor surgeries, the protocol allows for the performance of procedures in the shortest possible time and, in the majority of cases, for these to be one-day interventions. Consequently, there has been a notable reduction in bed occupancy rates, along with a decline in complications associated with hospitalization, including those of a psychological and infectious nature.

The mean postoperative period was reduced to one day for minimally invasive operations and 3.2 days for major ones when the ERAS Protocol was implemented.

The primary objective of the ERAS Protocol implementation is to adopt a stage-by-stage approach. The stages are standardised and are used to categorise all surgical procedures into three distinct phases: preoperative, intraoperative and postoperative.

The initial stage, along with all subsequent stages, entails the involvement of a multidisciplinary team comprising an anesthesiologist, surgeon, neonatologist, nurses, and consultants from specialized departments. The team is always structured in a manner that ensures each

specialist is able to exercise their authority while ensuring the mandatory documentation of all recommendations is carried out using an electronic medical record system. Furthermore, regular briefings are held for all team members, with particular emphasis placed on the nurses. The expert panel's reports serve as a reference for the daily medication administration records and diaries, providing a checklist of essential information.

The subsequent item on the agenda is the resolution of the issue of antibiotic prophylaxis. In accordance with the established protocol, an antibiotic should be administered parenterally at least one hour prior to the commencement of surgical procedures. In the case of minor surgical procedures, such as aseptic ophthalmological interventions, including the correction of retinopathy and nasolacrimal duct dilation, the use of systemic antibiotics is not indicated. Instead, local prophylaxis is preferred. In the case of major surgical procedures, a group of inhibitor-protected penicillins and cephalosporins are administered systemically at doses that are standard for the age of the patient.

One of the preparatory steps for surgical intervention is the monitoring of the patient's hemoglobin levels, which is typically conducted by a neonatologist or an anesthesiologist. In accordance with the established protocol, the preoperative hemoglobin value for children should be greater than 90 g/l, and for those who require supplemental oxygen, it should be greater than 100 g/l. This is particularly pertinent in the case of premature infants. Given that premature newborns are prone to developing early infantile anemia, the prevention of this condition represents a primary objective for neonatologists who provide care to infants. The department's standard protocol is to administer 200 IU/kg of recombinant human erythropoietin intramuscularly three times per week. In cases where anemia is refractory, a hemotransfusion should be performed prior to surgery.

A meticulous surgical intervention plan is devised, and all activities throughout the various stages of an operation are meticulously documented and discussed.

The preoperative preparation for abdominal surgeries typically entails the administration of acetaminophen (15 mg/kg) and tranexamic acid (15 mg/kg) intravenously one hour prior to a surgical incision. In cases where predicted blood loss is anticipated, fresh frozen plasma is employed at a dose of 20 ml/kg perioperatively. Additionally, it is imperative to prepare antigen-matched erythrocytes that are compatible with the patient's blood type prior to the surgical procedure.

Monitoring encompasses a range of vital signs and physiological parameters, including electrocardiography, capnometry, blood pressure and saturation measurements, esophageal temperature management, and anesthetic gas correction. The maintenance of normothermia during surgery involves the use of a resuscitation table as an operating table with a gel support surface and the application of heat at both the lower and upper levels. Additionally, a medical device known as the Biegler model BW 685 (Austria) is employed for the warming of infusions.



Fig. 1. An operating room (windows are blacked out for a period of wartime).

Furthermore, an intraoperative strategy encompasses the participation of a multidisciplinary team, the formulation of a step-by-step operation plan, and the utilization of a checklist comprising the anesthetic card and operation protocol.

In abdominal surgeries, we employ a prolonged analgesedation regimen that includes myorelaxation. All drugs are administered via prolonged infusion, thereby ensuring profound and smooth anesthesia. In the context of intestinal surgeries, the decision regarding the formation of a primary anastomosis is made collectively by medical councils.

For induction, sevoflurane at a minimal alveolar concentration (MAC) of 1.0 (2.8-3.3 vol%) and/or fentanyl at a dose of 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ are administered intravenously prior to intubation. For intubation, 0.5 mg/kg atracurium is administered intravenously, followed by a continuous infusion at a rate of 0.5 mg/kg/h intraoperatively.

The basic analgesedation is achieved through the administration of a combination of sevoflurane 0.3-0.4 MAC + propofol (5 mg/kg/h) or 20 % sodium oxybutyrate (25 mcg/kg/h) and fentanyl 0.5 % via continuous infusions at a rate of 10 mcg/kg/h. Additionally, fentanyl boluses are administered at doses of 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ before a surgical incision and/or in cases where adequate analgesia is required (in cases where there is an increased pulse rate or blood pressure parameters). Additionally, 0.5 % midazolam at a rate of 0.3-0.5 mg/kg/h in conjunction with fentanyl at 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ is administered via continuous intravenous infusion for the purpose of providing analgesedation.

To maintain normovolemia, infusions of crystalloids at a rate of 10 ml/kg/h, fresh frozen plasma, and 10 % glucose with electrolytes are administered. A strategy of perioperative infusion therapy is based on a restrictive fluid

regimen, which aims to achieve a 30 % volume reduction of the total infusate.

Ventilation is monitored continuously according to capnometry, blood gases, hemoglobin, electrolytes, blood glucose, lactate, and diuresis, with additional examinations conducted every hour during surgical procedures.

In the case of minor surgical procedures, such as nasolacrimal duct dilation in newborns, short-term inhalation anesthesia with sevoflurane 1.0 MAC (2.8-3.3 vol%) is employed. In instances where laser coagulation of the retina is required, an infusion of propofol at a dose of 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ is administered, or alternatively, inhalation sevoflurane anesthesia at 1.0 MAC (2.8-3.3 vol%) is utilized in conjunction with non-invasive ventilation through a laryngeal mask or nasal oxygen cannula.

In the event of pyloric stenosis, a combination of inhalation sevoflurane anesthesia at 1.0 MAC (2.8-3.3 vol%) and 15 mg/kg acetaminophen administered intravenously on non-invasive ventilation through the laryngeal mask is employed.

In the case of excising inguinal hernias, a combination of inhalation sevoflurane anesthesia at 1.0 MAC (2.8-3.3 vol%) with acetaminophen is employed, or alternatively, an intravenous 10 mg/kg/h propofol infusion combined with 15 mg/kg acetaminophen intravenously on non-invasive ventilation through the laryngeal mask or iGel placement.

A postoperative strategy is of equal importance and, in certain cases, may present greater challenges.

Analgesia and sedation are provided for up to three days following major surgical procedures, with midazolam administered at a rate of 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and fentanyl at a rate of 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ via prolonged infusions. Acetaminophen is also administered intravenously at a dose of 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ every six hours.

The administration of lingual sucrose or dextrose is not employed in the provision of analgesia for surgical procedures.

The protocol suggests the early cessation of antibiotic therapy. This strategy has been demonstrated to be effective for minor surgical procedures and aseptic surgeries. Nevertheless, the decision to continue or discontinue antibiotics is always made on an individual basis in the context of open abdominal surgeries, with consideration given to the results of blood tests and the levels of inflammatory markers (C-reactive protein and procalcitonin).

Postoperative nutritional care facilitates the early introduction of enteral nutrition. In the case of minor and aseptic surgeries, there are no issues regarding the resumption of breast milk or milk formula feeding, which can typically occur within a period of 6-12 hours following the procedure. It is imperative that a collective decision be made concerning the readiness of a child for enteral feeding following intestinal surgery. The council of physicians is comprised of anesthesiologists, neonatologists, surgeons, and consultants from various departments. If parents or nurses are involved in the care of the child, observational data may be obtained from them. The subject of breastfeeding is inevitably raised.

Following extubation, when a child regains consciousness, it is beneficial for parents to be involved in the care as soon as possible. This significantly reduces the care burden on nurses, who are responsible for ensuring the implementation of aseptic and antiseptic techniques and for monitoring the interactions between parents

and children. Furthermore, it has been observed that in the majority of cases, parents demonstrated proficiency in assisting with the care of children, and following a brief training course, they adhered meticulously to the prescribed recommendations. Partnerships at the stage of care and parental understanding of an overall strategy developed by a multidisciplinary team facilitate communication with them and reduce emotional stress in the team. These issues are of primary importance and are a significant source of distress within the medical community.

The economic feasibility of implementing this protocol is contingent upon the reduction of hospital stay costs by up to 30 %. This is achieved by lowering the costs of equipment depreciation, bed days, and workloads on medical personnel.

Conclusions. A critical analysis and evaluation of the experience in implementing the ERAS International Protocol in neonatal surgical pathology has demonstrated that this strategy represents the optimal approach for enhancing the quality of medical care. It is anticipated that elective neonatal surgery will have the opportunity to fully implement this protocol, and that urgent surgery will utilize the greatest possible number of its components.

The work in this area is in progress.

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

Funding. No specific funding was obtained for the current work.

References:

- Gibb A, Crosby M A, McDiarmid C, Urban D, Lam J, Wales P W, et al. Creation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guideline for neonatal intestinal surgery patients: a knowledge synthesis and consensus generation approach and protocol study. *BMJ Open* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 4];8(12): e023651. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/12/e023651>. long DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023651>
- Altman AD, Helpman L, McGee J, Samouëlian V, Auclair MH, Brar H, et al. Society of Gynecologic Oncology of Canada's Communities of Practice in ERAS and Venous Thromboembolism Enhanced recovery after surgery: implementing a new standard of surgical care. *CMAJ*. 2019;191(17): E469-75. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.180635>
- Joliat GR, Ljungqvist O, Wasylak T, Peters O, Demartines N. Beyond surgery: clinical and economic impact of Enhanced Recovery After Surgery programs. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):1008. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3824-0>
- Brindle ME, McDiarmid C, Short K, Miller K, MacRobie A, Lam JK, et al. Consensus Guidelines for Perioperative Care in Neonatal Intestinal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg*. 2020;44(8):2482-92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05530-1>
- Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnogo protokolu vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Nekrotizuyuchy enterokolit u peredchasno narodzhennykh ditei» [On approval of the Unified Clinical Protocol of Secondary (Specialised) and Tertiary (Highly Specialised) Medical Care 'Necrotising Enterocolitis in Preterm Infants']. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.01.2022r. № 182* [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2022 [cited 2024 Jul 2]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-28012022-182-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospetsializovanoi-medychnoi-dopomogi-nekrotizujuchij-enterokolit-u-peredchasno-narodzhennykh-ditei> (in Ukrainian)
- Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surgery*. 2017;152(3):292-8. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4952>
- Yoon S-H, Lee H-J. Challenging issues of implementing enhanced recovery after surgery programs in South Korea. *Anesth Pain Med*. 2024;19(1):24-34. DOI: <https://doi.org/10.17085/apm.23096>
- Shin SH, Kang WH, Han IW, You Y, Lee H, Kim H, et al. National survey of Korean hepatobiliary-pancreatic surgeons on attitudes about the enhanced recovery after surgery protocol. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2020;24(4):477-83. DOI: <https://doi.org/10.14701/ahbps.2020.24.4.477>
- Shah TA, Knapp L, Cohen ME, Brethauer SA, Wick EC, Ko CY. Truth of Colorectal Enhanced Recovery Programs: Process Measure Compliance in 151 Hospitals. *J Am Coll Surg*. 2023;236(4):543-50. DOI: <https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000562>

ВЛАСНИЙ ДОСВІД ВПРОВАДЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ ТОВАРИСТВА ЩОДО ПРИСКОРЕНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ (ERAS) ПРИ НЕОНАТАЛЬНІЙ ХІРУРГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Власов О.О.¹, Оболонський О. І.¹, Капустіна О. Г.¹, Оболонська О. Ю.²

КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР¹,
Дніпровський державний медичний університет²
(м. Дніпро, Україна)

Резюме.

У статті наведено власний досвід впровадження міжнародного протоколу прискореного відновлення після операції (ERAS) при неонатальній хірургічній патології з 2023 року. Висвітлені дані щодо ефективності цього кроку на тлі особливостей сьогодення у вигляді підвищення навантаження на неонатальні відділення у зв'язку з руйнуваннями об'єктів медичних закладів внаслідок російської агресії.

Мета. Здійснення аналізу, оцінки, обговорення досвіду і нюансів впровадження міжнародного протоколу прискореного відновлення після операції (ERAS) при неонатальній хірургічній патології.

Матеріали і методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз досвіду використання міжнародного протоколу прискореного відновлення після операції (ERAS) на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених з виїзною неонатальною бригадою КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР».

Результати дослідження. У статті наведено основні кроки досвіду використання міжнародного протоколу прискореного відновлення після операції (ERAS) при наданні допомоги дітям з хірургічною патологією у відділенні інтенсивної терапії новонароджених з виїзною неонатальною бригадою КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР», який за своїм набором медичних послуг і розміром став другою дитячою лікарнею в Україні, що значно збільшило навантаження на відділення і потребувало оптимізації надання анестезіологічної та хірургічної допомоги новонародженим.

Висновки. Дотримання протоколу прискореного відновлення після операції (ERAS) дозволяє скоротити час перебування дитини у відділенні та значно знизити затрати на лікування постопераційних ускладнень і є доцільним у впровадженні.

Ключові слова: протокол ERAS; новонароджені; інтраопераційне анестезіологічне забезпечення; прискорене відновлення після хірургічних втручань; рекомендації.

Contact Information:

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

Oleksii Obolonskyi – MD, PhD, anesthesiologist of the neonatal intensive care unit CE «Regional Medical Center of Family Health» DRC» (Dnipro, Ukraine)
e-mail: a_obolonskij@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3190-0402>

Oksana Kapustina – MD, PhD, Head of Department Neonatal Intensive Care CE «Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council» (Dnipro, Ukraine)
e-mail: oxanakapustina76@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0312-0481>

Oliha 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>

Контактна інформація:

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

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

Капустіна Оксана Григорівна – к.мед.н., завідувачка відділення інтенсивної терапії новонароджених з виїзною неонатальною бригадою КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна)
e-mail: oxanakapustina76@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0312-0481>

Оболонська Ольга Юрївна – доктор філософії, доцент 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>



Received for editorial office on 11/06/2024
Signed for printing on 15/09/2024

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК 616.2-008.6+616.2-007.1]-053.32:612.172

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.3

ОСОБЛИВОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

Т. М. Клименко, О. Ю. Карапетян

Харківський національний медичний університет
(м. Харків, Україна)

Резюме

Варіабельність серцевого ритму є найдоступнішим методом оцінки симпто-парасимпатичного балансу організму і базується він на вивченні спонтанних коливань частоти серцевих скорочень. Метод варіабельності серцевого ритму неспецифічний для конкретних нозологій, але високочутливий для оцінки ступеня функціональних порушень, прогнозу перебігу хвороби, оцінки ефективності терапії.

Метою дослідження було вивчення особливостей ритму серця у передчасно народжених дітей, які перенесли респіраторний дистрес синдром та сформували бронхолегеневу дисплазію.

Матеріали та методи. Для виконання мети дослідження було проаналізовано спостереження за 41 передчасно народженою дитиною, які з терміном гестації 27⁺¹-34⁺⁶ тижнів з респіраторним дистрес синдромом 2-3 ступеня, які потребували респіраторної підтримки. I-у групу склали 18 передчасно народжених дітей, які перенесли респіраторний дистрес синдром, потребували респіраторної підтримки та сформували бронхолегеневу дисплазію; II-у групу – 23 передчасно народжені дитини, які перенесли респіраторний дистрес синором, потребували респіраторної підтримки, але не сформували бронхолегеневу дисплазію. Для оцінки особливостей ритму серця та його варіабельності проводилося ЕКГ спокою та добове моніторування ЕКГ у віці 10-14 днів. Статистичний аналіз виконаний за допомогою стандартного пакету прикладних програм Statistica 10.0. (StatSoft Inc., version 10, США). Для визначення достовірності різниць між показниками застосовували непараметричні критерії Пірсона та Фішера. Достовірним вважали рівень значущості $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 3 та неонатології Харківського національного медичного університету «Вивчення особливостей перебігу хвороб оксидативного стресу у новонароджених» 2022-2024 рр. (№ державної реєстрації А22U000025). Рішенням Комісії з біоетики № 3 від 21 березня 2023 року матеріали дослідження відповідають Токійській декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародним рекомендаціям Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини, Законами України та вимогами Кодексу етики лікаря України.

Результати та обговорення. Досліджені групи були репрезентативними за гестаційним віком, масою тіла при народженні та статтю. Діти I-ї групи мали достовірно нижчу оцінку за шкалою Апгар: на 1-й хвилині $3,08 \pm 0,27$ проти $4,12 \pm 0,24$ ($p < 0,001$), на 5-й – $4,48 \pm 0,26$ проти $5,91 \pm 0,25$ балів ($p < 0,001$). Респіраторна підтримка надавалась усім дітям, що брали участь у дослідженні. Середня тривалість респіраторної підтримки, частота застосування високочастотної осциляторної вентиляції легень, частота діагностики легеневої гіпертензії серед дітей I-ї групи була достовірно більшою: $21,6 \pm 2,6$ проти $12,3 \pm 3,1$ днів ($p < 0,001$), $44,4\%$ проти $8,7\%$ ($p < 0,001$) та $38,9\%$ проти $4,4\%$ ($p < 0,001$), відповідно. Це відображає більшу тяжкість ураження респіраторної системи дитини. Закономірно, що середня тривалість перебування в стаціонарі дітей I-ї групи була достовірно довшою $41,3 \pm 3,0$ проти $32,6 \pm 3,8$ днів ($p < 0,001$). Групи не відрізнялися за частотою внутрішньошлункових крововиливів II-III ст., перивентрикулярною лейкомаляцією II-III ст., анемії недоношених, порушення слуху. Гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока та ретинопатія недоношених II-III ст. спостерігалися достовірно частіше серед дітей I-ї групи 5 ($22,2\%$) проти 1 ($4,4\%$) ($p < 0,01$) та 8 ($44,4\%$) проти 5 ($21,7\%$) ($p < 0,05$), відповідно.

Найчастішими порушеннями ритму серця, які спостерігалися протягом дослідження були синусова тахікардія та суправентрикулярна екстрасистоля. Серед дітей I-ї групи достовірно частіше спостерігалася синусова тахікардія $94,4\%$ проти $73,9\%$ ($p < 0,01$) і, відповідно, середня ЧСС у I-ї групі була більше $160,2 \pm 12,6$ уд./хв. проти $146,6 \pm 14,4$ уд./хв. ($p < 0,01$). Серед дітей 2-ї групи достовірно частіше спостерігалися суправентрикулярні екстрасистоли $95,7\%$ проти $72,2\%$ ($p < 0,01$) та міграція водія ритму по передсердях $17,4\%$ проти 0% ($p < 0,001$).

При оцінці ВСР в обох групах дітей уві сні та неспанні спостерігалися зниження показників TP та HF нижче 3-го перцентилія нормативних таблиць для відповідного віку й закономірним є підвищення показника LF/HF вище 97-го перцентилія, що свідчить про значне перевищення впливу симпатичної ланки вегетативної нервової системи (ВНС) у передчасно народжених дітей, які перенесли РДС II-III ст. та потребували респіраторної підтримки. При порівнянні двох груп при неспанні суттєвих відмінностей показників ВСР не виявлено. Під час сну серед дітей II-ї групи спостерігалася посилення впливу парасимпатичної ланки ВНС у порівнянні зі станом неспання, а серед дітей I-ї групи парасимпатичної модуляції ВСР під час сну не спостерігалася.

Висновки: Добове моніторування ЕКГ дозволяє виявити особливості вегетативного статусу дітей з перинатальної патологією. Синусова тахікардія та суправентрикулярна екстрасистоля є найпоширенішими порушеннями ритму серця. Для передчасно народжених дітей, які перенесли РДС II-III ст. та потребували респіраторної підтримки характерний вегетативний дисбаланс зі значним перевищенням впливу симпатичної ланки ВНС, що клінічно проявляється синусовою тахікардією. Відсутність парасимпатичної модуляції ВСР під час сну у передчасно народжених дітей, які сформували БЛД (діти I-ї групи) на відміну від дітей II-ї групи, які не сформували БЛД, свідчить про більш значущі порушення функції ВНС за рахунок підвищення впливу симпатичної ланки і корелює з формуванням хронічної патології легень.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму; передчасно народжена дитина; респіраторний дистрес-синдром; бронхолегенева дисплазія.

Вступ

На початку ХХ-го століття американський фізіолог Уолтер Кеннон (Cannon W.) заснував концепцію гомеостазу, яка полягала у саморегулюючій властивості організму підтримувати своє внутрішнє середовище в стабільному стані, незважаючи на складну динаміку, в якій взаємодія різних компонентів і його постійне оновлення підтримує правильне функціонування організму [1]. Сучасна концепція гомеостазу – це здатність організму підтримувати функції, які регулюються вегетативною нервовою системою (ВНС), а саме через досягнення балансу між її симпатичною та парасимпатичною ланками.

Найдоступнішим методом оцінки симпто-парасимпатичного балансу є варіабельність серцевого ритму (ВСР), надійний неінвазивний метод, який базується на вивченні спонтанних коливань частоти серцевих скорочень [2]. Складності оцінки ВСР у новонароджених полягають у недостатній кількості даних про її нормальні показники. У зв'язку з цим масштабне дослідження Patural та його колег [3] є суттєвим для оцінки ВРС новонароджених та дітей раннього віку.

Згідно рекомендацій Асоціації Європейських Кардіологів та Північно-Американської асоціації стимуляції та електрофізіології дані для реєстрації ВСР можуть бути отримані двома способами: короткострокова варіабельність зазвичай базується на 5-10-хвилинних записах ЕКГ, а довготривала – на основі 24-годинного моніторингу сигналу ЕКГ [3]. На теперішній час обробка даних холтерівського моніторингу комп'ютерною програмою надають нам всі необхідні результати, що дозволяє витратити мінімум часу та максимально зменшувати похибку вимірювань.

Метод ВСР неспецифічний для конкретних нозологій, але високочутливий для оцінки ступеня функціональних порушень, прогнозу перебігу хвороби, оцінки ефективності терапії [2].

У фізіологічних умовах робота серця значно залежить від віку пацієнта [4,5]. Протягом перших днів життя у здорових доношених і недоношених новонароджених у ВСР домінує активність низькочастотного діапазону (LF), яка частково, але значною мірою визначається симпатичним компонентом [3,6]. Дозрівання ВНС у подальшому супроводжується підвищенням парасимпатичної (HF) активності [7]. У передчасно народжених дітей вплив активності парасимпатичної активності ВНС виражений менше, ніж у доношених [8] і чим менший термін гестації, тим нижча ВСР [9].

На зміни ВСР дитини після народження можуть вплинути спосіб розродження, анестезія матері та інші фактори. При спонтанних пологах вплив симпатичної активності менший, особливо у 1-у добу життя на відміну від дітей народжених шляхом кесаревого розтину та після епідуральної анестезії матері за рахунок зниження стресу при медикаментозному знеболенні [6,10].

Новонародженим, які є малими для гестаційного віку, притаманна вища симпатична активність ніж у тих, які відповідають терміну гестації за своїми антропометричними даними [9,11]. Дослідження свідчать про те, що затримка фізичного розвитку може асоціюватися з більшою незрілістю ВНС, що клінічно

проявляється у вищому симпатичному компоненті в показниках ВСР, а симпатична гіперактивність є відомим фактором ризику серцево-судинних захворювань в тому числі у віддаленому періоді [11].

Сон впливає на показники ВСР у будь-якому віці. Під час сну у доношених новонароджених спостерігається підвищення активності у високочастотному діапазоні за рахунок активності парасимпатичної активності ВНС [9,10]. Навіть поза сну може впливати на зміну ВРС дитини [12].

В літературі недостатньо даних про зміни ВСР при певних захворюваннях у новонароджених, в тому числі передчасно народжених. Дослідження показали, що знижена ВСР є сильним, незалежним і постійним фактором ризику від усіх причин і серцево-судинної смертності [13]. Оцінка ВСР у передчасно народжених дітей може бути використана при різних патологічних станах для визначення ефективності терапевтичних втручань.

За даними літератури ВСР знижується у передчасно народжених дітей при респіраторному дистрес синдромі (РДС) [14,15], гемодинамічно значущій відкритій артеріальній протоці (ГЗВАП) [8,16] та внутрішньошлуночкових крововиливах (ВШК) II-III ступеня [17]. При деяких вроджених вадах серця також може спостерігатися зниження ВСР, що, як правило, асоціюється із серцевою недостатністю [18]. При тяжкій асфіксії, гіпоксично-ішемічній енцефалопатії, лікувальній гіпотермії спостерігали зміни ВРС за рахунок посилення парасимпатичного та зниження симпатичного впливу ВНС [19].

В літературі недостатньо даних про особливості варіабельності серцевого ритму у передчасно народжених дітей з бронхолегеневою дисплазією (БЛД) [14,20].

Метою дослідження було вивчення особливостей ритму серця у передчасно народжених дітей, які перенесли респіраторний дистрес синдром та сформували бронхолегеневу дисплазію.

Матеріали та методи. Дослідження проводилось на клінічній базі кафедри педіатрії № 3 та неонатології ХНМУ КНП «Міський перинатальний центр» ХМР м. Харкова у відділенні інтенсивної терапії передчасно народжених дітей та відділенні недоношених новонароджених у 2018-2022 рр. Протягом обстеження спостерігали 41 передчасно народжену дитину з терміном гестації 27⁺¹-34⁺⁶ тижнів з РДС 2-3 ступеня, які потребували респіраторної підтримки. Із дослідження виключені діти із вродженими вадами серця та легень, складними порушеннями ритму серця, некротичним ентероколітом, сепсисом, з гестаційним віком менше 27 або більше 34⁺⁶ тижнів, а також при незгоді батьків на включення до дослідження.

Діти були обстежені та отримували терапію згідно діючих протоколів. Для оцінки особливостей ритму серця та його варіабельності проводилося ЕКГ спокою та добове моніторування ЕКГ у віці 10-14 днів за допомогою діагностичного комплексу Arnika (#89) та Arnika Bee (#102), версії програмного забезпечення – Ver 8.3.9. та Ver 8.4.020 (Україна). Для оцінки варіабельності серцевого ритму у стані спокійного неспання та сну обиралися епізоди тривалістю 5 хвилин холтерівського моніторування ЕКГ дитини через 1 годину

після закінчення годування та не менш ніж за 1 годину до передбачуваного годування за умови, що дитина не отримувала жодних заспокійливих ліків й протягом не менш 3 годин їй не проводилося жодних маніпуляцій (заміна катетера, санація, інтубація тощо). Обрані епізоди візуально оцінювались на відсутність епізодів порушення ритму серця (екстрасистол, пауз тощо). Оцінка ВСР проводилася за наступними показниками:

- **TP** – сумарний рівень активності регуляторних систем; відображає сумарну активність вегетативного впливу на серцевий ритм

- **VLF** – середнє значення дуже низькочастотного компонента варіабельності РС; відображає рівень активності підкіркового серцево-судинного центру

- **LF** – середнє значення низькочастотного компонента варіабельності РС; відображає вплив як симпатичної (переважно), так і парасимпатичної ланки ВНС

- **HF** – середнє значення високочастотного компонента варіабельності РС; відображає рівень активності парасимпатичної ланки ВНС

- **LF/HF** – відносна активність підкіркового нервового центру

Статистичний аналіз виконаний за допомогою стандартного пакету прикладних програм Statistica

(StatSoft Inc., version 10, США). Для визначення достовірності різниць між показниками застосовували непараметричні критерії Пірсона та Фішера. Достовірним вважали рівень значущості $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 3 та неонатології ХНМУ «Вивчення особливостей перебігу хвороб оксидантного стресу у новонароджених» 2022-2024 рр. (№ державної реєстрації А22U000025). Рішенням Комісії з біоетики № 3 від 21 березня 2023 року матеріали дослідження відповідають Токійській декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародним рекомендаціям Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини, Законами України та вимогами Кодексу етики лікаря України.

Результати та їх обговорення

Для проведення дослідження діти поділені на групи: I-у групу склали 18 передчасно народжених дітей, які перенесли РДС, потребували респіраторної підтримки та сформували БЛД; II-у групу – 23 передчасно народжені дитини, які перенесли РДС, потребували респіраторної підтримки, але не сформували БЛД. Характеристика груп порівняння надана у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика груп порівняння

Показник	Група I (n=18)	Група II (n=23)
Гестаційний вік, тижні	30,2 ± 2,8	30,9 ± 3,1
Вага при народженні, г	1362 ± 441	1606 ± 583
Хлопчики, n (%)	11 (61,1 %)	15 (65,2 %)
Дівчатка, n (%)	7 (38,9 %)	8 (34,8 %)
Спосіб розродження, n (%):		
• Кесарів розтин	16 (88,9 %)	16 (69,6 %)*
• Самостійні пологи	2 (11,1 %)	7 (30,4 %)*
Оцінка за шкалою Ап'гар, бали, M±m		
• на 1' хв. життя	3,08±0,27	4,12±0,24***
• на 5' хв. життя	4,48±0,26	5,91±0,25***
Середня тривалість респіраторної підтримки, днів	21,6±2,6	12,3±3,4***
Частота застосування ВЧО ШВЛ, n (%)	8 (44,4)	2 (8,7)***
Середня тривалість перебування в стаціонарі, днів	41,3±3,0	32,6±3,8***
ВШК II-III ст., n (%)	3 (16,7 %)	2 (8,7 %)
Перивентрикулярна лейкомаляція II-III ст., n (%)	6 (33,3 %)	6 (26,1 %)
Гемодинамічно значуща ВАП, n (%)	5 (22,2 %)	1 (4,4 %)**
Легенева гіпертензія, n (%)	7 (38,9 %)	1 (4,4 %)***
Ретинопатія II-III ст., n (%)	8 (44,4 %)	5 (21,7 %)*
Ураження слуху (не пройдений тест), n (%)	4 (22,2 %)	2 (8,7 %)

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Досліджені групи були репрезентативними за гестаційний віком, масою тіла при народженні та статтю. Хоча в обох групах діти народжувались переважно шляхом кесаревого розтину, у I-ї групі кесарів розтин застосовувався достовірно частіше 88,9 % проти 69,6 % ($p < 0,05$). Діти I-ї групи мали достовірно нижчу оцінку за шкалою Апгар: на 1-й хвилині 3,08±0,27 проти 4,12±0,24 ($p < 0,001$), на 5-й – 4,48±0,26 проти 5,91±0,25 балів ($p < 0,001$). Респіраторна підтримка надавалась усім дітям, що брали участь у дослідженні. Середня тривалість респіраторної підтримки, частота застосу-

вання високочастотної осциляторної вентиляції легень (ВЧО ШВЛ), частота діагностики легеневої гіпертензії серед дітей I-ї групи була достовірно більшою: 21,6±2,6 проти 12,3±3,1 днів ($p < 0,001$), 44,4 % проти 8,7 % ($p < 0,001$) та 38,9 % проти 4,4 % ($p < 0,001$), відповідно. Це відображає більшу тяжкість ураження респіраторної системи дитини. Закономірно, що середня тривалість перебування в стаціонарі дітей I-ї групи була достовірно довшою 41,3±3,0 проти 32,6±3,8 днів ($p < 0,001$).

За статистикою передчасно народжені діти досить часто розвивають стани (хвороби), в патогенезі яких зна-

чний внесок має оксидативний стрес: внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК), перивентрикулярну лейкомаляцією (ПВЛ), гемодинамічно значущу відкриту артеріальну протоку (ГЗВАП), анемію, ретинопатію, ураження слуху. В нашому дослідженні групи не відрізнялися за частотою ВШК II-III ст., ПВЛ II-III ст., анемії

недоношених, порушення слуху. ГЗВАП та ретинопатія недоношених II-III ст. спостерігалися достовірно частіше серед дітей I-ї групи 5 (22,2 %) проти 1 (4,4 %) ($p < 0,01$) та 8 (44,4 %) проти 5 (21,7 %) ($p < 0,05$), відповідно.

Було проаналізовано особливості ритму серця у групах порівняння (табл. 2).

Таблиця 2.

Характеристика серцевого ритму передчасно народжених дітей за даними добового моніторингу ЕКГ

Показник	Група I (n=18)	Група II (n=23)
ЧСС сер., уд/хв.	160,2±12,6	146,6±14,4**
Синусна брадикардія, n (%)	4 (22,2 %)	9 (39,1 %)
Синусна тахікардія, n (%)	17 (94,4 %)	17 (73,9 %)**
Суправентрикулярні екстрасистоли, n (%)	13 (72,2 %)	22 (95,7 %)**
Шлуночкові екстрасистоли, n (%)	1 (5,6 %)	2 (8,7 %)
Міграція водія ритму по передсердях, n (%)	0 (0 %)	4 (17,4 %)**
Паузи >2RR, n (%)	2 (11,1 %)	4 (17,4 %)
Паузи >1700мс, n (%)	0 (0 %)	1 (4,3 %)

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Серед дітей I-ї групи достовірно частіше спостерігалася синусна тахікардія 94,4 % проти 73,9 % ($p < 0,01$) і, відповідно, середня ЧСС у I-ї групі була більше 160,2±12,6 уд/хв. проти 146,6±14,4 уд/хв. ($p < 0,01$). Серед дітей 2-ї групи достовірно частіше спостерігалися суправентрикулярні екстрасистоли 95,7 % проти 72,2 %

($p < 0,01$) та міграція водія ритму по передсердях 17,4 % проти 0 % ($p < 0,001$). За частотою виявлення шлуночкових екстрасистол, пауз >2RR та >1700 мс різниці в групах не виявлено.

Показники спектрального аналізу ВСР у групах порівняння надані у таблиці 3.

Таблиця 3.

Показники спектрального аналізу ВСР уві сні та неспанні

Показник	Група I (n=18)		Група II (n=23)	
	Неспання			
TP, мс ²	822,5±281,2		953,0±178,3	
VLF, мс ²	749,1±270,6		686,3±126,7	
LF, мс ²	68,9±20,0		241,2±89,7***	
HF, мс ²	4,5±2,6		24,9±12,2***	
LF/HF	28,8±6,9		51,0±9,4	
	Сон			
TP, мс ²	456,9±118,2		777,1±206,1***	
VLF, мс ²	231,8±59,4		352,3±122,5***	
LF, мс ²	201,8±55,3		354,7±99,5***	
HF, мс ²	22,7±8,1		62,2±24,7***	
LF/HF	36,6±7,3		24,2±6,6*	

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

В обох групах дітей, що увійшли до нашого дослідження уві сні та неспанні спостерігалися зниження показників TP та HF нижче 3-го перцентилі нормативних таблиць для відповідного віку й закономірним є підвищення показника LF/HF вище 97-го перцентилі [3]. Це свідчить про значне перевищення впливу симпатичної ланки ВНС у передчасно народжених дітей, які перенесли РДС II-III ст. та потребували респіраторної підтримки. При порівнянні двох груп при неспанні суттєвих відмінностей показників ВСР не виявлено.

Під час сну організмі людини фізіологічно підвищується вплив парасимпатичної ланки ВНС. У нашому дослідженні серед дітей II-ї групи під час сну спостерігалася посилення впливу парасимпатичної ланки ВНС у порівнянні зі станом неспання, а серед дітей I-ї групи парасимпатичної модуляції ВСР під час сну не спостерігалася. Це свідчить про більш значний вплив

симпатичної ланки ВНС над парасимпатичною серед передчасно народжених дітей, які перенесли РДС, потребували респіраторної терапії та сформували БЛД, що певною мірою корелює з більш тяжким ураженням респіраторної системи.

Висновки:

1. Добове моніторування ЕКГ дозволяє виявити особливості вегетативного статусу дітей з перинатальною патологією.

2. Синусова тахікардія та суправентрикулярна екстрасистоля – це найпоширеніші порушення ритму серця, які спостерігалися в нашому дослідженні. Серед дітей I-ї групи частіше спостерігалася синусова тахікардія 94,4 % проти 73,9 % ($p < 0,01$), а суправентрикулярна екстрасистоля навпаки частіше спостерігалася у II-ї групі 95,7 % проти 72,2 % ($p < 0,01$).

3. Для передчасно народжених дітей, які перенесли РДС II-III ст. та потребували респіраторної підтримки характерний вегетативний дисбаланс зі значним перевищенням впливу симпатичної ланки ВНС, що клінічно проявляється синусовою тахікардією.

4. У передчасно народжених дітей, які сформували БЛД (діти I-ї групи) на відміну від дітей II-ї групи, які не сформували БЛД, відсутня парасимпатична модуляція ВСР під час сну, що свідчить про більш значущі

порушення функції ВНВ за рахунок підвищення впливу симпатичної ланки і корелює з формуванням хронічної патології легень.

Конфлікт інтересів: автори заявляли відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

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

Література:

1. Billman GE. Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. *Front. Physiol.* 2020;11:200. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00200>
2. Лісун ЮБ, Углев ЄІ. Варіабельність серцевого ритму, використання та методи аналізу. *Pain, anaesthesia & intensive care.* 2020;4:83-9. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220693](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220693)
3. Patural H, Pichot V, Flori S, Giraud A, Franco P, Pladys P, et al. Autonomic maturation from birth to 2 years: normative values. *Heliyon.* 2019;5(3): e01300 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01300>
4. Ляшенко ВП, Дуванов ДС. Сучасні дослідження вікових особливостей варіабельності серцевого ритму: теоретичні аспекти. *Слобожанський науковий вісник. Серія: Природничі науки.* 2024;1:25-32. DOI: <https://doi.org/10.32782/naturalspu/2024.1.3>
5. Garavaglia L, Gulich D, Defeo MM, Thomas Mailland J, Irurzun IM. The effect of age on the heart rate variability of healthy subjects. *PLoS One.* 2021;16(10): e0255894. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255894>
6. Oliveira V, von Rosenberg W, Montaldo P, Adjei T, Mendoza J, Shivamurthappa V, et al. Early Postnatal Heart Rate Variability in Healthy Newborn Infants. *Front Physiol.* 2019;10:922. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00922>
7. Sheen TC, Lu MH, Lee MY, Chen SR. Nonreassuring fetal heart rate decreases heart rate variability in newborn infants. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(3):273-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/anec.12139>
8. Latremouille S, Lam J, Shalish W, Sant'Anna G. Neonatal heart rate variability: a contemporary scoping review of analysis methods and clinical applications. *BMJ Open.* 2021;11(12): e055209. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055209>
9. Chiera M, Cerritelli F, Casini A, Barsotti N, Boschiero D, Caviglioli F, Corti CG, Manzotti A. Heart Rate Variability in the Perinatal Period: A Critical and Conceptual Review. *Front Neurosci.* 2020;14:561186. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.561186>
10. Kozar M, Tonhajzerova I, Mestank M, Matasova K, Zibolen M, Calkovska A, et al. Heart rate variability in healthy term newborns is related to delivery mode: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):264. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1900-4>
11. Javorka K, Lehotska Z, Kozar M, Uhrikova Z, Kolarovszki B, Javorka M, Zibolen M. Heart rate variability in newborns. *Physiol Res.* 2017;66(Suppl 2): S203-14. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.933676>
12. Fister P, Nolimal M, Lenasi H, Klemenc M. The effect of sleeping position on heart rate variability in newborns. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):156. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02056-2>
13. Sullivan BA, McClure C, Hicks J, Lake DE, Moorman JR, Fairchild KD. Early Heart Rate Characteristics Predict Death and Morbidities in Preterm Infants. *J Pediatr.* 2016;174:57-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.042>
14. Jhaveri Sanghvi U, Wright CJ, Hernandez TL. Pulmonary Resilience: Moderating the Association between Oxygen Exposure and Pulmonary Outcomes in Extremely Preterm Newborns. *Neonatology.* 2022;119(4):433-42. DOI: <https://doi.org/10.1159/000524438>
15. Silva MGF, Gregorio ML, de Godoy MF. Does heart rate variability improve prediction of failed extubation in preterm infants? *J Perinat Med.* 2019;47(2):252-7. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0375>
16. Toyoshima K, Aoki H, Noguchi T, Saito N, Shimizu T, Kemmotsu T, et al. Biventricular function in preterm infants with patent ductus arteriosus ligation: A three-dimensional echocardiographic study. *Pediatr Res.* 2024;96(3):773-84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03180-w>
17. Israeli-Mendlovic H, Mendlovic J, Zuk L, Katz-Leurer M. Reproducibility of 24-h heart rate variability measures in preterm infants born at 28-32 weeks of gestation. *Early Hum Dev.* 2020;148:105117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105117>
18. Mulkey SB, Govindan R, Metzler M, Swisher CB, Hitchings L, Wang Y, et al. Heart rate variability is depressed in the early transitional period for newborns with complex congenital heart disease. *Clin Auton Res.* 2020;30(2):165-72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00616-w>
19. Bersani I, Piersigilli F, Gazzolo D, Campi F, Savarese I, Dotta A, et al. Heart rate variability as possible marker of brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021;180(5):1335-45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03882-3>
20. McCain GC, Knupp AM, Fontaine JL, Pino LD, Vasquez EP. Heart rate variability responses to nipple feeding for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: three case studies. *J Pediatr Nurs.* 2010;25(3):215-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2009.01.009>

PECULIARITIES OF HEART RHYTHM IN PREMATURELY BORN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

T. Klymenko, O. Karapetyan

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary.

Heart rate variability is the most accessible method of estimating the body's sympatho-parasympathetic balance and is based on the study of spontaneous heart rate fluctuations. The method of heart rate variability is not specific for certain nosologies, but it is highly sensitive for assessing the degree of functional disorders, predicting the course of the disease and evaluating the effectiveness of therapy.

The purpose of the study was to study the features of the heart rhythm in prematurely born children who suffered respiratory distress syndrome and developed bronchopulmonary dysplasia.

Materials and methods. Observations of 41 preterm infants with gestational age from 27+1 to 34+6 weeks with respiratory distress syndrome of 2nd to 3rd degree requiring respiratory support were analyzed. The first group consisted of 18 preterm infants who developed

respiratory distress syndrome, required respiratory support and developed bronchopulmonary dysplasia; the II group – 23 preterm infants who developed respiratory distress syndrome, required respiratory support but did not develop bronchopulmonary dysplasia. In order to assess the characteristics of the heart rhythm and its variability, a resting ECG and daily ECG monitoring were performed at the age of 10-14 days. Statistical analysis was performed with the standard package of Statistica software (StatSoft Inc., USA, version 10). Nonparametric Pearson and Fisher tests were used to determine the reliability of differences between indicators. A significance level of $p < 0.05$ was considered reliable.

The study was conducted within the framework of scientific research work of the Department of Pediatrics № 3 and Neonatology of Kharkiv National Medical University «Study of peculiarities of the course of oxidative stress diseases in newborns» 2022-2024 (state registration № A22U000025). According to the decision of the Bioethics Commission № 3 dated March 21, 2023, the study materials comply with the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the international recommendations of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, the laws of Ukraine and the requirements of the Code of Ethics of a Doctor of Ukraine.

Results and discussion. The studied groups were representative with regard to gestational age, birth weight and sex. Children in the first group had significantly lower Apgar scores: at 1 minute 3.08 ± 0.27 versus 4.12 ± 0.24 ($p < 0.001$), at 5 minutes 4.48 ± 0.26 versus 5.91 ± 0.25 points ($p < 0.001$). Respiratory support was provided to all children in the study. The mean duration of respiratory support, frequency of use of high-frequency oscillatory ventilation, frequency of diagnosis of pulmonary hypertension were significantly higher in children of the 1st group: 21.6 ± 2.6 versus 12.3 ± 3.1 days ($p < 0.001$), 44.4 % versus 8.7 % ($p < 0.001$) and 38.9 % versus 4.4 % ($p < 0.001$), respectively. This reflects the greater severity of damage to the child's respiratory system. Of course, the mean hospital stay of children in the 1st group was significantly longer, 41.3 ± 3.0 versus 32.6 ± 3.8 days ($p < 0.001$). The groups did not differ in the frequency of intraventricular hemorrhage stage II-III, periventricular leukomalacia stage II-III, anemia of prematurity, hearing impairment. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and retinopathy of prematurity stage II-III were observed significantly more often in children of the first group, 5 (22.2 %) versus 1 (4.4 %) ($p < 0.01$) and 8 (44.4 %) versus 5 (21.7 %) ($p < 0.05$), respectively.

The most common arrhythmias observed during the study were sinus tachycardia and supraventricular extrasystole. In the children of the 1st group, sinus tachycardia was observed significantly more often 94.4 % versus 73.9 % ($p < 0.01$) and, accordingly, the mean heart rate in the 1st group was more than 160.2 ± 12.6 bpm versus 146.6 ± 14.4 bpm ($p < 0.01$). In the children of the 2nd group supraventricular extrasystoles were observed significantly more often (95.7 % vs. 72.2 % ($p < 0.01$)) and migration of the pacemaker through the atria 17.4 % vs. 0 % ($p < 0.001$).

When evaluating heart rate variability in both groups of children during sleep and wakefulness, a decrease in TR and HF indicators below the 3rd percentile of the normative tables for the corresponding age was observed, and an increase in LF/HF indicator above the 97th percentile is natural, which indicates a significant excess of the influence of the sympathetic nervous system in prematurely born children who went through respiratory distress syndrome II-III stage and required respiratory support. When comparing the two groups, no significant differences were found in heart rate variability indicators while awake. During sleep, the influence of the parasympathetic link of the nervous system was increased in the children of the II group compared to the awake state, and in the children of the I group, parasympathetic modulation of heart rate variability during sleep was not observed.

Conclusions: Daily monitoring of ECG allows to reveal peculiarities of vegetative state of children with perinatal pathology. Sinus tachycardia and supraventricular extrasystole are the most common cardiac dysrhythmias. In premature infants, who underwent respiratory distress syndrome II-III stage and required respiratory support, a characteristic vegetative imbalance with a significant excess of the influence of the sympathetic link of the central nervous system, which is clinically manifested by sinus tachycardia. The absence of parasympathetic modulation of heart rate variability during sleep in prematurely born children who developed bronchopulmonary dysplasia (children of the 1st group), in contrast to children of the 2nd group who did not develop bronchopulmonary dysplasia, indicates a more significant violation of the function of the central nervous system due to an increase in the influence of the sympathetic link and correlates with the formation of chronic lung pathology.

Key words: Heart RRate Variability; Preterm Infant; Respiratory Distress Syndrome; Bronchopulmonary Dysplasia.

Контактна інформація:

Клименко Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувача кафедри педіатрії № 3 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: klimenko57.t@gmail.com; tm.klymenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-6936-8557

Researcher ID: H-3698-2017

Scopus Author ID: 6701325386

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

e-mail: oy.karapetian@knmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-6741-7458

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

Scopus Author ID: 57193823295

Contact information:

Tetiana Klymenko – MD, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 3 and Neonatology of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: klimenko57.t@gmail.com; tm.klymenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-6936-8557

Researcher ID: H-3698-2017

Scopus Author ID: 6701325386

Olga Karapetyan – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 3 and Neonatology of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

e-mail: oy.karapetian@knmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-6741-7458

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

Scopus Author ID: 57193823295



Надійшло до редакції 11.06.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

УДК: 616.37-008.6-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.4

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ МАРКЕРІВ
ДИСФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
У КРИТИЧНО ХВОРИХ ДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙА. Г. Бабінцева¹, О. В. Курик²Буковинський державний медичний університет¹КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр»²
(м. Чернівці, Україна)**Резюме**

Дані сучасної наукової літератури та результати клінічних досліджень свідчать, що стрес-індуковані порушення функціонування травної системи у новонароджених дітей асоційовані з незрілістю процесів травлення та всмоктування, а також моторики шлунково-кишкового тракту. Гіпоксичне пошкодження організму супроводжується не лише дисфункцією кишечника, але й призводить до залучення у патологічний процес інших органів травлення, таких як гепатобіліарна система та підшлункова залоза.

Мета дослідження – вивчити діагностичну цінність сироваткових маркерів дисфункції підшлункової залози у критично хворих доношених новонароджених дітей.

Матеріал та методи дослідження. У ході роботи проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 66 доношених новонароджених дітей, з яких 35 пацієнтів мали прояви перинатальної патології важкого ступеня та склали основну групу обстеження (I група), а 31 здорова дитина склали контрольну групу (II група). У пуповинній крові новонароджених дітей визначали активність амілази, ліпази, трипсину, лейцинамінопептидази та рівень інсуліну в умовах Німецько-української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці, Україна, м. Котбус, Німеччина).

Дослідження виконане з дотриманням Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету.

Для статистичного аналізу результатів використано ліцензовані програми Statistica (StatSoft Inc., Version 7) та MedCalc Software Ltd (Version 22.021).

Робота виконана в межах комплексних НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету на теми «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (номер державної реєстрації 0115U002768, термін виконання 01.01.2015-31.12.2019 рр.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0122U002245, термін виконання 01.01.2022-31.12.2026 рр.).

Результати дослідження. Отримані результати засвідчили статистично значимо вищу активність амілази, ліпази та трипсину, а також рівня інсуліну у пуповинній крові доношених новонароджених з важкою перинатальною патологією, порівняно зі здоровими дітьми. Так, активність амілази у дітей основної групи склала $0,39 \pm 0,03$ мкмоль/л*с, у дітей групи контролю – $0,14 \pm 0,01$ мкмоль/л*с, $p < 0,0001$; активність ліпази – відповідно $0,35 \pm 0,01$ та $0,32 \pm 0,01$, $p = 0,01$; активність трипсину – відповідно $574,7 \pm 23,1$ та $400,8 \pm 19,4$ мкг/л, $p = 0,0001$; рівень інсуліну – відповідно $12,85 \pm 1,33$ та $2,74 \pm 0,2$ мкОд/мл, $p < 0,0001$. Активність лейцин амінопептидази достовірно не відрізнялася між групами обстеження.

Найбільш значущими діагностичними тестами щодо встановлення порушень функціонального стану підшлункової залози у доношених дітей з важкою перинатальною патологією є підвищення рівня інсуліну при пороговому значенні показника $> 4,7$ мкОд/мл (AUROC 0,9 (ДІ 0,802; 0,96), $p < 0,0001$, ЧТ 82,86 %, СП 96,77 %); підвищення активності амілази при пороговому значенні показника $> 0,24$ мкмоль/л*с (AUROC 0,895 (ДІ 0,795; 0,957), $p < 0,0001$, ЧТ 74,29 %, СП 96,77 %); підвищення активності трипсину при пороговому значенні показника > 486 мкг/л (AUROC 0,762 (ДІ 0,641; 0,858), $p < 0,0001$, ЧТ 62,86 %, СП 83,87 %); підвищення активності ліпази при пороговому значенні показника $> 0,35$ мкмоль/л*с (AUROC 0,676 (ДІ 0,549; 0,786), $p = 0,0084$, ЧТ 45,71 %, СП 87,1 %).

Висновок. У пуповинній крові доношених новонароджених з важкою перинатальною патологією, порівняно зі здоровими дітьми, встановлено статистично значимо вищі активності амілази, ліпази та трипсину, а також рівень інсуліну. Це може свідчити про стрес-індуковану надмірну активацію функцій підшлункової залози внаслідок патологічного гіпоксичного пошкодження, яке ініційоване у період внутрішньоутробного розвитку.

Ключові слова: новонароджений; перинатальна патологія; підшлункова залоза; амілаза; ліпаза; трипсин; лейцинамінопептидаза; інсулін.

Вступ

Дані сучасної наукової літератури та результати клінічних досліджень свідчать, що стрес-індуковані порушення функціонування травної системи у новонароджених дітей асоційовані з незрілістю процесів травлення та всмоктування, а також моторики шлунково-кишкового тракту [1-3]. Це може бути критичною проблемою для

задоволення адекватних потреб у харчуванні пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), а у подальшому призвести до недостатньо активного позаутробного росту та інших поліорганних ускладнень. Анатомічна незрілість травної системи та її функцій також негативно впливає на моделі кишкової колонізації, зумовлюючи розвиток аномального мікробіому. Це,

у свою чергу, ще більше сприяє зміні функціонального, імунного та нервового розвитку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), провокуючи підвищення ризику ускладнень від харчової непереносимості до некротичного ентероколіту. Додатковими позаутробними стресовими факторами для новонароджених з перинатальною патологією є штучне вигодовування, застосування медикаментозної терапії та втручань для стабілізації стану, включаючи антимікробну терапію та ентеральну дотацію деяких медикаментів, приєднання внутрішньолікарняної мікрофлори тощо [2; 4-7].

Суттєву роль у формуванні гомеостазу новонародженої дитини відіграє сталість вісі «кишечник-мозок», яка являє собою багатокомпонентний двохнаправлений зв'язок між кишечником і мозком. Даний зв'язок під час раннього розвитку включає механізми як «зверху вниз», так і «знизу вгору» – сигнали від мозку модулюють функції ШКТ, а молекули, отримані з ШКТ, впливають на мозкові процеси різними шляхами. Встановлено, що взаємодія між ранніми порушеннями мікробіоти та віссю «кишечник-мозок» може закласти основу для зміненого нейророзвитку, який часто спостерігається у передчасно народжених дітей, що страждають на некротичний ентероколіт [5; 8].

Гіпоксичне пошкодження організму супроводжується не лише дисфункцією кишечника, але й призводить до залучення у патологічний процес інших органів травлення, таких як гепатобіліарна система та підшлункова залоза (ПЗ). Більшість спеціалістів розглядають функціонування даних органів як єдину дигестивну гастрогастропанкреатодуоденальну систему, центральною ланкою якої вважають ПЗ [3; 9-12]. Каскад патогенетичних механізмів при харчовій інтолерантності на фоні гіпоксичного пошкодження організму ініціює дестабілізацію функціонального стану ПЗ. Це супроводжується механічним пошкодженням і набряком слизової оболонки протоків, цитотоксичною дією на ацинарні клітини, порушенням відтоку панкреатичного соку, рефлюксом жовчі в протоки залози, тощо [5; 13; 14].

Слід зазначити, що результати досліджень як референтних значень ферментів ПЗ у новонароджених дітей у різні часові проміжки постнатального життя, так і особливостей зміни їх активності у дітей груп ризику (передчасно народжених, з проявами асфіксії при народженні, вродженими вадами розвитку, інфекційними процесами, тощо) є не чисельними та різноспрямованими. Даний факт ускладнює процес інтерпретації додаткових методів обстеження новонароджених дітей, а розуміння патофізіологічних ланок розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН), у тому числі, дисфункції травної системи, потребує поглибленого вивчення [15; 16].

Мета дослідження – вивчити діагностичну цінність сироваткових маркерів дисфункції ПЗ у критично хворих доношених новонароджених дітей.

Матеріал та методи дослідження

У ході роботи проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 66 доношених новонароджених дітей, з яких 35 пацієнтів мали прояви перинатальної патології важкого ступеня та склали основну

групу обстеження (I група), а 31 здорова дитина складала контрольну групу (II група).

Критерії включення: гестаційний вік більше повних 37 тижнів; клініко-параклінічні прояви перинатальної патології важкого ступеня впродовж раннього неонатального періоду; згода батьків щодо участі дитини у дослідженні. Критерії виключення: гестаційний вік менше повних 37 тижнів; вроджені вади розвитку; мала маса тіла (розмір) при народженні; прояви інфекційних процесів.

Клінічне обстеження пацієнтів та біохімічні дослідження крові проводилися на базі клінічної лабораторії КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2» Чернівецької міської ради, Німецько-української лабораторії «Букінтермед» (м. Чернівці). Для оцінки ступеня тяжкості патологічного перебігу раннього неонатального періоду була використана неонатальна шкала терапевтичних втручань – Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS). Біохімічні маркери дисфункції ПЗ визначали у пуповинній крові новонароджених дітей.

Дослідження виконане з дотриманням Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету. Обстеження дітей проведено за умов наявності інформаційної згоди батьків після відповідного роз'яснення мети, завдань, методів та обсягу лабораторних й інструментальних методів дослідження.

Для статистичного аналізу результатів використано ліцензовані програми Statistica (StatSoft Inc., Version 7) та MedCalc Software Ltd (Version 22.021). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка $> 0,05$ при кількості досліджень ≥ 30) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t -критерію Стьюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Для вивчення діагностичної цінності маркерів ентеральної дисфункції проведено аналіз операційної характеристичної кривої (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC) з розрахунком наступних показників: порогового значення показника (cut-off level), площі під ROC-кривою (Area Under the curve of the Receiver Operating Characteristic, AUROC), 95 % ДІ, ступеня достовірності. Інтервал AUROC за якістю моделі поділяли на: 0,9-1 – відмінний; 0,8-0,9 – дуже добрий; 0,7-0,8 – добрий; 0,6-0,7 – середній; 0,5-0,6 – незадовільний. Аналіз операційних характеристик діагностичних тестів також включав розрахунок чутливості (ЧТ) та специфічності (СП).

Робота виконана в межах комплексних НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету на теми «Удосконалення напрямків прогнозування, діа-

гностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катмнестичного спостереження та реабілітації» (номер державної реєстрації 0115U002768, термін виконання 01.01.2015-31.12.2019 рр.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0122U002245, термін виконання 01.01.2022-31.12.2026 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення

Статистичний аналіз показав, що групи обстеження були репрезентативними за гестаційним віком та антропометричними показниками при народженні, а також гендерною ознакою. Середня маса тіла у дітей основної групи склала $3304,87 \pm 154,1$ г, групи контролю – $3316,6 \pm 140,9$ г ($p > 0,05$), довжина тіла – відповідно $52,1 \pm 2,17$ та $52,8 \pm 2,17$ см ($p > 0,05$). В обох групах обстеження превалювали хлопчики – у 74,2 % випадків у I групі та 74,1 % випадків у II групі ($p > 0,05$).

Результати комплексного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження дітей основної групи надали змогу встановити наступну структуру основної та супутньої патології впродовж першого тижня життя: асфіксія важкого ступеня (14,2 %), асфіксія помірною ступеня (22,9 %), синдром аспірації мезо-

нію (20,0 %), синдром дихальних розладів (51,4 %), гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС (42,8 %). Період раннього неонатального періоду був ускладнений дихальними розладами важкого ступеню у 74,3 % випадків та помірною ступеня – у 25,7 % випадків, проявами недостатності кровообігу – у 68,6 % випадків, гіпоглікемічного синдрому – у 22,8 % випадків, судомного синдрому – у 14,2 % випадків, геморагічного синдрому – у 5,7 % випадків. Діти даної групи отримували комплексне лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, яке включало забезпечення охоронного режиму, проведення адекватної вентиляційної підтримки, інфузійної терапії, антибіотикотерапії, стабілізації гемодинаміки тощо. Середнє значення неонатальної шкали терапевтичних втручань NTISS у дітей даної групи склала $23,0 \pm 1,2$ бали.

Стан доношених новонароджених групи контролю обстеження був задовільним у періоді ранньої постнатальної адаптації, діти знаходилися у палатах сумісного перебування з матерями та отримували виключно грудне молоко.

Результати додаткових методів обстеження встановили певні особливості рівня сироваткових маркерів, які характеризують стан ПЗ, у неонатальних пацієнтів з важкою перинатальною патологією, порівняно зі здоровими доношеними дітьми (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень сироваткових маркерів дисфункції ПЗ у дітей груп обстеження ($M \pm m$)

Показник	Основна група	Група контролю	p
Амілаза, мкмоль/л*с	$0,39 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,01$	$< 0,0001$
Ліпаза, мкмоль/л*с	$0,35 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01$	0,01
Трипсин, мкг/л	$574,7 \pm 23,1$	$400,8 \pm 19,4$	0,0001
Лейцинамінотрипсидаза, Од/л	$43,07 \pm 1,69$	$43,58 \pm 1,96$	$> 0,05$
Інсулін, мкОд/мл	$12,85 \pm 1,33$	$2,74 \pm 0,2$	$< 0,0001$

Необхідно зауважити, що у критично хворих новонароджених дітей відмічено статистично значимо вища активність у сироватці пуповинної крові таких ферментів ПЗ, як амілаза, ліпаза та трипсин, порівняно зі здоровими доношеними дітьми. Це може бути пов'язано зі стрес-індукованою активацією функції ПЗ ще в умовах внутрішньоутробного розвитку плода як відповідь на патологічні зміни внутрішньоутробного гомеостазу, які у подальшому реалізуються проявами важкої перинатальної патології з розвитком СПОН.

Основна функція ферментів ПЗ полягає у розщепленні біологічних субстратів. Так, амілаза слини та ПЗ приймають участь у розщепленні складних вуглеводів до олігосахаридів з подальшим абсорбційним гідролізом до моносахаридів за участю лактази, сахарази, мальтази, ізомальтази та глюкоамілази на межі епітеліальної щітки ентероцитів. Діти, які отримують зондове харчування, опиняються в ситуації уникнення ініціації перетравлення вуглеводів за участю амілази слини. Крім того, секреція панкреатичної амілази обмежена і досягає рівня дорослої людини приблизно до 2 років [5; 10; 17].

Ліпази гідролізують довголанцюгові тригліцериди на моногліцериди та вільні жирні кислоти, які всмоктуються в епітелій тонкої кишки. Активність ліпази

стимулюється під дією коліпази, яка з'єднується з ліпазою на крапельках жиру. Коліпаза утворюється з проколіпази внаслідок активації трипсином. Різні джерела ліпази включають клітини язика, шлунку, ПЗ та епітелію. Саме панкреатична ліпаза є однією з найважливіших із цих ліпаз. Недостатність панкреатичної ліпази більш поширена у передчасно народжених немовлят, а дорослі рівні часто досягаються до 6 місяців після народження [5; 10; 13; 18; 19].

ПЗ виробляє зимогени – такі ферменти як трипсиноген, хімотрипсиноген і карбоксипептидаза, які вимагають активації ентерокіназою. Остання виробляється епітеліальними клітинами верхнього відділу кишечника. Ці ферменти розщеплюють великі білкові молекули на олігопептиди, дипептиди та окремі амінокислоти у просвіту кишківника з подальшим їх пристінковим всмоктуванням в епітеліальних клітинах тонкої кишки. Трипсин має також естеразну активність – гідролізує складні ефіри [5; 10].

Основними факторами регуляції екзокринної функції ПЗ (синтезу панкреатичного секрету) є ентеральні гормони: холецистокінін та секретин, що синтезуються клітинами слизової оболонки тонкої кишки. Регуляція активності ПЗ має зворотній зв'язок: підвищений рівень холецистокініну та секретину стимулює синтез

панкреатичного соку, зниження їх концентрації – інгібує функціональну активність ПЗ [5; 10; 13].

Слід відмітити, що у новонароджених дітей підвищення активності протеолітичних ферментів в сироватці крові може бути зумовлена гіпоксією, декомпенсованим катаболізмом білків, підвищеним розпадом еритроцитів, лейкоцитів, підвищеною інтенсивністю гліколізу в перші дні життя. Підвищення протеолітичної активності призводить до порушення адаптаційного періоду у новонароджених, що маніфестує синдромом дихальних розладів, ранньою жовтяницею, симптомами збудження або пригнічення центральної нервової системи, вегето-вісцеральними дисфункціями та, відповідно, потребує лікування з перших днів життя [6; 14; 20; 21].

Результати наукової роботи встановили відсутність статистично значимої різниці активності лейцинамінопептидази (ЛАП) у дітей груп обстеження. ЛАП – гетерогенний фермент, який специфічно впливає на N-кінцеві амінокислотні залишки білків. ЛАП лише одна з декількох внутрішньоклітинних амінопептидаз, на яку особливо багаті жовчовивідна система, підшлункова залоза й слизова тонкої кишки. Окремі ізоензими, що розміщуються в ділянці альфа-2-, бета-і гамма-глобулінів, містяться в печінці, плаценті та інших органах. Літературні дані свідчать про достатньо високу діагностичну цінність даного ферменту при панкреатитах, обтураційних жовтяницях, холециститах, раку печінки, інфекційних гепатитах у дорослих пацієнтів [22].

У критично хворих доношених дітей також відмічено статистично значимо вищий рівень інсуліну – біохімічного маркеру, який надає змогу оцінити ступінь відповіді організму на стрес за рахунок активації механізмів перинатального стрес-індукованого гіперінсулінізму [23]. За даними Stanley C. A. та співав. (2023) гіпоксія, яка супроводжує такі стани як порушення плацентарного кровообігу, еритробластоз плоду, асфіксію при народженні, затримку внутрішньоутробного розвитку, тощо, знижує поріг глікози

для вивільнення інсуліну, зменшуючи передачу сигналів через клітинні K-АТФ-канали. Гіпоксичні умови активують звільнення фактору, індукованого гіпоксією (Hypoxia Inducible Factor, HIF), який у свою чергу взаємодіє з системою АМФ-кінази (AMP-kinase, AMPK) та кальцій/кальмодулін протеїнкінази (calcium/calmodulin protein kinase 2, CaMKKβ), контролюючи передачу сигналу від комплексу Гольджі до плазматичної мембрани [24]. Прямий вплив перинатального стресу на рівень інсуліну у новонароджених дітей також підтверджено у роботі Han L. та співав. (2021). Автори показали вищі рівні інсуліну в пуповинній крові немовлят, народжених шляхом вагінальних пологів, ніж у тих, хто народився через кесарів розтин. Причина може полягати в тому, що кесарів розтин і спонтанні вагінальні пологи викликають різні рівні стресу [25].

Нами вивчено діагностичну цінність представлених сироваткових маркерів ентеральної дисфункції щодо виявлення їх патологічних значень за умов наявності проявів важкої перинатальної патології (табл. 2). Враховуючи значення AUROC, найбільш високу (відмінну) дискримінуючу здатність продемонстрував тест з визначенням рівня інсуліну (AUROC 0,9 (ДІ 0,802; 0,96), $p < 0,0001$ при пороговому значення показника $> 4,7$ мкОд/мл). Тест з визначенням активності амілази показав дуже добру дискримінуючу здатність (AUROC 0,895 (ДІ 0,795; 0,957), $p < 0,0001$ при пороговому значення показника $> 0,24$ мкмоль/л*с), тест з визначенням активності трипсину – добру дискримінуючу здатність (AUROC 0,762 (ДІ 0,641; 0,858), $p < 0,0001$ при пороговому значення показника > 486 мкг/л), тест з визначенням активності ліпази – дискримінуючу здатність середнього ступеня (AUROC 0,676 (ДІ 0,549; 0,786), $p = 0,0084$ при пороговому значення показника $> 0,35$ мкмоль/л*с). Тест з визначенням активності ЛАП засвідчив відсутність діагностичної цінності щодо встановлення ентеральної дисфункції у новонароджених з важкою перинатальною патологією (AUROC 0,506 (ДІ 0,38; 0,631), $p > 0,05$).

Таблиця 2

Результати аналізу ROC-кривих та операційні характеристики сироваткових маркерів ентеральної дисфункції у дітей груп спостереження

Показники	Амілаза, мкмоль/л*с	Ліпаза, мкмоль/л*с	Трипсин, мкг/л	ЛАП, Од/л	Інсулін, мкОд/мл
Порогове значення	$> 0,24$	$> 0,35$	> 486	$\leq 41,55$	$> 4,7$
AUROC, М 95 % ДІ	0,895	0,676	0,762	0,506	0,9
	0,795; 0,957	0,549; 0,786	0,641; 0,858	0,38; 0,631	0,802; 0,96
p (AUC)	$< 0,0001$	0,0084	$< 0,0001$	0,9389	$< 0,0001$
ЧТ, %	74,29	45,71	62,86	48,57	82,86
СП, %	96,77	87,1	83,87	61,29	96,77

На рис. 1 зображені графічні криві, які відображають результати ROC-аналізу та порівняння діагностичної цінності показників, що вивчалися. Слід зазначити, що проведений аналіз надав змогу встановити статистично значимо вищу діагностичну цінність тесту з визначенням рівня інсуліну порівняно з тестом з визна-

ченням активності ліпази ($p = 0,0045$) та з тестом з визначенням активності трипсину ($p = 0,0472$), а також статистично значимо вищу діагностичну цінність тесту з визначенням активності амілази порівняно з тестом з визначенням активності ліпази ($p = 0,0036$) та з тестом з визначенням активності трипсину ($p = 0,0344$).

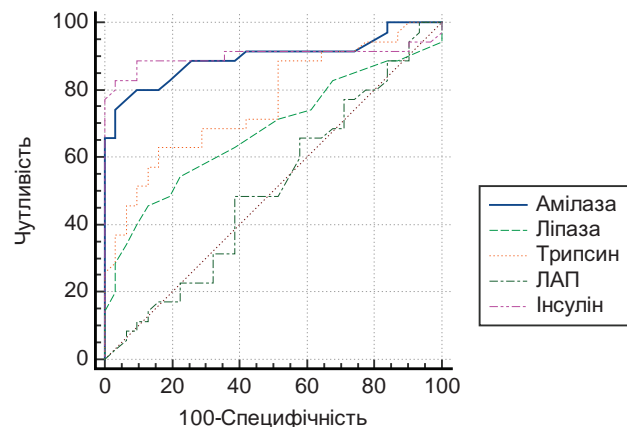


Рис. 1. Порівняння ROC-кривих для сироваткових маркерів ентеральної дисфункції у дітей груп спостереження

Висновки

1. Отримані результати засвідчили статистично значимо вищу активність амілази, ліпази та трипсину, а також рівня інсуліну у пуповинній крові доношених новонароджених з важкою перинатальною патологією, порівняно зі здоровими дітьми. Це може свідчити про стрес-індуковану надмірну активацію функцій підшлункової залози внаслідок патологічного гіпоксичного пошкодження, яке ініційоване у період внутрішньоутробного розвитку.

2. Найбільш значущими діагностичними тестами щодо встановлення порушень функціонального стану підшлункової залози у доношених дітей з важкою перинатальною патологією є:

- підвищення рівня інсуліну при пороговому значенні показника $> 4,7$ мкОд/мл (AUROC 0,9 (ДІ 0,802; 0,96), $p < 0,0001$, ЧТ 82,86 %, СП 96,77 %);
- підвищення активності амілази при пороговому значенні показника $> 0,24$ мкмоль/л*с (AUROC

0,895 (ДІ 0,795; 0,957), $p < 0,0001$, ЧТ 74,29 %, СП 96,77 %);

- підвищення активності трипсину при пороговому значенні показника > 486 мкг/л (AUROC 0,762 (ДІ 0,641; 0,858), $p < 0,0001$, ЧТ 62,86 %, СП 83,87 %);

- підвищення активності ліпази при пороговому значенні показника $> 0,35$ мкмоль/л*с (AUROC 0,676 (ДІ 0,549; 0,786), $p = 0,0084$, ЧТ 45,71 %, СП 87,1 %).

Перспективи подальших досліджень спрямовані на розроблення комплексної математичної моделі прогнозування та діагностики ентеральної дисфункції у доношених новонароджених дітей з включенням загальноприйнятих та сучасних біохімічних маркерів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Фінансування: самофінансування.

Література:

- Sinclair TJ, Ye C, Chen Y, Zhang D, Li T, Ling XB, et al. Progressive Metabolic Dysfunction and Nutritional Variability Precedes Necrotizing Enterocolitis. *Nutrients*. 2020;12(5):1275. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051275>
- O'Dea M, Sweetman D, Bonifacio SL, El-Dib M, Austin T, Molloy EJ. Management of Multi Organ Dysfunction in Neonatal Encephalopathy. *Front Pediatr*. 2020;8:239. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00239>
- Campos-Martinez AM, Expósito-Herrera J, Gonzalez-Bolívar M, Fernández-Marin E, Uberos J. Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature. *Front Pediatr*. 2022;10:874976. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.874976>
- Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, Khashu M, Caplan MS. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. *Pediatr Res*. 2020;88(Suppl 1):10-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1074-4>
- Indrio F, Neu J, Pettoello-Mantovani M, Marchese F, Martini S, Salatto A, et al. Development of the Gastrointestinal Tract in Newborns as a Challenge for an Appropriate Nutrition: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(7):1405. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14071405>
- Дроник Т, Годованець ЮД. Особливості екзокринної функції підшлункової залози у передчасно народжених дітей при перинатальній патології. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;4(23):35-41. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.35>
- Pandya F, Mukherji A, Goswami I. An exploratory analysis of gastrointestinal morbidities and feeding outcomes associated with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with or without hypothermia therapy. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2023;13(4):216-24. DOI: <https://doi.org/10.1089/ther.2023.0008>
- Gunes AO, Karadag N, Topcuoglu S, Ozalkaya E, Toptan HH, Dincer E, et al. Factors Associated with the Transition Time to Full Enteral Feeding in Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Arch Iran Med*. 2022;25(8):547-51. DOI: <https://doi.org/10.34172/aim.2022.87>
- Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Радушинська ТЮ. Недостатність травлення та шляхи його корекції у дітей раннього віку з харчовою непереносимістю. *Здоров'я дитини*. 2016;1:55-62. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.1.69.2016.73709>
- Pin CL, Fenech M. Development of the pancreas. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2020; Version 2.0. DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/panc.2020.11>

11. Tel B, Stubnya B, Gede N, Varju P, Kiss Z, Marta K, et al. Inflammatory Bowel Diseases Elevate the Risk of Developing Acute Pancreatitis: A Meta-analysis. *Pancreas*. 2020;49(9):1174-81. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001650>
12. Santos LR, Costa TC, Souza RO, Gionbelli TRS, de Oliveira Junior IM, Ramirez-Zamudio GD, et al. Development of the gastrointestinal tract of newborn goats under maternal feed restriction at different stages of gestation. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 2023;52: e20230051. DOI: <https://doi.org/10.37496/rbz5220230051>
13. Mehta V, Hopson PE, Smadi Y, Patel SB, Horvath K, Mehta DI. Development of the human pancreas and its exocrine function. *Front Pediatr*. 2022;10:909648. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.909648>
14. Sankararaman S, Schindler T. Exocrine pancreatic insufficiency in children – challenges in management. *Pediatric Health Med Ther*. 2024;14:361-78. DOI: <https://doi.org/10.2147/PHMT.S402589>
15. He X, MClorry S, Hernell O, Lonnerdal B, Slupsky CM. Digestion of human milk fat in healthy infants. *Nutrition Research*. 2020;83:15-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.08.002>
16. Uszok Z, Lepik M, Rosiak K, Pleska K, Regula K, Waloch K, et al. Necrotizing enterocolitis in newborns: diagnosis, etiology, management, prevention, complications and their relation to future sport performance. *Quality in Sport*. 2024;21:51447. DOI: <https://doi.org/10.12775/QS.2024.21.51447>
17. Hopson P, Patel, S, Bornstein J, Mehta D, Horvath K. Isolated amylase deficiency in children and its clinical implication. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019;68(6):854-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002317>
18. Zhu G, Fang Q, Zhu F, Huang D, Yang C. Structure and function of pancreatic lipase-related protein 2 and its relationship with pathological states. *Front Genet*. 2021;12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.693538>
19. Kumar A, Chauhan S. Pancreatic lipase inhibitors: The road voyaged and successes. *Life Sciences*. 2021;271:119115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119115>
20. Munch A, Buhner C, Longardt AC. Digestive enzyme replacement relieves growth failure in preterm infants with poor exocrine pancreatic function: a retrospective case series. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2951-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04069-0>
21. Jenkinson A, Aladangady N, Wellmann S, Eaton S, Buhner C, Fleming P, et al. Pancreatic insufficiency, digestive enzyme supplementation, and postnatal growth in preterm babies. *Neonatology*. 2024;121(3):283-7. DOI: <https://doi.org/10.1159/000535964>
22. Чорна ІВ. Висоцький ІВ. Клінічна ензимологія. Ензимодіагностика: навч. посіб. Суми: Сумський державний університет; 2013. 243 с.
23. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(2):142-58. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00317-7>
24. Stanley CA, Thornton PS, De Leon DD. New approaches to screening and management of neonatal hypoglycemia based on improved understanding of the molecular mechanism of hypoglycemia. *Front Pediatr*. 2023;11:1071206. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1071206>
25. Han L, Li B, Xu X, Liu S, Li Z, Li M, et al. Umbilical Cord Blood Adiponectin, Leptin, Insulin, and Ghrelin in Premature Infants and Their Association With Birth Outcomes. *Front Endocrinol*. 2021;12: 738964. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.738964>

DIAGNOSTIC VALUE OF PANCREATIC DYSFUNCTION MARKERS IN CRITICALLY ILL FULL-TERM NEONATES

A. Babintseva¹, O. Kuryk²

**Bukovinian State Medical University¹,
Municipal Non-Profit Institution «Chernivtsi Regional Perinatal Center»²
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary.

The data of modern scientific literature and the results of clinical studies indicate that stress-induced disorders of the digestive system in newborns are associated with immaturity of digestion and absorption processes, as well as gastrointestinal motility. Hypoxic damage to the body is accompanied not only by intestinal dysfunction, but also leads to the involvement of other digestive organs, such as the hepatobiliary system and pancreas, in the pathological process.

The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of serum markers of pancreatic dysfunction in critically ill term neonates.

Materials and methods of the study. In the course of the study, 66 full-term newborns were subjected to a comprehensive clinical and paraclinical examination, of which 35 patients with manifestations of severe perinatal pathology formed the main study group (group I), and 31 healthy children formed the control group (group II). The activity of amylase, lipase, trypsin, leucine aminopeptidase and insulin levels were determined in the umbilical cord blood of the newborns in the German-Ukrainian laboratory «Bukintermed» (Chernivtsi, Ukraine, Cottbus, Germany).

The study was conducted in accordance with the rules of ethical principles of scientific medical research on human subjects approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive 609 (24.11.1986), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 from 23.09.2009 and confirmed by the conclusion of the Commission for Biomedical Ethics of the Bukovinian State Medical University.

For statistical analysis of the results, we used the licensed programs Statistica (StatSoft Inc., Version 7) and MedCalc Software Ltd (Version 22.021).

The study was conducted within the framework of the complex research of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University on «Improvement of prognosis, diagnostics and treatment of perinatal pathology in newborns and infants, optimization of schemes of catamenial observation and rehabilitation» (state registration number 0115U002768, term 01.01.2015-31.12.2019) and «Chronobiological and adaptive aspects and features of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups» (state registration number 0122U002245, term of execution 01.01.2022-31.12.2026).

Results of the study. The results obtained showed a statistically significant higher activity of amylase, lipase and trypsin, as well as insulin levels in the cord blood of term infants with severe perinatal pathology compared to healthy children. Thus, the activity of amylase in children of the main group was $0.39 \pm 0.03 \mu\text{mol/l} \cdot \text{s}$, in children of the control group – $0.14 \pm 0.01 \mu\text{mol/l} \cdot \text{s}$, $p < 0.0001$;

lipase activity – 0.35 ± 0.01 and 0.32 ± 0.01 , respectively, $p = 0.01$; trypsin activity – 574.7 ± 23.1 and $400.8 \pm 19.4 \mu\text{g/l}$, respectively, $p = 0.0001$; insulin level – 12.85 ± 1.33 and $2.74 \pm 0.2 \mu\text{U/mL}$, respectively, $p < 0.0001$. Leucine aminopeptidase activity was not significantly different between the study groups.

The most significant diagnostic tests for the detection of pancreatic dysfunction in term infants with severe perinatal pathology are increased insulin levels at a threshold $> 4.7 \mu\text{U/mL}$ (AUROC 0.9 (CI 0.802; 0.96), $p < 0.0001$, SN 82.86 %, SP 96.77 %); increased amylase activity at a threshold $> 24 \mu\text{mol/l*s}$ (AUROC 0.895 (CI 0.702; 0.957), $p < 0.0001$, SN 74.29 %, SP 96.77 %). $24 \mu\text{mol/l*s}$ (AUROC 0.895 (CI 0.795; 0.957), $p < 0.0001$, SN 74.29 %, SP 96.77 %); increased trypsin activity at a threshold of $> 486 \mu\text{g/l}$ (AUROC 0.762 (CI 0.641; 0.858), $p < 0.0001$, SN 62.86 %, SP 83.87 %); increased lipase activity at a threshold of $> 0.35 \mu\text{mol/L*s}$ (AUROC 0.676 (CI 0.549; 0.786), $p = 0.0084$, SN 45.71 %, SP 87.1 %).

Conclusion. In umbilical cord blood of term infants with severe perinatal pathology, statistically significant higher activities of amylase, lipase and trypsin as well as insulin levels were found compared to healthy infants. This may indicate stress-induced overactivation of pancreatic functions due to pathological hypoxic damage initiated during fetal development.

Key words: Neonate; Perinatal Pathology; Pancreas; Amylase; Lipase; Trypsin; Leucine Aminopeptidase; Insulin.

Контактна інформація:

Бабінцева Анастасія Генадіївна – доктор медичних наук, професор, професор 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>

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

Курик Олена Василівна – завідувач відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» (м. Чернівці, Україна).

e-mail: olenakuryk911@gmail.com

Contact information:

Anastasiya Babintseva – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the 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>

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

Olena Kuryk – Chief of Neonatal Intensive Care Unit, Municipal Non-Profit Institution «Chernivtsi Regional Perinatal Center» (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: olenakuryk911@gmail.com

Надійшло до редакції 11.08.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.



УДК: 616-072.5-074:616.155.18-037]-053.31:618.3
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.5

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ
МІЖ БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ
ПУПОВИННОЇ КРОВІ НОВОНАРОДЖЕНИХ
ВІД МАТЕРІВ ГРУПИ РИЗИКУ
РОЗВИТКУ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ
НОВОНАРОДЖЕНИХ

О. Г. Чернюх^{1,2}, М. В. Дікал¹

Буковинський державний медичний університет¹,
КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр»²
(Чернівці, Україна)

Резюме

Гемолітична хвороба новонародженого виникає при несумісності матері і плода за системою АВ0 чи Rh-фактором. Гемолітична хвороба новонародженого переважно спостерігається при наявності у матері 0(I) групи крові за системою АВ0, а у плода чи новонародженого відповідно за ступенем та частотою успадкування А(II), В(III) та є найчастішим проявом нозології новонароджених, початковим етапом якої є саме зростання рівня загального білірубину (непрямої його фракції). Імовірно, що інші клініко-біохімічні показники також зазнають безпосередніх метаболічних змін у відповідь не тільки на стан прогресуючої гіпербілірубінемії, а й як пристосувальний адаптаційний механізм навіть у випадку відсутності гемолітичної хвороби новонароджених у дітей цієї групи.

Мета дослідження. Провести аналіз взаємозв'язків між біохімічними показниками пуповинної крові від матерів з 0(I) групою крові та з негативним Rh(D)-фактором незалежно від групи крові без ознак прояву гемолітичної хвороби новонароджених.

Матеріали та методи досліджень. У роботі проведено аналіз 30 зразків пуповинної крові, окрім визначення групової (за системою АВ0) та резус-приналежності крові немовлят. У крові був досліджений вміст основних біохімічних показників функціонального стану новонароджених (загальний та прямий білірубін, загальний білок, альбумін, з розрахунком альбумін-глобулінового коефіцієнту, глюкоза, сечовина, креатинін) та активність групи ферментів (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, загальної лактатдегідрогенази).

Статистичний обрахунок отриманих результатів проводили за допомогою кореляційного критерію Пірсона (r_{xy}). Порівняння груп здійснювали за критерієм Манна-Уїтні (за співпаданням резусних ознак материнської крові з пуповинною) та за критерієм Краскелла-Уолісса для порівняння середніх значень трьох та більше вибірок (за співпаданням материнської та пуповинної груп крові між собою при успадкуванні даної характеристики). Співвідношення груп та резусів оцінювали за порівняльним критерієм Фішера (F-розподіл).

Дослідження виконано з дотриманням Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету.

Результати дослідження та їх обговорення. При кореляційному аналізі отриманих даних відмічена позитивна кореляція за критерієм Пірсона між рівнем альбуміну та загальним білком ($r_{xy}=0,867$, $p=0,000$). У форматі азотистого обміну вірогідні зміни також спостерігаються між концентрацією сечовини та загальн ($p=0,023$), між сечовиною та альбуміном ($p=0,033$), а також між креатиніном та сечовиною ($p=0,025$). Наші дослідження свідчать про позитивні вірогідні кореляційні взаємозв'язки між активністю лужної фосфатази та аспартатамінотрансферазою ($r_{xy}=0,914$, $p=0,000$), між загальною лактатдегідрогеназою та аспартатамінотрансферазою ($r_{xy}=0,637$, $p=0,000$), а також між загальною лактатдегідрогеназою та лужною фосфатазою ($r_{xy}=0,517$, $p=0,004$). Усі ці показники є важливими для комплексної оцінки біохімічного гомеостазу. Виявлено, що успадкування від матері до дитини резусної та групової ознаки також впливає на величину показників аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та креатиніну.

Висновки. Проведений аналіз показників пуповинної крові у невеликій групі зразків (30) свідчить про вірогідні зміни та кореляційні взаємозв'язки між ними. З метою підвищення вірогідності та значущості отриманих даних плануємо збільшити кількість досліджуваних зразків, що дозволить підтвердити або спростувати отримані дані та у майбутньому говорити про референтні величини показників обстежуваної групи для Буковинського регіону.

Ключові слова: пуповинна кров; група крові та Rh(D)-фактор; гемолітична хвороба новонароджених; біохімічні показники; ферменти; кореляційні взаємозв'язки.

Вступ

Суттєве зростання рівня загального білірубину (як правило, за рахунок непрямої його фракції) відбувається при гемолітичній хворобі новонароджених (ГХН), яка виникає при несумісності матері і плода за системою АВ0 чи Rh-фактором. Ізоімунна гемолітична хвороба переважно спостерігається за наявності у матері 0(I) групи крові за системою АВ0, а у плода чи новонародженого, відповідно за ступенем та частотою успадкування А(II), В(III) та є найчасті-

шим проявом нозології новонароджених, початковим етапом якої є саме зростання рівня загального білірубину (непрямої його фракції). Адже навіть у фізіологічно здорового новонародженого, на відміну від дорослої людини, у якої утворюється 3-4 мг білірубину на кг маси тіла за 24 год. [1], що обумовлено гемолізом фетального гемоглобіну та його поступовою заміною при народженні на основний гемоглобін дорослої людини HbA₁.

Імовірно, що інші клініко-біохімічні показники також зазнають безпосередніх метаболічних змін у відповідь не тільки на стан прогресуючої гіпербілірубінемії (наприклад, гемоглобін, кількість еритроцитів та характеристики середнього об'єму еритроциту й середнього вмісту гемоглобіну у ньому, показника гематокриту), а й як пристосувальний адаптивний механізм, навіть у випадку відсутності ГХН у дітей цієї вікової групи.

Згідно з джерелами літератури, гіпербілірубінемія є першочерговим пошкоджуючим фактором гепатобіліарної системи, функція якої полягає у забезпеченні гомеостазу обмінних процесів організму. Важливими ферментами функціональної активності гепатоцитів та інших залозистих клітин у відповідь на порушення метаболічного гомеостазу є група клінічно важливих ферментів трансфераз, до яких відносяться: аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), гамма-глутамілтрансфераза (γ -ГТ), а також лужна фосфатаза (ЛФ) й лактатдегідрогеназа (ЛДГ) [2]. З іншого боку, саме при розвитку та активації запальних процесів у материнському організмі також зростає активність вказаних ферментів, як характеристика функціонального стану печінки [3]. Окрім того, безпосереднє зростання активності АСТ у вагітних може вказувати на затримку внутрішньоутробного розвитку плода [4,5].

У новонародженого гепатобіліарна система є фізіологічно незрілою та характеризується певними анатомо-морфологічними особливостями розвитку неонатального періоду (вужкість жовчних протоків, що ускладнює відтік жовчі; недостатня активність кишкової мікрофлори, що забезпечує умови ентерогепатичної циркуляції білірубину тощо), що також впливає на загальний профіль активності ферментів [2].

Численні роботи авторів з Євразії вказують, що рівень активності ЛФ є чутливим показником прогресуючого розвитку гіпербілірубінемії та гемолізу [6-10]. Активність ЛДГ вірогідно зростає та є важливим достовірним показником при розвитку перинатальної асфіксії, респіраторному дистресі та гіпоксично-ішемічній енцефалопатії новонароджених і також корелює з активністю АСТ [11-13].

Дослідження усіх цих показників не є інноваційним аспектом характеристики метаболізму гепатобіліарної системи у новонародженого, різноманітні роботи у даному напрямку мають вже півстолітню історію. Але взаємозв'язки між показниками, варіативні співвідношення між ними та характеристика їхньої активності у часовому проміжку для різних груп дітей з можливим розвитком ГХН є перспективним напрямком розуміння клінічних станів за умов норми та патології.

Мета дослідження: проаналізувати характер розподілу біохімічних показників пуповинної крові у немовлят, народжених від матерів з 0(I) групою крові та матерів з негативним Rh-фактором незалежно від групової приналежності за системою АВ0, відповідно до успадкованої групи крові та резусу, а також можливі кореляційні взаємозв'язки між ними як показниками функціонального стану організму новонародженого.

У випадку позитивних вірогідних змін за досліджуваними ознаками провести у майбутньому аналогічні

обрахунки, збільшивши кількість зразків до 100-120 і надалі до 250-300 та більше, що підвищить ступінь вірогідності запланованих досліджень показників крові цієї групи новонароджених. Це дозволить у подальшому говорити про референтні нормативні величини показників у нашому регіоні (Чернівецька область) для зразків пуповинної крові здорових немовлят групи ризику можливого розвитку ГХН. Цікаво буде проаналізувати рандомний розподіл групових та резусних ознак у Буковинському регіоні при тривалому періоді дослідження (три-п'ять років), адже останні аналогічні публікації стосувалися 1970-80-х років минулого сторіччя Карпатського регіону в цілому [14].

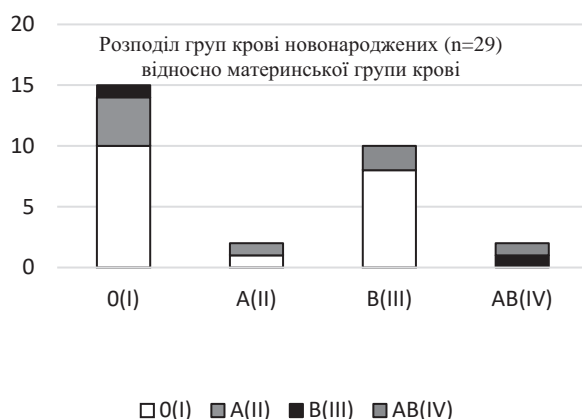
Матеріали та методи. Забір матеріалу та визначення показників проведено на базі лабораторії КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр». Для початкового рандомного дослідження було взято 30 зразків пуповинної крові у здорових немовлят, які відповідали своєму гестаційному віку, пряма проба Кумбса (антиглобуліновий тест) в усіх зразках була негативною, що виключало стан можливої імунізації плоду антитілами матері. У всіх дітей не було жодної ознаки прояву ГХН.

Групи крові та Rh(D)-фактор визначали за допомогою відповідних діагностичних моноклональних антигенів Ig M виробника «Групотест», м. Харків, Україна. Для визначення материнської групи крові додатково використовували також стандартні еритроцити А(II) та В(III) групи крові, виготовлені та сертифіковані на базі КНП «Чернівецький обласний центр служби крові».

Для проведення прямої проби Кумбса у зразках пуповинної крові використовували діагностичний поліспецифічний антилюдський глобулін анти-C3d IgM/IgG plus, що виявляє неповні антитіла IgG, з'єднані з еритроцитами *in vivo* або *in vitro* та C3d фрагмент комплементу у прямій та непрямій пробах Кумбса виробника ПП «Групотест», м. Харків, Україна.

Розподіл групових та резусних ознак від матері до немовлят мав наступний характер (мал.1, мал.2), що відповідало основним закономірностям успадкування за материнською ознакою [15, 16]. На представлених діаграмах ми бачимо відтворення у як мінімум половині випадків материнської групи крові та домінантного Rh (D)-позитивного фактора крові.

У зразках пуповинної крові також було визначено групу біохімічних показників, а саме: вміст загального та прямого білірубину, рівень загального білка та альбуміну з розрахунком альбуміно-глобулінового коефіцієнту; концентрацію сечовини, креатиніну, глюкози як фундаментальних біохімічних показників оцінки стану новонародженого. Окрім того, було визначено активність деяких ферментів: АЛТ, АСТ, γ -ГТ, ЛФ та ЛДГ_{зар}, що характеризують загальний стан немовляти та розвиток гепатобіліарної системи, яка фізіологічно ще не цілком готова до знешкодження білірубину як продукту розпаду фетального гемоглобіну, але все ж таки відіграє основну роль у становленні основних процесів метаболізму (синтез, регуляція, обмін та знешкодження метаболічних продуктів і токсинів).



Мал. 1. Розподіл групових ознак за системою АВ0 у новонароджених залежно від материнської групи крові



Мал. 2. Розподіл Rh (D)-фактору у новонароджених залежно від материнської ознаки.

Вимірювання показників загального білка, альбуміну, сечовини та глюкози проводили на фотометрі РМ 2111-У «Solar», білок визначали уніфікованим біуретовим методом, альбуміну – з бромкрезоловим зеленим, білірубину та його фракцій – за методом Йендрашика-Грофа з діазореактивом. Для визначення концентрації глюкози та сечовини були використані ферментативні методи: глюкозооксидазний (GOD-PAP) з монореагентом та уреазний з саліцилатгіпохлоритом відповідно. Перераховані вище методики проводили з використанням діагностичних наборів реактивів ПрАТ «Реагент», м.Дніпро, Україна.

Визначення активності креатиніну та ферментів проводилося оптимізованими модифікованими кінетичними методами відповідно до рекомендацій Міжнародної Федерації Клінічної Хімії IFCC виробника «Согмау», м. Ломянки, Польща. Оцінювали швидкість утворення 4-нітрофенолу, вміст якого прямо пропорційний активності ЛФ. Креатинін визначали модифікованим методом Яффе без депротейнізації з утворенням 2,-4,-6,-тринітроциклогексодієну, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційна концентрації креатиніну. Активність γ -ГТ визначали з L- γ -глутаміл-3-карбокси-4-нітроаналідом з утворенням продукту 5-аміно-2-нітробензоату, величина якого позитивно корелює з активністю ферменту. Оцінку активності АСТ та АЛТ проводили за кількістю утвореного окисненого НАД⁺ у відповідних реакціях хімічних перетворень без піридоксальфосфату. Визначення активності загальної ЛДГ_{загал} здійснювали також відповідно до рекоменда-

цій Німецького товариства Клінічної Хімії (DGKO) за кількістю окисненого НАД⁺.

Вимірювання кінетичних методик проводили на напівавтоматичному аналізаторі BS-3000M, Sinnowa, Китай.

Для внутрішнього контролю якості для кожної серії вимірювань використовували контрольну сироватку Cormay Serum HN (Lot 10-234423) та Cormay Serum HP (Lot 10-270423).

Статистичний обрахунок отриманих результатів проводили за допомогою кореляційного критерію Пірсона (r_{xy}). Порівняння груп здійснювали за критерієм Манна-Уїтні (за співпаданням резусних ознак материнської крові з пуповинною) та за критерієм Краскелла-Уолісса для порівняння середніх значень трьох та більше вибірок (за співпадання материнської та пуповинної груп крові між собою при успадкуванні даної характеристики). Співвідношення груп та резусів оцінювали за порівняльним критерієм Фішера (F-розподіл).

Результати дослідження та їх обговорення

Досліджувані біохімічні критерії умовно можна розділити на дві групи показників:

1) азотистий обмін:

- загальний білок, альбумін та альбуміно-глобуліновий коефіцієнт як показники синтетичної функції білкового пулу;

- сечовина та креатинін як показники знешкодження та виведення продуктів азотистого обміну (у подальшому можна додати сечову кислоту).

2) активність основних клініко-діагностичних ферментів сироватки крові: АСТ, АЛТ, γ -ГТ, ЛФ, ЛДГ_{заг.}

У перспективі плануємо розглянути співвідношення активності різноманітних ферментів для діагностики фізіологічних станів та захворювань. Наприклад, співвідношення ЛДГ/АСТ при гемолітичній жовтяниці зростає вище 12 одиниць у дорослих осіб, а оскільки у новонароджених метаболізм білірубину та його походження має відмінний характер, то й величина цього коефіцієнту гіпотетично буде значно вищою.

Рівень концентрації глюкози – це дещо відособлений показник від вказаних груп, який є важливою характеристикою не тільки вуглеводного обміну, а й загального функціонального стану організму. Середній показник глюкози у новонароджених складав $4,13 \pm 0,66$ ммоль/л, коливання його вмісту вірогідно не змінювались та не залежали від успадкування групових та резусних ознак від матері. Величина його концентрації у обстеженій групі коливалася від 3,0 до 6,4 ммоль/л, що відповідало даним літератури [16].

Так як обрана група для досліджень складалася з невеликої кількості зразків крові ($n=30$), вибір статистичного аналізу враховував цю особливість, беручи до уваги тільки вірогідні зміни з високим показником p . Такий підхід дозволить у майбутньому підтвердити або спростувати висунуті концепції та ідеї при дослідженні значно більшої кількості зразків та залученні, при необхідності, додаткових показників для дослідження.

При кореляційному аналізі отриманих даних відмічена позитивна кореляція за критерієм Пірсона між рівнем альбуміну та загального білка ($r_{xy}=0,867$, $p=0,000$), адже саме альбумін є основною складовою загального білка та показників білкового та азотистого обміну. Цікаві особливості виявлено при порівнянні рівня альбуміно-глобулінового коефіцієнту із показником загального білка: між ними виявлена виражена негативна кореляція, тобто, при підвищенні альбуміно-глобулінового коефіцієнту концентрація загального білка знижується ($r_{xy}=-0,704$, $p=0,000$). Таку закономірність можна пояснити переважаючим вмістом альбуміну у складі білків крові, тобто, зниження рівня загального білка відбувається, імовірно, за рахунок зниження його глобулінової фракції. Організм прагне максимально зберегти вміст альбуміну, що виконує важливу транспортну функцію численних компонентів до гепатобілярної системи. У тому числі так працює транспортна система білірубину з подальшим його виведенням шляхом підвищення розчинності та виведенням з організму. Згідно з даними літератури, практично весь непрямий білірубін транспортується альбуміном. Кожна молекула альбуміну може зв'язувати дві молекули непрямого білірубину, але одну з них міцно, а другу – значно слабше. Один грам альбуміну міцним зв'язком захоплює 14,4 мкмоль непрямого білірубину і таку ж кількість – неміцно [1].

Рівень альбумінів характеризує білковосинтетичну функцію, переважання анаболічних синтетичних процесів над катаболічними, які мають особливе значення для організму новонародженого. Альбумін є простим білком, що складається тільки із залишків амінокислот, на відміну від глобулінів, які є глікопротеїнами. Тому

рівень загального білка найлегше зберегти саме за рахунок синтезу альбумінової фракції, що і відображається на величині альбуміно-глобулінового коефіцієнту та рівню загального білка крові в цілому.

Якщо для дорослого сформованого організму альбуміно-глобуліновий коефіцієнт знаходиться в межах 1,2-2,2 [17], то у даній групі він значно вищий і коливається від мінімального показника 1,37 до максимального – 3,82, середня його величина за нашими даними становила $2,43 \pm 0,37$. Це також дає право говорити про монопольний переважаючий вміст та вплив альбуміну у складі білків крові на анаболічні процеси початкового неонатального періоду.

Зниження рівня загального білка та альбуміну відмічають дослідники у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку [4]. Альбумін характеризує синтетичну функцію печінки і відіграє основну роль у підтриманні онкотичного тиску плазми крові, що ще раз свідчить про його центральну роль у метаболізмі білків та підтриманні позитивного азотистого балансу.

У форматі азотистого обміну, вірогідні зміни спостерігаються між концентрацією сечовини та загального білка ($p=0,023$), між сечовиною та альбуміном ($p=0,033$), а також між креатиніном та сечовиною ($p=0,025$). Усі ці показники є важливими для комплексної його оцінки.

Існують дані, що за умов перинатальної асфіксії коефіцієнт співвідношення між вмістом сечової кислоти та креатиніну у сечі є важливим достовірним та простим показником діагностики [18], що ще раз підтверджує важливість порівняльної діагностики показників певної групи досліджень між собою та є перспективним критерієм оцінки загального стану організму новонародженого.

У дітей від матерів з 0(I) групою крові рівень креатиніну був вірогідно нижчим, ніж у дітей, народжених від матерів з іншими групами крові ($p=0,012$). Імовірно можна говорити, що початковий рівень креатиніну у новонародженого може залежати від групи крові матері. Разом з тим, при співпадінні зразків крові дітей з материнською за груповою ознакою (12 зразків з дослідженої групи) за системою АВ0 було відзначено вірогідно менший середній рівень креатиніну $54,67 \pm 2,40$ мкмоль/л, ніж у зразках з відмінними від материнських груповими характеристиками $60,58 \pm 2,04$ ($p=0,033$).

Результати досліджень також засвідчили, що у випадку співпадіння Rh-фактору пуповинної крові з материнським, таких зразків було загалом 15 на протигагу 14 зразкам, де Rh-ознака була відмінною; достовірні зміни відмічені у рівнях активності АЛТ ($p=0,006$) – так, при несівпадінні ознаки показник був вірогідно вищим. Також у немовлят, народжених від матерів з Rh(+)-фактором середня величина активності АЛТ була вірогідно нижчою ($p=0,01$ за критерієм U-Уїл-коксона), ніж активність ферменту у дітей, народжених від матерів з негативним Rh-фактором, – відповідно $8,95 \pm 1,36$ проти $13,94 \pm 1,95$ Од/л.

У пуповинній крові з позитивним Rh-фактором середній показник активності АСТ був вірогідно нижчим ($46,42 \pm 10,65$ Од/л), ніж у дітей з успадкованою негативною ознакою Rh(D) ($57,13 \pm 8,36$ Од/л), $p=0,035$.

Дослідження групи авторів відмічають вірогідні позитивні кореляційні взаємозв'язки між активностями АЛТ, АСТ та ЛДГ у дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією [5, 13].

Згідно з джерелами літератури, підвищення рівня ЛФ позитивно корелює з гіпербілірубінемією, а рівень ЛДГ підвищується при гіпоксії новонароджених, стан якої також корелює з активністю АСТ [6,7,11]. Необхідно відмітити, що АСТ за локалізацією своєї дії є переважно мітохондріальним ферментом, що забезпечує протікання важливих аеробних процесів енергетичного пулу живлення на рівні органел клітини, ЛДГ за своєю локалізацією є цитоплазматичним ферментом. ЛФ активно бере участь у мембранних реакціях, каталізує дефосфорилування продуктів метаболічного обміну та транспорт фосфатів через мембрану, забезпечує депо кісткової тканини кальцієм. Загалом вказані ферменти на клітинному рівні забезпечують основні метаболічні реакції організму новонародженого, у тому числі, печінки та інших секреторних тканин.

Ця триада ферментів за дії човникових систем корелює на рівні гепатоциту активність цитоплазматичних та мітохондріальних процесів та регулює мембранно-пропускну здатність гепатоцелюлярного матриксу, з максимальною підтримкою аеробних процесів забезпечення анаболічних реакцій посиленого синтезу та становлення позитивного азотистого балансу в ранньому неонатальному періоді.

Наші дослідження свідчать про позитивні вірогідні кореляційні взаємозв'язки між активністю ЛФ та АСТ ($r_{xy}=0,914$, $p=0,000$), між ЛДГ_{зар} та АСТ ($r_{xy}=0,637$, $p=0,000$), а також між ЛДГ_{ар} та ЛФ ($r_{xy}=0,517$, $p=0,004$).

Варто зауважити, що отримані на даний час нами вірогідні зміни активності групи ферментів не включають активність γ -ГТ. У новонароджених активність цього

ферменту значно вища, ніж у дорослих осіб у стані норми, що можна пояснити його важливістю для забезпечення цілісності не тільки мембран гепатоцитів, а й системи протікання гепатобілярної системи. γ -ГТ локалізований на зовнішній стороні мембрани клітин та виявлений в усіх клітинах організму, за винятком еритроцитів, його основна функція полягає у катаболізмі тіолового антиоксиданту – глутатіону [19]. Отже, фермент забезпечує антиоксидантну функцію клітин, тому його підвищена активність у неонатальному періоді гіпотетично інформує про забезпечення антиоксидантного захисту гепатобілярної системи за умов токсичного впливу такого сильного малорозчинного окисника, як білірубін, метаболізм якого характеризується цілим пулом окисно-відновних реакцій [20]. Окрім забезпечення функціональної активності мембрани гепатоцитів, підвищення рівня сироваткової γ -ГТ може свідчити про функціональну активність малої жовчної протоки, в епітелії якої відмічений високий вміст цього ферменту [21].

Висновки. Проведений аналіз показників пуповинної крові у невеликій групі зразків (30) свідчить про вірогідні зміни та кореляційні взаємозв'язки між ними. Вірогідні дані стосуються показників білкового обміну та активності групи ферментів.

Перспективи подальших досліджень. Вірогідні зміни відмічені у невеликій групі зразків крові, що є підґрунтям перспективності подальших досліджень при залученні значно більшої кількості матеріалу та порівняльних характеристик між ними і додаткових методів досліджень. Збільшення кількості зразків покращить достовірність статистичної обробки та аналізу, спростує чи підтвердить вірогідність початкових результатів дослідження.

Література:

1. Ігнатко ЛВ. Гемолітична хвороба новонароджених. Методичні рекомендації. Ужгород, 2020. 25с. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/35519>
2. Годованець ЮД, Волосівська ЮМ, Агафонова ЛВ. Жовтяниці неонатального періоду (огляд літератури) глава I: визначення поняття, епідеміологія, етіопатогенез та патоморфологія, класифікація. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018; 8(4): 71-78. doi: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.14
3. Cocucci SE, Di Carlo MB, Touzón MS, Santacruz MG, Payalef SN, Reyes AP, ... & Perazzi BE. Biochemical profiling study in umbilical cord blood in mothers with metabolic disorders. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022; 35(25): 8317-8326. doi: 10.1080/14767058.2021.1973994
4. Gruccio S, Di Carlo M, Pandolfo M, Cruz, G, Touzon M, Negri, G, Guliano R, Vega H, Blanco M, Perazzi B. Biochemical profiling study in umbilical cord blood as predictors of neonatal damage. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 2014;3(1):5-11. doi: 10.14740/ijcp140e
5. Kocylowski R, Dubiel M, Gudmundsson S, Fritzer E, Kiserud T, & von Kaisenberg, C. (2012). Hepatic aminotransferases of normal and IUGR fetuses in cord blood at birth. *Early human development*. 2012; 88(7): 461-465. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.11.001
6. Tjipta DG, Rohmawati L, Lubis BM. Role of Cord Blood Alkaline Phosphatase as a Predictor for Hyperbilirubinemia in Full-term Neonates. *Iranian Journal of Neonatology*. 2022;13(1):1-5. doi: 10.22038/ijn.2021.46268.1779
7. El-Amin DM, Ahmed YAER, Hashim AM, Asmail AH. Evaluation of cord blood alkaline phosphatase levels as an indicator of neonatal jaundice. *1-Azhar Assiut Medical Journal*. 2020;18(2):112-7. doi: 10.4103/AZMJ.AZMJ_92_19
8. Dima V, Calomfirescu-Avramescu A, Vidru A, Angelescu I, Cozinov A, Toma A, et al. Can umbilical alkaline phosphatase be used as a hemolysis marker in neonates? *Rom Med J*. 2021;68(Suppl 5):98-104. doi: 10.37897/RMJ.2021.S5.18
9. Dima V, Calomfirescu-Avramescu A, Paduraru L, Vladareanu S. Alkaline phosphatase and neonatal hyperbilirubinemia – correlations and cut off values. *Romanian Journal of Pediatric Research*. 2020; 69(3): 231-235. <http://dx.doi.org/10.37897/RJP.2020.3.5>
10. Al Hatemi ASH, Abdalwahab WI. AS JAH. (2021). Physicochemical Effect of Neonatal Jaundice on Some Liver Enzymes and Cholecystokin in Hormone. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021; 25(6): 2912-2917. Retrieved from <http://annalsofscb.ro/index.php/journal/article/view/5988>
11. Chiranth SB, Avabratha KS. Correlation of cord Blood pH with Nucleated RBC and Serum LDH in Neonates with Perinatal Asphyxia. *Journal of Nepal Paediatric Society*. 2022;42(3):11-6. doi: 10.3126/jnps.v42i3.46876

12. Lee M, Lee N, Bae MH, Han YM, Park, KH, Byun SY, Kim C. Using lactate dehydrogenase to predict the severity of respiratory distress in term newborn infants with no perinatal asphyxia. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2021; 63(3): 393-403. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2021.03.006>
13. Ariyibi SO, Ojuawo AI, Adesiyun OO, Adebara OV, Biliaminu SA, Bolakale AO. Cord Blood Hepatic Enzymes as Biochemical Correlates of Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy and Immediate Postnatal Outcome in Term Asphyxiated Babies. *Nigerian Journal of Paediatrics*. 2024; 51(1), 15-21. DOI:10.4314/njp.v51i1.03
14. Krog, G. R., Lorenzen, H., Clausen, F. B., Hansen, A. T., Donneborg, M. L., & Dziegiel, M. H. (2022). ABO haemolytic disease of the newborn: Improved prediction by novel integration of causative and protective factors in newborn and mother. *Vox Sanguinis*, 117(3), 415-423. <https://doi.org/10.1111/vox.13195>
15. Котяй СР, Поручинська ТФ. Групова приналежність крові матерів та новонароджених з підозрою на ізонесумісність за системами АВО та резус. *Практичні та теоретичні питання розвитку науки та освіти (частина II): матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. 25-26 травня. 2020; Львів: Львівський науковий форум; 2020.с. 56-21.*
16. Lianou A, Rallis D, Baltogianni M, Vlahos A, Milionis H, Giapros V. Biomarkers of cardiovascular disease risk in the neonatal population. *Journal of Development Origins of Health and Disease*. 2023;14(2):155-165. <https://doi.org/10.1017/S2040174422000459>
17. Макарченко ТМ, Радченко О. М. Співвідношення біохімічних показників крові в медичній практиці: клініко-діагностичне значення. *Практикуючий лікар*. 2017; 6(2): 49-53. www.likar-praktik.kiev.ua
18. Chanpura VR, Kacha MG. A study of urinary uric acid to creatinine ratio as a biochemical marker of perinatal asphyxia. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2022;9(6):584-588 DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20221378>
19. Neuman MG, Malnick S, Chertin L. Gamma glutamyl transferase – an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23(1):65-74. doi: 10.18433/jpps30923
20. Hansen TW, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, intestine, and brain in the newborn. *Physiological reviews*. 2020;100(3):1291-1346. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2019>
21. Белоусова ОЮ, Бабаджанян ОМ. Проблемні питання аутоімунного гепатиту в дітей. *Актуальна інфектологія*. 2020;8(5-6): 58-67. doi: 10.22141/2312-413x.8.5-6.2020.217961

CHARACTERISTICS OF RELATIONSHIPS BETWEEN BIOCHEMICAL INDICATORS OF CORD BLOOD OF NEWBORNS FROM MOTHERS IN THE RISK GROUP FOR THE DEVELOPMENT OF HEMOLYTIC DISEASE OF NEWBORNS

O. Chernyukh, M. Dikal

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

Summary.

A hemolytic disease of the newborn may occur when the mother and fetus are incompatible according to the ABO system or the Rh factor. Hemolytic disease is primarily observed in instances where the mother has blood group 0(I) according to the ABO system, and in the fetus or newborn, according to the degree and frequency of inheritance, it is A(II), B(III). It is the most prevalent manifestation of the newborn nosology, with the initial stage being growth itself, and the level of total bilirubin (its indirect fraction). It is probable that other clinical and biochemical indicators undergo direct metabolic changes in response not only to the state of progressive hyperbilirubinemia, but also as an adaptive mechanism even in the absence of hemolytic disease in children of this group.

The aim of the study. To conduct an analysis of the relationships between the biochemical indicators of umbilical cord blood from mothers with 0(I) blood group and with a negative Rh(D) factor, regardless of the blood group, without signs of hemolytic disease (HDN).

Research materials and methods. This work involved the analysis of 30 umbilical cord blood samples, as well as the determination of the infant group (according to the ABO system) and rhesus blood affiliation. The objective was to assess the main biochemical indicators of the newborn's functional state. The analysis included total and direct bilirubin, total protein, albumin, the calculation of the albumin-globulin coefficient, glucose, urea, creatinine, and the activity of a group of enzymes (ALT, AST, γ -GT, AF, total LDH (LDH_{total})).

The statistical calculation of the obtained results was carried out using the Pearson correlation test (r_{xy}). Group comparisons were carried out using the Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (for the coincidence of the Rhesus characteristics of maternal and cord blood) and the The Kruskal–Wallis test for comparing the average values of three or more samples (for the coincidence of maternal and cord blood groups when inheriting this characteristic). The ratio of groups and rhesus was evaluated according to Fisher's comparative test (F-distribution).

Research results and their discussion. In the correlation analysis of the obtained data, a positive correlation was noted according to the Pearson test between the level of albumin and total protein ($r_{xy}=0.867$, $p=0.000$). In the format of nitrogenous exchange, probable changes are also observed between the concentration of urea and total protein ($p=0.023$), between urea and albumin ($p=0.033$), and between creatinine and urea ($p=0.025$). Our studies show positive correlations between the activity of AF and AST ($r_{xy}=0.914$, $p=0.000$), between LDH_{total} and AST ($r_{xy}=0.637$, $p=0.000$), as well as between LDH_{total} and AF ($r_{xy}=0.517$, $p=0.004$). All these indicators are important for a comprehensive assessment of biochemical homeostasis. It was found that the inheritance from mother to child of the rhesus and group traits also affects the value of ALT, AST, creatinine.

Conclusions. The analysis of umbilical cord blood indicators in a small group of samples (30) indicates probable changes and correlational relationships between them. To enhance the reliability and significance of the data, we intend to expand the number of samples under study. This will enable us to either substantiate or invalidate the current findings and, in due course, establish reference values for the Bukovyna region.

Key words: Umbilical Cord Blood; Blood Group and Rh-factor; HDN; Biochemical Parameters; Enzymes; Correlation Relationships.

Контактна інформація:

Чернюх Оксана Григорівна – к. м. н., доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: chernyukh.oksana72@gmail.com; cherniukh.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1624-2621>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/O-3929-2018>

Дікал Мар'яна Вікторівна – к. м. н., доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: dikalmariana@gmail.com; dikalmariana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9787-6193>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/6928711>

Contact information:

Oksana Chernyukh – Ph.D., Associate Professor Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: cherniukh.oksana@bsmu.edu.ua; chernyukh.oksana72@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1624-2621>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/O-3929-2018>

Mariana Dikal – Ph.D., Associate Professor Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: dikalmariana@gmail.com; dikalmariana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9787-6193>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/6928711>



Надійшло до редакції 05.08.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

УДК: 616.36/369-074-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.6

О. С. Годованець

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

АНАЛІЗ АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ КРИТЕРІЇВ ХАРЧОВОЇ ІНТОЛЕРАНТНОСТІ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Резюме

Раніше фізіологічного терміну гестації щорічно у світі народжується до 10 % від загальної кількості дітей. Передчасне народження вважається одним з основних факторів збільшення показників неонатальної захворюваності та смертності. Морфо-функціональна незрілість організму при передчасному народженні є одним з факторів розвитку важких метаболічних порушень. Негативна дія внутрішньоутробної гіпоксії викликає порушення функціонального стану систем органів, спричиняє розвиток поліорганної недостатності після народження. Для своєчасного виявлення зазначених порушень, обґрунтування необхідних профілактичних та лікувальних заходів обговорюються питання удосконалення діагностичних заходів у дітей в неонатальному періоді з метою попередження розвитку гастроінтестинальної патології у подальшому.

Мета дослідження. Провести аналіз анамнестичних даних та клініко-лабораторних критеріїв порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням важкості перебігу перинатальної патології.

Матеріали і методи дослідження. Основну групу дослідження склали 149 передчасно народжених дітей гестаційного віку 32-33/6 тижнів: підгрупа А – новонароджені з важкими формами перинатальної патології (67 дітей), підгрупа Б – діти, які мали клінічні ознаки перинатальної патології середньої важкості (82 дитини). Групу порівняння склали 50 умовно здорових дітей гестаційним віком 34-36/6 тижнів. Критерії включення у дослідження: гестаційний вік дітей при народженні 32-33/6 тижнів, прояви дисфункції травної системи погодження батьків дитини. Комплекс лабораторних методів включав дослідження у копрофільтраті показників рівня альбуміну, α -1-антитрипсину, фекальної еластази-1, PMN-еластази та кальпротектину. Дослідження виконувалися із дотриманням положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.). Схвалення Комісії з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 9.02.2015 року). Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом здійснювалася з використанням t-критерію Стьюдента, ($p < 0,05$; $p < 0,001$). Оцінку якісних відмінностей між показниками груп порівняння проведено з використанням програми MedCalc Software (Statistical Software package for biomedical research, 2023, Version 16.1). Дослідження виконувалися у межах виконання НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

Результати дослідження. Ризик розвитку порушень харчової толерантності у ПНД залежить від комплексу факторів, а саме, обтяженого анамнезу матері щодо наявності гастроентерологічних захворювань, реалізації несприятливих факторів під час вагітності та пологів. Оцінка соматичного статусу новонародженого повинна проводитися комплексно, зокрема з урахуванням клініко-параклінічних критеріїв порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи. Клінічними ознаками поєднаних гастроінтестинальних порушень є: збільшення розмірів печінки більше фізіологічної норми (100,0 %) або гепатолієальний синдром (52,24 %), жовтяниця (86,57 %), набряки (80,6 %), синдром ендотоксикозу (71,64 %), метеоризм кишечника (73,13 %) та геморагічні прояви (56,27 %), зокрема кровотечі з ШКТ (43,68 %). Лабораторними критеріями, які підтверджують наявність важких форм харчової інтолерантності, є підвищення рівня кальпротектину $> 390,15 \mu\text{g/g}$, альбуміну $> 37,25 \mu\text{g/g}$, α -1-антитрипсину $> 452,67 \mu\text{g/g}$ при зниженні рівня PMN еластази $< 95,49 \text{ ng/g}$ у копрофільтраті новонародженого.

Висновки. Значний ризик порушень функціонального стану системи травлення за умов перинатальної гіпоксії при критичних станах періоду новонародженості у недоношених дітей потребує окремої уваги лікарів практичної охорони здоров'я для уточнення особливостей соматичного анамнезу, перебігу вагітності та пологів у матері, а також характеру постнатальної адаптації новонародженого. Саме такий підхід дозволить виявити новонароджених, які мають підвищений ризик розвитку гастроінтестинальних порушень у гострому періоді захворювань неонатального періоду, а також мати віддалені наслідки з урахуванням особливостей формування процесів довготривалої адаптації організму.

Ключові слова: новонароджений; гастроінтестинальна система; травлення; харчова інтолерантність; клініко-лабораторна діагностика.

Вступ

Відповідно статистичним даним ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», починаючи з 2022 року показники народжуваності в країні мають тенденцію до зниження – від 206032 до 187387 дітей відповідно

у 2022 та 2023 році. Поряд із тим, відзначено зростання кількості випадків передчасного народження. За даними літератури, кількість недоношених дітей складає щорічно по різних країнах до 10 % від загальної кількості новонароджених. Фактор передчасного народ-

ження вважається одним із основних, які спричиняють зростання показників неонатальної захворюваності та смертності. [1, 2, 3]

Морфологічна та функціональна незрілість організму недоношеної дитини є одним з факторів розвитку важких метаболічних порушень, що за умов перинатальної гіпоксії спричиняє дисфункцію систем органів, зокрема системи травлення. На сьогодні у науковій літературі широко обговорюються питання удосконалення напрямків своєчасної діагностики захворювань травного тракту у дітей, для обґрунтування відповідних профілактичних та лікувальних заходів в неонатальному періоді з метою попередження розвитку патології гастроінтестинальної системи у подальші роки життя. [4, 5]

Мета дослідження. Провести аналіз анамнестичних даних та клініко-лабораторних критеріїв порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням важкості перебігу перинатальної патології

Матеріали і методи дослідження

Відповідно до мети і завдання дослідження було сформовано групи спостереження. Основну групу склали 149 передчасно народжених дітей гестаційного віку 32-33/6 тижнів, з яких: підгрупу А – новонароджені з важкими формами перинатальної патології (67 дітей), підгрупу Б – діти, які мали клінічні ознаки перинатальної патології середньої важкості (82 дитини). До групи порівняння увійшли умовно здорові діти, народжені у терміні гестації 34-36/6 тижнів (50 дітей). Критерії включення у дослідження: гестаційний вік дітей при народженні 32-33/6 тижнів, прояви клінічної дисфункції травної системи в комплексі перинатальної патології, погодження батьків дитини. Критерії виключення: термін гестації при народженні менше 32 та більше 37 тижнів, вроджені вади розвитку, генні та хромосомні аномалії.

Було проведено відповідний аналіз даних обмінних карт вагітних (Ф № 113/о) та історій пологів (Ф № 096/о), а також, карт розвитку новонароджених (Ф № 097/о). При постановці клінічного діагнозу використані МКХ Х перегляду: Розлади системи травлення у плоду та новонародженого (P75-P78); Проблеми вигодовування новонародженого (P92). Оцінка адаптації дітей при народженні проводилась за шкалою Апгар, у динаміці спостереження – з використанням шкали Score for Neonatal Acute Physiology (SNAPPE II) [6, 7, 8]. Для підтвердження поліорганної недостатності використовували шкалу Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD, 2001) [9, 10] Клінічна оцінка функціонального стану гастроінтестинальної системи у новонароджених проводилась за класичними методиками з урахуванням вікових особливостей неонатального періоду.

Додаткове лабораторне обстеження новонароджених включало, окрім рекомендованих показників загального та біохімічного аналізу крові, показники копрофільтрату: рівень альбуміну, α -1-антитрипсину, фекальної еластази-1, PMN-еластази та кальпротек-

тину. Дослідження виконувалися на базі Німецько-Української лабораторії «БУКІНТЕРМЕД» (м. Чернівці, Україна) з використанням можливостей Котбуської суспільної лабораторії медицини, мікробіології та інфекційної епідеміології, м. Коттбус, Німеччина (Атестат акредитації D-ML-19676-01-00 nach DIN EN ISO 15189:2014, дійсний до 25.11.2019 р.). Для виконання лабораторних досліджень копрофільтрату використовувався ензим-зв'язаний імуносорбентний метод (ELISA), реактиви фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина).

При виконанні досліджень передбачалося дотримання положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом МОН України № 523 від 12.07.2012 р.). Протокол наукового дослідження затверджений Комісією з питань біомедичної етики БДМУ від 12.09.2015 року. Отримано відповідну інформаційну згоду батьків дитини із роз'ясненням мети та завдань дослідження.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10. Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента (вірогідну відмінність отриманих результатів вважали статистично значущою при $p < 0,05$). Оцінку якісних відмінностей між показниками груп порівняння проведено з використанням програми MedCalc Software (Statistical Software package for biomedical research, 2023, Version 16.1).

Дослідження виконувалися в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ на тему: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації», номер державної реєстрації: 0115U002768 (термін виконання 2015-2019 рр.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 2021-2025 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати статичних досліджень стану здоров'я дітей в Україні вказують на те, що за останні роки значно зросла поширеність захворювань гастроінтестинальної системи. При цьому зазначено, що важливою особливістю даної патології є поєднання одночасної дисфункції кількох відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). [11]. Значний ризик порушень функціонального стану системи травлення за умов перинатальної гіпоксії при критичних станах періоду новонародженості, особливо у недоношених дітей, потребує окремої уваги лікарів практичної охорони здоров'я для уточнення особливостей соматичного анамнезу, пере-

бігу вагітності та пологів у матері, а також характеру постнатальної адаптації новонародженого. Саме такий підхід дозволить виявити новонароджених, які мають підвищений ризик розвитку гастроінтестинальних порушень у гострому періоді захворювань неонатального періоду, а також мати віддалені наслідки з урахуванням особливостей формування процесів довготривалої адаптації організму. [12, 13]

Для вивчення особливостей анамнезу, спектру екстрагенітальної та акушерсько-гінекологічної патології у матерів передчасно народжених дітей (ПНД) було проведено відповідний статистичний аналіз. Результати показали, що найбільш важкі форми перинатальної патології у новонароджених з порушеннями функціонального стану травної системи відмічалися при наявності у матері хронічної патології травної системи – відповідно 21 (25,61 %) та 27 (40,31 %) випадків при середньому та важкому стані дітей, порівняно з контролем – 3(6,0 %), $p < 0,05$; обтяженому акушерському анамнезі, зокрема непліддя – 10 (14,93 %) випадків; штучних та самовільних абортів, мертвородження, а також випадків смерті дітей у віці до 1 року – 8 (11,94 %), що значно відрізняється порівняно з анамнезом матерів контрольної групи – відповідно 2 (6,45 %) та 1 (3,22 %) випадків, $p < 0,05$.

У переліку гінекологічної патології у жінок мали місце аномалії розвитку матки – відповідно 5 (6,10 %) та 11 (16,42 %) випадків, істміко-цервікальної недостатності – 10 (12,20 %) та 17 (25,37 %), $p < 0,05$, а також, при важкому стані новонароджених, у 8 (9,76 %) випадків вагітності та інфекцій групи TORCH – 11 (13,41 %) та 11 (16,42 %) з урахуванням зазначених підгруп порівняння. Враховуючи зазначений перелік гінекологічної патології у жінок, показники у контрольній групі були значно меншими: аномалій розвитку матки не відмічалось, істміко-цервікальна недостатність була виявлена лише в 1 (3,22 %) випадку, вагініт – у 2 (6,45 %) випадках, інфекція групи TORCH – також в 1 (3,22 %) випадку.

Передчасному народженню дітей з порушеннями адаптації сприяли також проблеми вагітності у матері, а саме, загроза викидня – відповідно 11 (13,41 %) та 14 (20,90 %) випадків, а також, загроза передчасних пологів – 16 (19,51 %), 19 (28,36 %) випадків відповідно до важкості стану новонароджених, що було значно частішим, ніж у жінок контрольної групи – 2 (6,45 %) та 1 (3,22 %) випадків.

Порівняльна характеристика частоти соматичної та акушерсько-гінекологічної патології у жінок з урахуванням створених груп та підгруп спостереження свідчить про те, що різноманітні несприятливі фактори ризику, маючи кумулятивний ефект, спричиняють негативну дію на організм матері, обумовлюючи передчасні пологи з народженням дитини, яка має ознаки морфо-функціональної незрілості. Погіршення стану здоров'я материнського організму порушує фізіологічні функції фетоплацентарної системи, створюючи несприятливі умови для внутрішньоутробного розвитку плода, є предиктором розвитку дизадаптаційних синдромів у новонародженого. Відповідно передчасне народження дитини вважається одним з основних фак-

торів виникнення проблем адаптації у постнатальному періоді, що супроводжується різними за важкістю формами перинатальної патології.

Ускладнення у випадках передчасних пологів при народженні дітей у важкому стані були представлені: вірогідно більшою кількістю випадків дистресу плоду – відповідно 21 (25,61 %) та 28 (41,79 %), $p < 0,05$; аномальними передлежаннями – 10 (12,20 %) та 19 (28,36 %) випадків, $p < 0,05$ та передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти – відповідно 8 (9,76 %) та 10 (14,93 %) випадків, що значно відрізнялося від показників контрольної групи – відповідно 2 (6,45 %), 1 (3,22 %) та 1 (3,22 %); у поодиноких випадках передчасних пологів була також маткова кровотеча – відповідно 11 (13,41 %) та 6 (9,00 %) випадків.

При важкому стані новонароджених дітей відмічена значно більша частота ургентного кесарева розтину – до 55,22 %. Згідно літературних даних, при кесаревому розтині у новонародженого зростає ризик дефіциту сурфактанту та відповідно розвиток респіраторного дистресу. За умов фізіології в останні тижні вагітності відмічаються зміни гормонального середовища плода і матері, що передують початку спонтанних пологів. При цьому плід готується до переходу від внутрішньоутробного до умов позаутробного існування. [14, 15]

Вищий ризик гіпоксичного ураження організму ПНД, що супроводжується недостатністю систем регуляції та пошкодженням життєво важливих систем органів після народження, зокрема травматизацією в пологах, має дитина, яка внутрішньоутробно розвивалася в умовах плацентарної недостатності. Саме у таких новонароджених значно частіше виникають порушення процесів ранньої неонатальної адаптації. Зокрема, на становлення функції ШКТ несприятливий вплив має внутрішньоутробна та постнатальна гіпоксія. [16, 17]

У патогенезі гіпоксичного ураження, згідно літературних даних, провідну роль відіграє механізм пошкодження стінки спіралеподібних судин, що знижує білковосинтезуючу та гормональну функції плаценти, підвищує функціональну активність тромбоцитів, внаслідок чого виникає гіперкоагуляція в плазмовому ланцюгу гемостазу та порушення у мікроциркуляторному руслі, із розвитком плацентарної недостатності й хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, у найбільш важких випадках спричиняючи його загибель [18, 19, 20, 21]

Узагальнюючи вище зазначене, слід зауважити, що прогнозування порушень адаптації у ПНД з розвитком клінічних форм перинатальної патології потребує своєчасного аналізу стану соматичного здоров'я матері, акушерсько-гінекологічного анамнезу з визначенням комплексу несприятливих антенатальних чинників ризику, при яких зростає ймовірність передчасних пологів. Поєднана дія негативних факторів під час вагітності у матері спричиняє розвиток патологічних змін у плаценті та порушень функцій фетоплацентарного комплексу. Це сприяє розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода, провокує чисельні ускладнення під час пологів. [22] Організм дитини за умов передчасного народження має високий ризик зриву компенсаторних механізмів, що обумовлено морфо-функціональною

незрілістю організму, а також розвитку суттєвих порушень клініко-метаболічної адаптації. Відповідно, своєчасна корекція ускладнень гестаційного періоду та пологів у матері відіграє провідну роль як для попередження передчасних пологів, так і для профілактики розвитку важких форм перинатальної патології у недоношених дітей.

Для узагальнення основних підходів до клінічної діагностики порушень функціонального стану травної системи було проведено порівняльний аналіз основних синдромів та захворювань у дітей в ранньому неонатальному періоді. Антропометричні показники при народженні у дітей з урахуванням створених груп порівняння представлені в табл. 1

Таблиця 1

Антропометричні показники у новонароджених груп спостереження

Показник	Основна група		Контрольна група (n=50)
	підгрупа А (n=67)	підгрупа Б (n=82)	
Маса тіла (г)	1548,82±141,47 [#]	1850,16±289,59 [*]	2364,00±113,67
Довжина тіла (см)	36,84± 1,23 [#]	43,15± 1,63 [*]	45,21± 0,75
Обвід голови(см)	30,42± 1,91 [*]	30,32± 1,07 [*]	31,59± 0,71
Обвід грудної клітки (см)	27,91 ±2,06 [*]	28,79 ±1,23 [*]	30,51 ±1,46

Примітка: * – вірогідна відмінність показників порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

– вірогідна відмінність показників між підгрупами А і Б, $p < 0,05$

Характеристика дітей за статевими ознаками відповідно до створених підгруп з урахуванням важкості стану представлена таким чином: підгрупа А: 50 (74,63 %) хлопчиків та 17 (25,37 %) дівчат; підгрупа Б: 42 (51,22 %) хлопчиків та 40 (48,78 %) дівчат; контрольна група: 23 (46,0 %) хлопчиків та 27 (54,0 %) дівчат.

Слід відмітити, що у новонароджених контрольної групи відмічався задовільний перебіг ранньої неонатальної адаптації. Діти перебували спільно з матерями та отримували виключно грудне вигодовування. Відповідно ПНД, які мали прояви порушень адаптації або клінічні ознаки перинатальної патології, знаходи-

лися під цілодобовим спостереженням у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) пологового будинку.

Особливості перинатальної патології у ПНД з урахуванням основного та супутніх діагнозів показав переважання в клінічній картині дихальних розладів різного ступеню тяжкості, що обумовлено гіпоксичним ураженням організму на тлі морфо-функціональної незрілості, а також, у деяких випадках, вродженою патологією легенів. Узагальнена клінічна характеристика хворих з урахуванням створених груп спостереження, представлена в табл. 2.

Таблиця 2

Клінічна характеристика ПНД підгруп порівняння з урахуванням основного та супутніх діагнозів, n (%)

Показник	Основна група	
	підгрупа А (n=67)	підгрупа Б (n=82)
Асфіксія важка	13 (19,40)	-
Асфіксія помірною	23 (34,33) [*]	14 (17,07)
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	67 (100)	82(100)
Респіраторний дистрес-синдром:		
важкого ступеня	29 (43,28)	-
помірного ступеня	27 (40,30) [*]	11 (13,41)
легкого ступеня	11 (16,42) [*]	47 (57,31)
Первинні ателектази легень	23 (34,38)	-
Вроджена пневмонія	7 (10,45)	-
Хвороба гіалінових мембран	24 (35,82)	-
Морфо-функціональна незрілість	11 (16,42)	-
Мала вага до гестаційного віку	13 (19,40)	-
СПОН з ураженням:		
центральної нервової системи	9 (28,12)	-
серцево-судинної системи	3 (9,37)	-
дихальної системи	9 (28,12)	-
Геморагічний синдром	1 (3,12)	-
Анемічний синдром	1 (3,12)	-
ДВЗ-синдром	4 (12,48)	-
Антенатальне ураження плоду		

Примітка: * – вірогідна відмінність показників порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

– вірогідна відмінність показників між підгрупами А і Б, $p < 0,05$

Результати спостереження показали, що майже половина дітей мали клінічні ознаки поліорганного пошкодження, що потребувало комплексних заходів терапевтичного втручання в умовах ВІТН при збереженні основних положень лікувально-охоронного режиму. Метою невідкладної терапії є підтримка основних функцій життєзабезпечення організму, зокрема, адекватного газообміну, нормалізація гемодинаміки та об'єму циркулюючої крові, стабілізація та підтримка артеріального тиску, інфузійна терапія для покриття патологічних втрат рідини та фізіологічних потреб; проведення часткового або повного парентерального харчування, антибактеріальна терапія тощо.

Вельми важливим є повноцінне забезпечення організму новонародженого основними харчовими інгредієнтами, що є досить проблематичним за наявності порушень харчової толерантності. [17, 23] Прояви харчової інтолерантності є типовими в комплексі ознак клінічної дизадаптації у ПНД за умов перинатальної патології. Їх вираженість та тривалість залежить від важкості гіпоксичного запалення та ступеня морфо-функціональної

незрілості організму при народженні. Значну роль при цьому відіграє також реалізація постнатальних факторів ризику, несприятлива дія яких не виключена під час неонатального періоду. Певну роль відіграє також використання медикаментозних засобів, зокрема антибактеріальної терапії, що має негативний вплив на формування фізіологічної мікрофлори та резистентності організму.

Порушення функціонального стану травної системи у ПНД пояснюються, з одного боку, незрілістю організму, з іншого боку, можуть бути ознаками перинатального ураження центральної нервової системи. [24, 25] Клінічні прояви перинатальної патології, яка розвивається внаслідок гіпоксичного ураження організму, як правило супроводжуються синдромом вегето-вісцеральної дисфункції, одним з ознак якого є порушення харчової толерантності або повна інтолерантність до ентерального харчування. Перелік клінічні прояви, які підтверджують наявність дисфункції системи травлення у новонароджених створених груп спостереження, з урахуванням важкості стану, представлений на рис. 1.

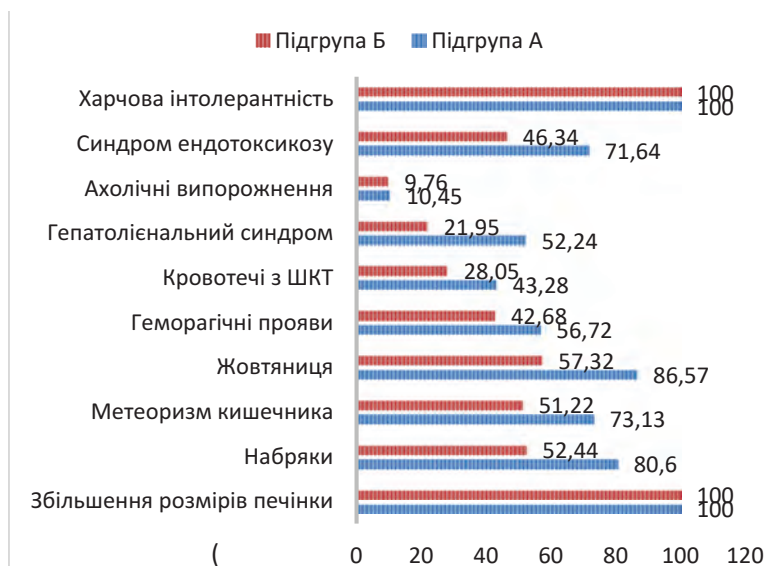


Рис. 1. Клінічні прояви порушень функціонального стану травної системи у ПНД при перинатальній патології.

Результати спостереження новонароджених показали, що основними клінічними симптомами, які найчастіше зустрічаються в клінічній картині важкої перинатальної патології і супроводжуються харчовою інтолерантністю, є: збільшення розмірів печінки більше фізіологічної норми (100,0 %) та гепатолієнальний синдром (52,24 %), жовтяниця (86,57 %), набряки (80,6 %), синдром ендотоксикозу (71,64 %), метеоризм кишечника (73,13 %) та геморагічні прояви (56,27 %), зокрема кровотечі з ШКТ (43,68 %).

Аналіз результатів дослідження копрофільтрату у ПНД, які мали клінічні ознаки порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи, показав певні відмінності значень порівняно з показниками контрольної групи. Було відзначено вірогідне підвищення фекального кальпротектину – відповідно $409,46 \pm 19,31$ та $217,24 \pm 10,86$ $\mu\text{g/g}$ при нормі в контролі $64,74 \pm 3,11$ $\mu\text{g/g}$, $p < 0,0001$; альбуміну – відпо-

відно $40,26 \pm 3,01$ та $25,13 \pm 1,26$ $\mu\text{g/g}$ при нормі в контролі $11,28 \pm 0,90$ $\mu\text{g/g}$, $p < 0,0001$; α -1-антитрипсину – $478,44 \pm 25,77$ та $384,27 \pm 19,21$ $\mu\text{g/g}$ при нормі в контролі $241,15 \pm 18,90$ $\mu\text{g/g}$, $p < 0,0001$; а також фекальної еластази 1 – відповідно $270,68 \pm 18,04$ та $256,27 \pm 12,72$ $\mu\text{g/g}$ при контрольному показнику $246,98 \pm 16,79$ $\mu\text{g/g}$, $p < 0,0001$; при зменшенні рівня PMN еластази – відповідно $90,45 \pm 5,04$ та $128,43 \pm 6,45$ ng/g при показнику контрольної групи $257,53 \pm 17,30$ ng/g , $p < 0,0001$.

Враховуючи суттєві відхилення використаних показників від контрольних, а також їх значущість з огляду патофізіологічних механізмів ентеральної дисфункції, було проведено ROC-аналіз для визначення їх чутливості та специфічності. Узагальнюючи результати панелі біомаркерів гастроінтестинальної дисфункції, а також, аналізу ROC-кривих та їх операційних характеристик у ПНД з важкими формами перинатальної патології, окрім вище зазначених клінічних ознак па-

тології, рекомендовано використання у якості додаткових лабораторних критеріїв харчової інтолерантності наступних лабораторних показників копрофільтрату:

- збільшення рівня кальпротектину при пороговому значенні $> 390,15 \mu\text{g/g}$ (AUC 0,977; 95 % ДІ 0,930-0,996; $p < 0,0001$; ЧТ 98,55 %, 95 % ДІ 92,2-100,0; СП 97,83 %, 95 % ДІ 88,5-99,9);

- зростання рівня альбуміну при пороговому значенні $> 37,25 \mu\text{g/g}$ (AUC 0,859; 95 % ДІ 0,781-0,917; $p < 0,0001$; ЧТ 80,60 %, 95 % ДІ 69,1-89,2; СП 97,83 %, 95 % ДІ 88,5-99,9);

- підвищення рівня α -1-антитрипсину при пороговому значенні $> 452,67 \mu\text{g/g}$ (AUC 0,841; 95 % ДІ 0,761-0,903; $p < 0,0001$; ЧТ 71,64 %, 95 % ДІ 59,3-82,0; СП 84,78 %, 71,1-93,7);

- зниження рівня PMN еластази при пороговому значенні $< 95,49 \text{ ng/g}$ (AUC 0,805; 95 % ДІ 0,720-0,874, $p < 0,0001$; SN 83,58 %, 95 % ДІ 72,5-91,5; SP 89,13 % 95 % ДІ 76,4-96,4).

Таким чином, для своєчасного прогнозування розвитку порушень функціонального стану травної системи при перинатальній патології у ПНД доцільно проводити ретельний аналіз спектру соматичної патології у матері, у тому числі, гінекологічних захворювань, особливостей перебігу гестаційного періоду з визначенням факторів ризику, а також, при огляді новонародженого звертати увагу на характерний перелік клініко-лабораторних симптомів, патогенез яких за умов гіпоксичного ураження на тлі морфо-функціональної незрілості організму може спричиняти формування харчової інтолерантності в ранньому неонатальному

періоді та бути предиктором розвитку віддалених наслідків дисфункції гастроінтестинальної системи.

Висновки

1. Ризик розвитку порушень харчової толерантності у ПНД залежить від комплексу факторів, а саме, обтяженого анамнезу матері щодо наявності гастроентерологічних захворювань, реалізації несприятливих факторів під час вагітності та пологів.

2. Оцінка соматичного статусу новонародженого за наявності перинатальної патології повинна проводитися з урахуванням критеріїв порушень функціонального стану окремих систем органів, зокрема системи травлення.

3. Клінічними ознаками поєднаних гастроінтестинальних порушень є: збільшення розмірів печінки більше фізіологічної норми (100,0 %) або гепатолієальний синдром (52,24 %), жовтяниця (86,57 %), набряки (80,6 %), синдром ендотоксикозу (71,64 %), метеоризм кишечника (73,13 %) та геморагічні прояви (56,27 %), зокрема кровотечі з ШКТ (43,68 %).

4. Лабораторними критеріями, які підтверджують наявність важких форм порушень харчової толерантності, за результатами досліджень копрофільтрату є: підвищення рівня кальпротектину $> 390,15 \mu\text{g/g}$, альбуміну $> 37,25 \mu\text{g/g}$, α -1-антитрипсину $> 452,67 \mu\text{g/g}$ при зниженні рівня PMN еластази $< 95,49 \text{ ng/g}$.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення основних патофізіологічних механізмів дисфункції гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей при перинатальній патології.

Література:

1. Міністерство економіки розвитку і торгівлі України. Цілі сталого розвитку: Україна Національна доповідь 2017 [Інтернет]. 2017 [цитовано 2024 Тра 3]. 176 с. Доступно: https://ukraine.un.org/sites/default/files/2020-06/SDGs_NationalReportUA_Web_1.pdf
2. Evidence-Based Medicine Group, Neonatologist Society, Chinese Medical Doctor Association. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of feeding intolerance in preterm infants (2020). Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2020;22(10):1047-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2008132>
3. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. Nutrients. 2015;7(1):423-42. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7010423>
4. Huang X, Chen Q, Peng W. Clinical characteristics and risk factors for feeding intolerance in preterm infants. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018;43(7):797-804. DOI: <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.016>
5. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76(2):248-68. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642>
6. Muktan D, Singh RR, Bhatta NK, Shah D. Neonatal mortality risk assessment using SNAPPE- II score in a neonatal intensive care unit. BMC Pediatr. 2019;19(1):279. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1660-y>
7. Cetinkaya M, Koksall N, Ozkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. Am J Crit Care. 2012;21(5):328-37. DOI: <https://doi.org/10.4037/ajcc2012312>
8. Fontenele M, Silva CF, Leite A, Castro E, Carvalho F, Silva A. Snappe II: analysis of accuracy and determination of the cutoff point as a death predictor in a Brazilian neonatal intensive care unit. Rev Paul Pediatr. 2020;38: e2019029. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2019029>
9. Arevalo Sureda E, Pierzynowska K, Westrom B, Sangild PT, Thymann T. Exocrine Pancreatic Maturation in Pre-term and Term Piglets Supplemented With Bovine Colostrum. Front Nutr. 2021;8:687056. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.687056>
10. Sokou R, Tritzali M, Piovani D, Konstantinidi A, Tsantes AG, Ioakeimidis G, et al. Comparative Performance of Four Established Neonatal Disease Scoring Systems in Predicting In-Hospital Mortality and the Potential Role of Thromboelastometry. Diagnostics (Basel). 2021;11(11):1955. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111955>
11. Волошин КВ, Ковалівська СО, Крутенко НВ, Цюра ОМ, Шлеєнкова ГО. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:22-31. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-02>
12. 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: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0549>
13. Ozcan B, Kavurt AS, Aydemir O, Gencturk Z, Bas AY, Demirel N. SNAPPE-II and risk of neonatal morbidities in very low birth weight preterm infants. Turk J Pediatr. 2017;59(2):105-12. DOI: <https://doi.org/10.24953/turkjp.2017.02.001>

14. Demirel N, Unal S, Durukan M, Celik İH, Bas AY. Multi-organ dysfunction in infants with acidosis at birth in the absence of moderate to severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2023;181:105775. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2023.105775>
15. Плеханова ТМ, Степаненко ТІ. Соматичні дисфункції у новонароджених дітей з асфіксією після системної лікувальної гіпотермії. *Перинатологія та педіатрія.* 2019;1(77):63-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.15574/PP.2019.77.63>
16. O'Dea M, Sweetman D, Bonifacio SL, El-Dib M, Austin T, Molloy EJ. Management of Multi Organ Dysfunction in Neonatal Encephalopathy. *Front Pediatr.* 2020;8:239. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00239>
17. Артёмова НС, Коробка ОВ, Похилько ВІ, Цвіренко СМ, Ковальова ОМ. Інтегрована модель предикції розвитку органних дисфункцій у новонароджених з асфіксією та прикладні точки її застосування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2017;7(4):24-30. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.4>
18. Лісова КМ, Каліновська ІВ, Токар ПЮ. Етіопатогенетичні аспекти розвитку плацентарної дисфункції у жінок з невиношуванням вагітності (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник.* 2020;24(4):150-5. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.118>
19. Франчук УЯ, Хміль СВ, Орел ЮМ. Гістологічні аспекти ремоделювання плацентарного комплексу умовах вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2021;25(3):394-7. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-07](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-07)
20. Ulubasoglu H, Findik RB, Uzunlar O, Canpolat FE, Aydogdu FE, Moraloglu Tekin O. Effect of delivery mode on admission to neonatal intensive care unit in healthy singleton pregnancies. *Turk J Obstet Gynecol.* 2023;20(2):131-6. DOI: [10.4274/tjod.galenos.2023.94831](https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2023.94831)
21. Рожковська НМ, Надворна ОМ, Железов ДМ. Дисфункція плаценти у вагітних із посттравматичним стресовим розладом. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2023;1:44-7. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.1.13939>
22. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Heidarzadeh M, Avan A, Ghayour Mobarhan M, Ferns GA. The value of serum prooxidant/antioxidant balance in the assessment of asphyxia in term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(13):1556-61. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1209655>
23. Белоусова ОЮ, Казарян ЛВ. Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей раннього віку: лікувати, спостерігати чи корегувати? *Здоров'я дитини.* 2020;15(1):24-9. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.1.2020.196754>
24. Mehta V, Hopson PE, Smadi Y, Patel SB, Horvath K, Mehta DI. Development of the human pancreas and its exocrine function. *Front Pediatr.* 2022;10:909648. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.909648>
25. Assad M, Jerome M, Olyaei A, Nizich S, Hedges M, Gosselin K, et al. Dilemmas in establishing preterm enteral feeding: where do we start and how fast do we go? *J Perinatol.* 2023;43(9):1194-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-023-01665-w>

ANALYSIS OF ANAMNESTIC DATA AND CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA FOR FOOD INTOLERANCE IN PRETERM INFANTS TAKING INTO ACCOUNT THE SEVERITY OF PERINATAL PATHOLOGY

Ol. Godovanets

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

Summary.

Every year, up to 10 % of the total number of children in the world are born before term. Preterm birth is considered to be one of the main factors in the increase of neonatal morbidity and mortality. The morphological and functional immaturity of the body at premature birth is one of the factors in the development of severe metabolic disorders. The negative effect of intrauterine hypoxia causes a violation of the functional state of organ systems, causes the development of multiple organ failure after birth. For the timely detection of these disorders, justification of the necessary preventive and therapeutic measures, the issues of improving diagnostic measures in children in the neonatal period, in order to prevent the development of gastrointestinal pathology in the future are discussed.

The aim of the study. To analyze the anamnestic data and clinical and laboratory criteria for disorders of the functional state of the gastrointestinal system in premature infants, considering the severity of the course of perinatal pathology.

Materials and methods of the study. The main group of the study consisted of 149 premature infants of gestational age 32-33/6 weeks: subgroup A – newborns with severe forms of perinatal pathology (67 children), subgroup B – children with clinical signs of moderate perinatal pathology (82 children). The comparison group consisted of 50 conditionally healthy children with gestational age of 34-36/6 weeks. Inclusion criteria: gestational age at birth 32-33/6 weeks, manifestations of digestive system dysfunction with the consent of the child's parents. The complex of laboratory methods included the study of the level of albumin, α -1-antitrypsin, fecal elastase-1, PMN-elastase and calprotectin in coprofiltrate. The studies were conducted in accordance with the provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for the Ethical Principles of Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), the Order of the Ministry of Health of Ukraine No.690 dated 23.09.2009 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No.523 dated 12.07.2012). Approval of the Bioethics Committee of the Bukovinian State Medical University (Protocol No. 2 dated 9.02.2015). Statistical processing of the study results was performed using the software «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, version 10). Comparison of quantitative indicators with normal distribution was performed using Student's t-test ($p < 0.05$; $p < 0.001$). Qualitative differences between the comparison groups were evaluated using MedCalc software (Statistical Software Package for Biomedical Research, 2023, Version 16.1). The study was performed as part of the research work of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

Results of the study. The risk of developing food tolerance disorders in IPV depends on a complex of factors, namely, a burdened maternal history of gastroenterological diseases and the implementation of adverse factors during pregnancy and childbirth. Assessment of the newborn's somatic status should be comprehensive, with special attention to clinical and paraclinical criteria for gastrointestinal dysfunction. The clinical signs of combined gastrointestinal disorders are: increase in liver size beyond the physiological norm (100.0 %) or hepatolithiasis (52.24 %), jaundice (86.57 %), edema (80.6 %), endotoxemia syndrome (71.64 %), intestinal flatulence (73.13 %) and

hemorrhagic manifestations (56.27 %), including bleeding from the gastrointestinal tract (43.68 %). The laboratory criteria confirming the presence of severe forms of food intolerance are an increase in the level of calprotectin $> 390.15 \mu\text{g/g}$, albumin $> 37.25 \mu\text{g/g}$, α -1-antitrypsin $> 452.67 \mu\text{g/g}$ with a decrease in the level of PMN elastase $< 95.49 \text{ ng/g}$ in the newborn coprofiltrate.

Conclusions. The significant risk of disorders of the functional state of the digestive system in conditions of perinatal hypoxia in critical conditions of the newborn period in premature infants requires special attention of practitioners to clarify the characteristics of the somatic history, the course of pregnancy and childbirth of the mother, as well as the nature of postnatal adaptation of the newborn. Such an approach will allow to identify newborns with increased risk of developing gastrointestinal disorders in the acute period of neonatal diseases, as well as long-term consequences, with due regard to the peculiarities of the formation of long-term adaptation processes.

Key words: Newborn; Gastrointestinal System; Digestion; Food Intolerance; Clinical and Laboratory Diagnostics.

Контактна інформація:

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

ResearcherID: B-1224-2017

Contact Information:

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

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

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

ResearcherID: B-1224-2017



Надійшло до редакції 11.07.2024 р.

Підписано до друку 12.09.2024 р.

УДК 616.2-002.6-036.1-053.4:[575.113.2:577.112.8
5:577.151.4](043.3)
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.7

АЛЕЛЬНІ ВАРІАНТИ ГЕНІВ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ 1 І 3 ТИПІВ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

О. М. Волошин^{1,4}, Г. В. Макух^{2,3},
Ю. В. Марушко¹, І. І. Савченко⁴,
Л. М. Осичнюк⁴

Національний медичний університет імені
О. О. Богомольця¹ (м. Київ, Україна),
КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний
перинатальний центр»² (м. Львів, Україна),
Науковий медико-генетичний центр «ЛеоГен»³
(м. Львів, Україна),
Луганський державний медичний університет⁴
(м. Рівне, Україна)

Резюме

Матриксні металопротеїнази (ММП) мають вельми широкий спектр фізіологічних і патологічних ефектів. Зокрема, вони задіяні в деградації й ремоделюванні позаклітинного матриксу, диференціації й апоптозі клітин, реалізації імунних і запальних механізмів, ембріогенезі тощо.

Мета дослідження. Визначити стан взаємозалежності між алейними варіантами генів ММП-1-1607 (1G/2G) і ММП-3-1171 (5A/6A), з одного боку, та різною частотою гострих респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку, з іншого.

Матеріали і методи. Обстежено 33 неспоріднені дитини (15 хлопчиків і 18 дівчаток) віком 1-6 років які перебували на госпітальному лікуванні з приводу гострих респіраторних інфекцій. У них враховано кількість епізодів гострої респіраторної інфекції за попередній рік їхнього життя та вивчено розподілення алейних варіантів, а саме: 1) 1G/2G гена ММП-1 в позиції 1607 (rs 1799750) і 2) 5A/6A гена ММП-3 в позиції 1171 (rs 35068180). Статистичний аналіз отриманих цифрових даних здійснено з використанням ліцензованої програми «IBM SPSS Statistics 28» (№ 3922/01/2021). Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальними етичними комітетами Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та Луганського державного медичного університету. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей. Дослідження проводилося в межах виконання ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне, Україна) – «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1-14 років» (2017-2021, № державної реєстрації 0117U003041).

Результати. Продемонстровано залежність між приналежністю дітей дошкільного віку до підгрупи з частішими епізодами гострих респіраторних інфекцій від 2G/2G генотипу за локусом поліморфізму rs 1799750 гена ММП-1-1607 (ВШ=7,778; $p_1=0,008$; $p_2=0,025$; ДІ: 1,561-38,756). На противагу тому, 1G/2G генотип вірогідно частіше визначався в пацієнтів, які склали підгрупу з меншою кількістю епізодів ГРІ (ВШ=0,127; $p_1=0,014$; $p_2=0,039$; ДІ: 0,022-0,739). До того ж алей 1G переважав серед дітей з меншою кількістю епізодів ГРІ, а алей 2G частіше був присутнім серед тих, хто мав більшу кількість таких епізодів в анамнезі (ВШ=2,778; $p_1=0,044$; $p_2=0,080$; ДІ: 1,016-7,639). Водночас не встановлено жодного поєднання між алейми 5A і 6A, а також відповідними їм генотипами, що визначені для локусу поліморфізму rs 35068180 гена ММП-3 в позиції 1171, та підгрупами дітей із рідшими й частішими епізодами ГРІ.

Висновки. Отримані результати свідчать про значущу залежність частоти епізодів гострих респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку від досліджених генотипів (2G/2G і 1G/2G) гену ММП-1 (rs 1799750). Вони мають бути враховані при прогнозуванні приналежності таких дітей до групи ризику щодо рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій.

Ключові слова: діти дошкільного віку; рекурентні респіраторні інфекції; матриксні металопротеїнази 1 і 3 типів; генетичні варіанти.

Вступ

Матриксні металопротеїнази (ММП) – це група цинквмісних і кальційзалежних ендопептидаз, що мають вельми широкий спектр фізіологічних і патологічних впливів [1-3]. Вони продукуються в більшості клітин сполучної тканини, лейкоцитах, макрофагах, ендотелії судин, а також у нейронах, гліальних і пухлинних клітинах. Подібно іншим протеолітичним ферментам, ММП виробляються й секретуються у вигляді неактивних проензимів, а їх активація відбувається в позаклітинному просторі [4].

На теперішній час сімейство ММП нараховує 28 членів і щонайменше 23 з них виявляють експресію в тканинах людини. Враховуючи особливості структурних доменів і субстратів, ці 23 ендопептидази класифіковані на 6 груп: 1) колагенази (ММП-1, ММП-8 і ММП-13); 2) желатинази (ММП-2 і ММП-9); 3) стромелізини (ММП-3, ММП-10 і ММП-11); 4) матрилізини (ММП-7 і ММП-26); 5) ММП мембранного типу (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24 і ММП-25); 6) інші ММП (ММП-12, ММП-19, ММП-20, ММП-21, ММП-23, ММП-27, ММП-28) [5].

Доведено, що ММП беруть участь у деградації й ремодельованні позаклітинного матриксу, диференціації й апоптозі клітин, реалізації імунних і запальних механізмів, ангиогенезі, ембріогенезі, загоєнні ран, формуванні кісткової тканини, проліферації та інвазії пухлинних клітин тощо [1, 6-9]. Окремі ММП розглядаються як достатньо інформативні біомаркери багатьох захворювань, насамперед серцево-судинних, онкологічних, неврологічних, ревматологічних, а також різноманітних запальних процесів [5, 10-13]. Вони регулюють біологічну активність нематриксних субстратів, до яких належать фактори росту, молекули адгезії та інші протеїнази [14]. Виявляючи достатньо добре досліджені позаклітинні ефекти, ММП також впливають на інтрацелюлярні функції або шляхом ко-регування дії хемокінів і цитокінів, або безпосереднім впливом на рецептори клітинної поверхні, активуючи клітинну сигналізацію [13]. До того ж відомо, що деякі ММП перебувають усередині клітини, зокрема в таких специфічних субклітинних компартментах, як цитозоль, саркомер, ендоплазматичний ретикулум, ядро й мітохондрії [8].

На сьогодні з'ясовано, що в патофізіології людини найважливішу роль відіграють желатинази – ММП-2 і ММП-9 – та їх тканинні інгібітори, насамперед 1 й 2 типу. Ціла низка інших ММП задіяна в активації желатиназ і регулюванні їхніх біологічних ефектів. Основним субстратом желатиназ є колаген IV типу, що є важливим компонентом базальної мембрани судинного ендотелію [4].

ММП є значущими патогенетичними факторами і при захворюваннях респіраторної системи. Наприклад, в одному з досліджень продемонстровано, що мультисистемний запальний синдром у дітей, який ускладнює перебіг інфекції COVID-19, супроводжується підвищеними рівнями ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-12 і ММП-13 у плазмі крові. Водночас зафіксовано високу плазмову концентрацію ММП-3, ММП-7 і ММП-9 під час одужання від інфекції COVID-19 [15].

Заслугове на увагу також наявність асоціації між окремими представниками сімейства ММП і деякими вітамінами, наприклад, вітаміном D. Добре відомо, що останній є вкрай важливим регулятором кальцієвого гомеостазу, впливає на імунні механізми, антивірусну відповідь, проліферацію й диференціацію клітин, вироблення прозапальних цитокінів тощо. До того ж підтверджено його участь у прямій і непрямій регуляції активності окремих ММП, зокрема ММП-2 і ММП-9 [11]. В іншому експериментальному дослідженні зафіксовано гіперекспресію ММП-3 в умовах кальцифікації артерій, індукованої цим вітаміном [16].

Зважаючи на мультифункціональність ММП, що підтверджено численними результатами клінічних й експериментальних досліджень, достатньо обґрунтованим є вивчення взаємозалежності між цими ендопептидазами та рекурентними респіраторними інфекціями (PPI). На теперішній час PPI вважаються однією з найактуальніших проблем повсякденної педіатричної практики. Найчастіше вони реєструються серед дітей

дошкільного віку з досить широким діапазоном варіювання їх частоти – від 6 % до 30 % – за даними різних авторів [17-19]. Останніми роками багато досліджень присвячено виявленню найбільш значущих факторів, що обумовлюють підвищену ймовірність виникнення повторних епізодів гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) [18, 20, 21].

Мета дослідження. Визначити стан взаємозалежності між алельними варіантами генів ММП-1-1607 (1G/2G) і ММП-3-1171 (5A/6A), з одного боку, та різною частотою ГРІ в дітей дошкільного віку, з іншого.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснене в дитячому соматичному відділенні багатопрофільної міської лікарні м. Северодонецьк Луганської області (Україна) у 2021 році. У його межах проведено обстеження 33 неспоріднених дітей – 15 (45,5 %) хлопчиків і 18 (54,5 %) дівчаток – віком 1-6 років, госпіталізованих з приводу ГРІ. За даними анамнезу в пацієнтів зареєстровано від 1 до 9 епізодів ГРІ протягом попереднього року, включно з поточним захворюванням. Розподіл клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявився наступним: 1) ринофарингіт – 3 (9,1 %); 2) ларинготрахеїт – 2 (6,1 %); 3) бронхіт – 17 (51,5 %); 4) обструктивний бронхіт – 3 (9,1 %); 5) позалікарняна пневмонія – 8 (24,2 %).

Були використані такі критерії залучення дітей до групи спостереження: 1) вік – від 1 року, що виповнився, до 6 років 11 місяців 29 днів; 2) стать – хлопчик і дівчатка; 3) діагностований епізод ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення наукових досліджень у дитини, а також щодо збору й обробки персональних відомостей пацієнта. Водночас, у разі виникнення будь-яких ускладнень під час проведення терапевтичних заходів або самовільного припинення батьками лікування дитини до закінчення запланованого обстеження, цю дитину вилучали з групи спостереження. Слід зауважити, що дизайном дослідження не було передбачено формування групи контролю, оскільки діти в групі спостереження суттєвим чином відрізнялися за частотою епізодів ГРІ.

У кожної дитини розраховано два інтегральні клінічні показники, а саме: 1) модифікований інфекційний індекс (ІнІ) у вигляді співвідношення кількості епізодів ГРІ за попередній рік до віку дитини в місяцях; 2) індекс резистентності (ІнР), що відображає середню кількість епізодів ГРІ за 1 місяць протягом попереднього року життя дитини. Враховано також значення максимальної температури тіла (t_{max}) під час поточного захворювання.

Генетичні дослідження проведено у науковому медико-генетичному центрі «ЛеоГен» (м. Львів, Україна) у 2021 році. Вони полягали у вивченні алельних варіантів, а саме: 1) 1G/2G в позиції 1607 гена ММП-1 (rs 1799750); 2) 5A/6A в позиції 1171 гена ММП-3 (rs 35068180). В обстежених дітей матеріалом для ана-

лізу була венозна кров, забір якої в кількості 2-3 мл здійснено вранці натщесерце у вакутайнер з етилендіамінтетраоцтовою кислотою. Подальше виділення й очищення ДНК з лейкоцитів попередньо замороженої цільної крові виконане методом висолювання [22]. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проведено з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції, що здійснено в автоматичному режимі на термоциклері T100 («BioRad», США). При цьому були використані наступні олігонуклеотидні праймери: 1) для фрагменту гена ММП-1 – прямий 5'-GAC TTT TAA AAC ATA GTC TAT GTT CA-3' і зворотний 5'-CTT GGA TTG ATT TGA GAT AAG TCA TAG C-3'; 2) для фрагменту гена ММП-3 – прямий 5'-GGT TCT CCA TTC CTT TGA TGG GGG GAA AGA-3' і зворотний 5'-CTT CCT GGA ATT CAC ATC ACT GCC ACC ACT-3' («Metabion», Німеччина).

Генотипування поліморфних локусів застосовано за методом рестрикційного аналізу продуктів полімеразної ланцюгової реакції [23]. Використано термостабільну Taq-полімеразу й ендонуклеази рестрикції – Tth1111 (PsyI), Alu I («Thermo Fisher Scientific», США) та агарозу («Amresco», США). Продукти після рестрикції аналізували шляхом проведення електрофорузу в 2,5 % агарозному гелі з додаванням бромистого етидію й сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі, використовуючи систему гель-документування («BioRad», США).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 рік) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця й Луганського державного медичного університету.

Статистичний аналіз отриманих цифрових даних здійснено з використанням ліцензованої програми «IBM SPSS Statistics 28» (№ 3922/01/2021) на платформі «PS IMAGO PRO 8.0» (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілу значень усіх врахованих інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом проведення тесту Шапіро-Віллка. Оскільки розподіл цих показників у більшості випадків виявився відмінним від нормального, для опису варіаційних рядів використано такі непараметричні характеристики, як медіана (Me) або Q_2 (50 %) кuartиль, Q_1 (25 %) і Q_3 (75 %) кuartиль, відносний показник кuartильної варіації (V_q), мінімальне (X_{\min}) та максимальне (X_{\max}) значення показника.

Стан парної взаємозалежності між двома інтервальними показниками або одним інтервальними і одним дихотомічним показником визначено шляхом розрахунку стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ) з розрахунком для нього 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Якісну оцінку сили кореляції здійснено за шкалою Чеддока. Дослідження кореляційних зв'язків між показниками з порядковою, номінальною або дихотомічною шкалою розподілу виконано в таблицях спряженості з розрахунком коефіцієнтів χ^2 -Пірсона

й ϕ_c -Крамера. При цьому для ідентифікації ознак, за якими відрізняється розподіл у підгрупах спостереження, використано z-критерій для порівняння пропорцій і коригування р-значень за методом Бонферроні. Визначення розміру ефекту незалежного фактора на залежну змінну в разі його вірогідності здійснено з урахуванням коефіцієнту ϕ_c -Крамера, ступенів свободи при розрахунку коефіцієнта χ^2 -Пірсона й відповідної стандартної таблиці для інтерпретації даних.

Розрахунок відношення шансів (ВШ) щодо можливості впливу досліджених генетичних варіантів ММП-1-1607 і ММП-3-1171 на частоту епізодів ГРІ в пацієнтів із групи спостереження проведено за допомогою кростабуляції. Вірогідність ВШ перевірялась як за його асимптотичною значущістю, що визначалась двома способами – за Кокреном (p_1) і за Хантелем-Менцелем (p_2), так і шляхом врахування меж його 95 % ДІ.

Під час вивчення кореляційних зв'язків також було задіяно модуль бутстрепінгу використаної статистичної програми. Бутстрепінг проведено насамперед для перевірки вірогідності отриманих результатів, враховуючи обмежену кількість обстежених дітей [24]. При цьому застосовано простий метод вибірки з однаковою кількістю ресемплінг-вбірок (1000). Для визначення 95 % ДІ в межах здійснення бутстрепінгу обране зміщене корегування з підсиленням – bias-correlated and accelerated.

Усі отримані результати прийнято як статистично вірогідні за їхньої асимптотичної значущості, що виявилася меншою за 0,05 ($p < 0,05$).

Дослідження проводилося в межах виконання ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне, Україна) – «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1-14 років» (2017-2021, № державної реєстрації 0117U003041).

Результати та їх обговорення.

Відомості щодо розподілу обстежених дітей за врахованими клінічними й генетичними ознаками представлені в табл. 1.

Як видно з представлених у таблиці даних, у групі спостереження кількість дітей із нижчою (1-6) й вищою (7 і більше) частотою епізодів ГРІ за попередній рік виявилася майже однаковою, складаючи відповідно 17 (51,5 %) і 16 (48,5 %) випадків. Серед пацієнтів найбільше було тих, у кого t_{\max} під час захворювання перебувала в межах 38-38,9 °C – 15 (45,5 %). Встановлено, що за поліморфним локусом rs 1799750 гена ММП-1-1607 деяку перевагу мав 2G/2G генотип – 13 (39,4 %). При цьому алель 2G зареєстровано дещо частіше (56,1 %), аніж алель 1G (43,9 %). Щодо поліморфного локусу rs 1799750 гена ММП-3-1171, то переважав 5A/6A генотип – 18 (54,5 %), а алель 6A (54,5 %) мала незначну домінацію над алелем 5A (45,5 %).

Головні параметри описових статистик щодо врахованих у дітей клініко-анамнестичних показників відображено в табл. 2.

Таблиця 1

Стратифікація обстежених дітей за врахованими ознаками

№ з/п	Ознака	Категорія	Кількість дітей	
			абсолютна (n)	відносна (%)
1	Кількість епізодів ГРІ за попередній рік, n	1-6	17	51,5
		7 і більше	16	48,5
		усього	33	100
2	t_{\max} під час захворювання, °C	37,0-37,9	12	36,3
		38,0-38,9	15	45,5
		39,0 і більше	6	18,2
		усього	33	100
3	Генотипи за поліморфним локусом rs 1799750 гена ММП-1-1607, n	2G/2G	13	39,4
		1G/2G	11	33,3
		1G/1G	9	27,3
		усього	33	100
4	Алелі за поліморфним локусом rs 1799750 гена ММП-1-1607, n	2G	37	56,1
		1G	29	43,9
		усього	66	100
5	Генотипи за поліморфним локусом rs 35068180 гена ММП-3-1171, n	6A/6A	9	27,3
		5A/6A	18	54,5
		5A/5A	6	18,2
		усього	33	100
6	Алелі за поліморфним локусом rs 35068180 гена ММП-3-1171, n	6A	36	54,5
		5A	30	45,5
		усього	66	100

Таблиця 2

Описові статистики окремих показників в обстежених дітей (n=33)

Показник	Me	$Q_1; Q_3$	$V_q, \%$	X_{\min}	X_{\max}
Вік, місяці	43,0	27,5; 54,0	30,81	16	81
InI, у.о.*	0,130	0,075; 0,195	46,15	0,016	0,421
InP, у.о.*	0,500	0,333; 0,625	29,20	0,083	0,750
$t_{\max}, ^\circ\text{C}$	38,0	37,8; 38,6	1,05	37,2	40,2

Примітка. * – умовна одиниця.

Продемонстровано, що найнижчу квартильну варіацію мала t_{\max} під час захворювання – 1,05 %. Для InI вона виявилася вищою (46,15 %) порівняно з InP (29,20 %), що опосередковано свідчить про відносно більш значущу диференціацію пацієнтів за віком, аніж за кількість епізодів ГРІ протягом попереднього року їхнього життя. Це також підтверджено досить високими значеннями V_q окремо для вікового показника – 30,81 %.

У табл. 3 наведено результати рангового кореляційного аналізу – класичного та із застосуванням бутстрепінгу – щодо врахованих у дітей клініко-анамнестичних показників. Класичний кореляційний аналіз продемонстрував помірну зворотну залежність між статтю обстеже-

них пацієнтів і їхнім InI ($\rho = -0,364$; $p = 0,037$; ДІ: $(-0,635) - (-0,014)$), згідно з якою значення цього інтегрального показника частоти епізодів ГРІ в хлопчиків виявилися дещо вищими, аніж у дівчаток. Водночас не зафіксовано взаємозв'язку між статтевою ознакою й In P. Значущий ступінь кореляції зафіксовано в парі InI*InP ($\rho = 0,698$; $p < 0,001$; ДІ: $0,459-0,843$), що є цілком логічним. Проте ця взаємозалежність не була високою, адже алгоритми розрахунку зазначених індексів мають певну принципову відмінність. Крім того, t_{\max} під час захворювання не корелювала з вивченими інтегральними індексами рекурентності ГРІ. Здійснений бутстрепінг підтвердив вірогідність усіх результатів класичного кореляційного аналізу.

Таблиця 3

Основні результати рангового кореляційного аналізу між дослідженими показниками в обстежених дітей (n=33)

Кореляційна пара	ρ -Спірмена	p (ρ)	Межа 95 % ДІ (ρ), класичний		Межа 95 % ДІ (ρ), бутстрепінг	
			верхня	нижня	верхня	нижня
Стать*InI	-0,364*	0,037	-0,635	-0,014	-0,627	-0,039
Стать*InP	-0,094	0,603	-0,432	0,268	-0,459	0,260
InI*InP	0,698*	<0,001	0,459	0,843	0,450	0,842
InI* t_{\max}	-0,045	0,804	-0,391	0,313	-0,386	0,330
InP* t_{\max}	-0,247	0,165	-0,552	0,115	-0,559	0,108

Шляхом розрахунку ВШ у дітей встановлено залежність частоти епізодів ГРІ від окремих генотипів поліморфного локусу rs 1799750 ММП-1-1607 (табл. 4). Зокрема, встановлено суттєво більшу кількість таких епізодів (у 7,78 рази) серед пацієнтів, які мали 2G/2G генотип, порівняно з тими, у кого виявлено 2 інші варіанти генотипу – 1G/2G і 1G/1G (ВШ=7,778; $p_1=0,008$; $p_2=0,025$; ДІ: 1,561-38,756). Вірогідну відмінність між 2 підгрупами дітей із різною частотою епізодів ГРІ в анамнезі зафіксовано як за 2G/2G генотипом, так і за (1G/2G+1G/1G) поєднанням генотипів. При цьому сила ефекту генотипу на кількість перенесених епізодів ГРІ виявилася середньою. Водночас, у разі присутності 1G/2G генотипу, пацієнти з групи спостереження на 87,3 % рідше

хворіли на ГРІ проти тих, які мали 2 інші варіанти генотипу – 1G/1G і 2G/2G (ВШ=0,127; $p_1=0,014$; $p_2=0,039$; ДІ: 0,022-0,739). Підгрупи дітей, які рідше й частіше хворіли на ГРІ, також відрізнялися за обома незалежними факторами – 1G/2G генотипом і (1G/1G+2G/2G) поєднанням генотипів. Продемонстровано, що сила впливу генотипу на залежний клінічний параметр знову перебувала в діапазоні середніх значень. Бутстреп-визначення ДІ в обох наведених вище випадках підтвердило вірогідність отриманих результатів. Щодо 1G/1G генотипу й усіх вивчених генотипів за поліморфним локусом rs 35068180 гена ММП-3-1171, а саме: 5A/5A, 5A/6A, 6A/6A, то не зареєстровано їх асоціації з обраною стратифікацією обстежених дітей за кількістю епізодів ГРІ в анамнезі.

Таблиця 4

ВШ приналежності обстежених дітей до підгрупи з частішими епізодами ГРІ щодо варіантів генотипів досліджених ММП

№ з/п	Фактор ризику	ВШ (95 % ДІ)	Асимптотична значущість		ВШ (95 % ДІ) бутстрепінг
			p_1	p_2	
1	ММП-1, 2G/2G / інші ¹	7,778 (1,561-38,756)	0,008	0,025	7,778 (1,792-51,197)
2	ММП-1, 1G/2G / інші ¹	0,127 (0,022-0,739)	0,014	0,039	0,127 (0,028-0,591)
3	ММП-1, 1G/1G / інші ¹	0,800 (0,172-3,728)	0,776	0,916	0,127 (0,105-5,200)
4	ММП-3, 6A/6A / інші ²	0,423 (0,085-2,099)	0,286	0,506	0,423 (0,077-2,000)
5	ММП-3, 5A/6A / інші ²	0,700 (0,177-2,771)	0,611	0,876	0,700 (0,140-2,980)
6	ММП-3, 5A/5A / інші ²	7,273 (0,744-71,114)	0,059	0,157	7,273 (0,929-20,884)

Примітки: 1 – інші 2 генотипи ММП-1-1607 (rs 1799750); 2 – інші 2 генотипи ММП-3-1171 (rs 35068180).

Відповідно до даних, відображених в табл. 5, також зафіксовано залежність частоти епізодів ГРІ від розподілу алелів 1G і 2G за поліморфним локусом rs 1799750 гена ММП-1-1607 (ВШ=2,778; $p_1=0,044$; $p_2=0,080$; ДІ: 1,016-7,639). Значущу відмінність між ГРІ-частотними підгрупами спостереження встановлено за обома за-

значеними алелями, а сила їх впливу на приналежність дітей до підгруп із більшою й меншою кількістю епізодів ГРІ виявилася слабкою. При цьому алель 1G мав перевагу в дітей із рідшими епізодами ГРІ, тоді як алель 2G частіше був присутнім, коли діти мали більше таких епізодів.

Таблиця 5

ВШ приналежності обстежених дітей до підгрупи з частішими епізодами ГРІ щодо варіантів алелів досліджених ММП

№ з/п	Фактор ризику	ВШ (95 % ДІ)	Асимптотична значущість		ВШ (95 % ДІ) бутстрепінг
			p_1	p_2	
1	ММП-1; 1G,2G	2,778 (1,016-7,639)	0,044	0,080	2,778 (0,992-8,616)
2	ММП-3; 5A,6A	0,424 (0,157-1,143)	0,087	0,147	0,424 (0,138-1,194)

Варто зауважити, що асимптотична значущість встановленого ВШ за Мантелем-Хенцелем ($p_2=0,080$) і нижня межа його ДІ (0,992), яку розраховано за допомогою бутстрепінгу, обумовлюють певну контраверсійність щодо вірогідності визначеної залежності. Водночас продемонстровано, що кількість епізодів ГРІ в обстежених дітей не залежала від співвідношення алелів 5A і 6A за поліморфним локусом rs 35068180 гена ММП-3-1171 (ВШ=0,424; $p_1=0,087$; $p_2=0,147$; ДІ: 0,157-1,143).

В опрацьованих джерелах літератури нами не знайдено інформації щодо вже опублікованих результатів досліджень про присутність або відсутність взаємозв'язку між варіантами генів ММП-1-1607 (1G/2G) і ММП-3-1171 (5A/6A), з одного боку, і схильністю дітей дошкільного віку до РРІ, з іншого. Водночас заслуговують на увагу дані, що наведені Ільченко С. І. і Фіалковською А. О., згідно з якими в підлітків, хворих на хронічний бронхіт, вірогідно частіше виявлявся ге-

нотип 2G/2G порівняно з тими підлітками, які не мали проявів зазначеного захворювання [25]. Варто також додати, що дотепер представлено достатню кількість наукових робіт, де відображено результати вивчення генетичних варіантів окремих представників сімейства ММП у дітей і дорослих осіб на тлі різноманітних захворювань дихальної системи. Наприклад, є такі публікації щодо рекурентного гострого бронхіту [26], бронхіальної астми [27], пневмонії [28] тощо. Автори цих робіт продемонстрували значущий ступінь кореляції між клінічними проявами означених захворювань і врахованими генетичними варіантами окремих ММП. Тому отримані нами результати щодо залежності ГРІ-частотного показника в обстежених дітей від досліджених генотипів (2G/2G і 1G/2G) ММП-1-1607 гена виглядають достатньо логічними.

Обстежені діти дошкільного віку досить суттєво різнилися між собою за кількістю епізодів ГРІ протягом попереднього року їхнього життя. До того ж вони майже рівномірно розподілились у 2 сформованих підгрупах за меншою й більшою частотою епізодів ГРІ в анамнезі, а їх стратифікація за генотипами й алелями досліджених ММП-1-1607 і ММП-3-1171 також виявилася досить збалансованою. Застосовано також бутстреп-аналіз, за допомогою якого здійснена додаткова перевірка вірогідності розрахованих статистичних показників. Перераховані аргументи значною мірою підтверджують належний ступінь обґрунтованості отриманих результатів, незважаючи на відносно невелику кількість пацієнтів у групі спостереження. Слід зауважити, що доволі широкі межі ДІ для ВШ у деяких випадках, найімовірніше, були зумовлені саме такою кількістю обстежених дітей.

Водночас варто визнати наявність ще кількох обмежень проведеного дослідження. По-перше, у ньому були задіяні лише ті діти, які перебували на стаціонарному лікуванні, а амбулаторні пацієнти через організаційні обставини були поза увагою. По-друге, завжди залишаться певні сумніви щодо точності відомостей, отриманих від батьків або родичів дітей із групи спостереження, про частоту епізодів ГРІ. По-третє, ступінь значущості поєднання окремих варіацій генотипів й алелів досліджених ММП із частішими або рідшими епізодами ГРІ може змінитися в разі одночасного врахування присутності ще й інших численних факторів ризику РРІ [18, 20, 29]. Проте навіть за таких обмежень отримані дані варті того, аби бути врахованими при розробці комплексної моделі прогнозування приналежності дітей дошкільного віку до групи ризику щодо рекурент-

ного перебігу епізодів ГРІ. У перспективі доцільним виглядає поєднане генетичне дослідження ширшого спектру ММП, насамперед включно з ММП-2 і ММП-9, та збільшення кількості суб'єктів спостереження з їх стратифікацією за вужчими віковими проміжками.

Висновки:

1. Продемонстровано значущу залежність між приналежністю дітей дошкільного віку до підгрупи з частішими епізодами ГРІ та 2G/2G генотипом за поліморфним локусом rs 1799750 гена ММП-1-1607 (ВШ=7,778; $p_1=0,008$; $p_2=0,025$; ДІ: 1,561-38,756).

2. 1G/2G генотип за поліморфним локусом rs 1799750 гена ММП-1-1607 вірогідно частіше визначено в пацієнтів, які склали підгрупу з меншою кількістю епізодів ГРІ (ВШ=0,127; $p_1=0,014$; $p_2=0,039$; ДІ: 0,022-0,739).

3. У підгрупах із рідшими й частішими епізодами ГРІ зафіксовано різницю з межовим ступенем вірогідності між частотним представництвом алелів 1G і 2G, що були досліджені за поліморфним локусом rs 1799750 гена ММП-1-1607. При цьому алель 1G переважав серед дітей із меншою кількістю епізодів ГРІ, тоді як алель 2G частіше був присутнім серед тих, хто мав більшу кількість таких епізодів (ВШ=2,778; $p_1=0,044$; $p_2=0,080$; ДІ: 1,016-7,639).

4. Не встановлено жодного поєднання між алелями 5A і 6A, а також відповідними їм генотипами, що визначені за поліморфним локусом rs 35068180 гена ММП-3-1171, та підгрупами дітей із рідшими й частішими епізодами ГРІ в анамнезі.

5. Отримані результати обумовлюють доцільність подальшого вивчення генетичних варіантів ММП у дітей із РРІ, що насамперед має полягати в розширенні спектру цих ендопептидаз для аналізу та збільшенні кількості суб'єктів спостереження.

Перспективи подальших досліджень. Планується використати отримані результати при розробці моделі прогнозування ймовірності рекурентного перебігу епізодів ГРІ в дітей дошкільного віку.

Фінансування. Дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті до публікації.

Література:

1. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
2. Zakiyanov O, Kalousova M, Zima T, Tesar V. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in kidney disease. *Adv Clin Chem.* 2021;105:141-212. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2021.02.003>
3. Theocharis AD, Manou D, Karamanos NK. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *FEBS J.* 2019;286(15):2830-69. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.14818>
4. Wątroba S, Wisniowski T, Bryda J, Kurzepak J. Characteristics of matrix metalloproteinases and their role in embryogenesis of the mammalian respiratory system. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* 2021;75(1):24-34. DOI: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.6933>
5. Wei C. The multifaceted roles of matrix metalloproteinases in lung cancer. *Front Oncol.* 2023;13:1195426. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1195426>

6. Zhang C, Jiang G, Gao X. Matrix Metalloproteinase-Responsive Drug Delivery Systems. *Bioconj Chem.* 2023;34(8):1349-65. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.3c00266>
7. Lee HS, Kim WJ. The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10546. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231810546>
8. Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J.* 2021;288(24):7162-82. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.15701>
9. Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells.* 2020;9(5):1313. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9051313>
10. Zhang RF, Zhang B, Chang-Jiang W, Jin JY. Labelling Matrix Metalloproteinases. *Curr Med Chem.* 2023;30(40):4569-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867330666230113121728>
11. Vo HVT, Nguyen YT, Kim N, Lee HJ. Vitamin A, D, E, and K as Matrix Metalloproteinase-2/9 Regulators That Affect Expression and Enzymatic Activity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):17038. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242317038>
12. Nguyen YT, Kim N, Lee HJ. Metal Complexes as Promising Matrix Metalloproteinases Regulators. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1258. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021258>
13. Gresele P, Falcinelli E, Momi S, Petito E, Sebastiano M. Platelets and Matrix Metalloproteinases: A Bidirectional Interaction with Multiple Pathophysiologic Implications. *Hamostaseologie.* 2021;41(2):136-45. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1393-8339>
14. Dai XY, Liu L, Song FH, Gao SJ, Wu JY, Li DY, et al. Matrix metalloproteinases as attractive therapeutic targets for chronic pain: A narrative review. *Int J Biol Macromol.* 2024;261(Pt 1):129619. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129619>
15. Pavan Kumar N, Venkataraman A, Varadarjan P, Nancy A, Rajamanickam A, Selladurai E, et al. Role of matrix metalloproteinases in multi-system inflammatory syndrome and acute COVID-19 in children. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1050804. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1050804>
16. Giachelli CM, Donato M, Scatena M. Matrix metalloproteinase-3 joins a growing list of proteases that regulate vascular calcification. *Cardiovasc Res.* 2024;120(6):565-6. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae064>
17. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):211. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>
18. Zhang X, Dai X, Li X, Xie X, Chen Y, Chen Y, et al. Recurrent respiratory tract infections in children might be associated with vitamin A status: a case-control study. *Front Pediatr.* 2024;11:1165037. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1165037>
19. Wang B, Zhou J, He B, Shi H, Liang X, Zhang Z, et al. Reveal the Patterns of Prescriptions for Recurrent Respiratory Tract Infections' Treatment Based on Multiple Illustrious Senior Traditional Chinese Medicine Practitioners. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2023;2023:7982927. DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/7982927>
20. Cardinale F, Zuccarino F, Serio C, Bizzoco F, Tricarico LG, Verriello G, et al. Recurrent respiratory infections in children: new perspectives. *Global Pediatrics.* 2024;8:100105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gped.2023.100105>
21. Esposito S, Jones MH, Feleszko W, Martell JAO, Falup-Pecurariu O, Geppè N, et al. Prevention of new respiratory episodes in children with recurrent respiratory infections: an expert consensus statement from the world association of infectious diseases and immunological disorders (WAidid). *Microorganisms.* 2020;8(11):1810. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111810>
22. Makukh HV, Chorna LB, Tyrkus MYa, Akopyan HR, Shuvarska VI, Malakhova AY, et al. Analysis of the PAH Gene Mutations in the Ukrainian Population: A Report from the West Ukrainian Region. *Cytology and Genetics.* 2021;55(5):414-9. DOI: <https://doi.org/10.3103/S0095452721050066>
23. Dai S, Long Y. Genotyping analysis using an RFLP assay. *Methods Mol Biol.* 2015;1245:91-9. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1966-6_7
24. Волошин АН, Марушко ЮВ, Савченко ІІІ. Бутстреп-анализ иммунного статуса у дітей дошкільного віксту з рекуррентними респираторними інфекціями. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2023;3:13-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.15574/SP.2023.131.13>
25. Ільченко СІ, Фіалковська АО. Діагноз «хронічний бронхіт» в дитячій пульмонології: «за» та «проти». *Матеріали І Національного конгресу пульмонологів України; 2018 Жов 18-19; м. Київ. Український пульмонологічний журнал [Інтернет].* 2028 [цитовано 2024 Вер 5];4:32-4. Доступно: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/18/pdf18-4/32.pdf>
26. Strelkova MI, Senatorova GS, Polyakov VV. The role of polymorphisms of matrix metalloproteinases' polymorphisms 1 and 12 in the formation of wheezing syndrome among children with recurrent bronchitis. *Wiad Lek.* 2021;74(7):1595-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.36740/WLek.202107108>
27. Chen LH, Li CH, Wang SC, Chiu KL, Wu MF, Yang JS, et al. Association of Matrix Metalloproteinase-1 Promoter Polymorphisms With Asthma Risk. *In Vivo.* 2024;38(1):365-71. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.13447>
28. Cai L, Zuo X, Ma L, Zhang Y, Xu F, Lu B. Associations of MMP9 polymorphism with the risk of severe pneumonia in a Southern Chinese children population. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08931-4>
29. Nagaraju K, Shah R, Ganapathy S, Roy S, Bhatia R, Kumar PS, et al. Practical Approach for the Diagnosis, Prevention, and Management of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children: Report from an Expert Closed-group Discussion. *Pediatr Inf Dis.* 2021;3(3):105-12. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10081-1321>

ALLELIC VARIANTS OF MATRIX METALLOPROTEINASE TИPES 1 AND 3 GENES IN PRESCHOOL CHILDREN SUFFERING FROM RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

O. Voloshyn^{1,4}, H. Makukh^{2,3}, Yu. Marushko¹, I. Savchenko⁴, L. Osychniuk⁴

Bogomolets National Medical University¹, Kyiv, Ukraine
Lviv Regional Clinical Perinatal Centre², Lviv, Ukraine
Scientific Medical Genetic Centre LeoGENE³, Lviv, Ukraine
Luhansk State Medical University⁴, Rivne, Ukraine

Summary.

Matrix metalloproteinases (MMPs) have numerous physiological and pathological effects. In particular, they are involved in extracellular matrix degradation and remodeling, cell differentiation and apoptosis, immune and inflammatory mechanisms, embryogenesis, etc.

Aim. To determine the state of interdependence between the allelic variants of the genes MMP-1-1607 (1G/2G) and MMP-3-1171 (5A/6A), on the one hand, and the different frequency of acute respiratory infections (ARI) in preschool children, on the other hand.

Materials and methods. A total of 33 children (15 boys and 18 girls), aged 1-6 years, undergoing inpatient treatment for ARI were included in the clinical trial. The number of ARI episodes during the previous year of life was regarded. The distribution of allelic variants was also studied, specifically: 1) 1G/2G of the MMP-1 gene at position 1607 (rs 1799750) and 2) 5A/6A of the MMP-3 gene at position 1171 (rs 35068180). Statistical processing of the obtained digital data was performed using IBM SPSS Statistics 28 licensed software (No. 3922/01/2021).

Results. The association between preschool children belonging to the subgroup with more frequent ARI episodes and the 2G/2G genotype for the rs 1799750 polymorphism locus of the MMP-1-1607 gene was demonstrated (OR=7.778; p1=0.008; p2=0.025; CI: 1.561-38.756). On the contrary, the 1G/2G genotype was significantly more frequent in patients forming a subgroup with fewer ARI episodes (OR=0.127; p1=0.014; p2=0.039; CI: 0.022-0.739). Furthermore, the 1G allele was more frequent in children with fewer ARI episodes, and the 2G allele was more frequent in those with a greater number of such episodes in their history (OR=2.778; p1=0.044; p2=0.080; CI: 1.016-7.639). At the same time, there was no association between alleles 5A and 6A and their corresponding genotypes, determined for the rs 35068180 polymorphism locus of the MMP-3 gene at position 1171, and subgroups of children with less frequent and more frequent ARI episodes.

Conclusions. The results obtained suggest a significant dependence of the frequency of ARI episodes in preschool children on the studied genotypes (2G/2G and 1G/2G) of the MMP-1 gene (rs 1799750). They should be considered in predicting whether such children are at risk for recurrent course of ARI.

The study was conducted within the framework of the initiative research work of the Department of Pediatrics with Childhood Infections of Luhansk State Medical University (Rubizhne, Ukraine) – «Current aspects of the influence of perinatal factors on the development of somatic pathology in children aged 1-14 years» (2017-2021, state registration number 0117U003041). No external funding was received for this study.

The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

The study protocol was approved by the local ethics committees of Bogomolets National Medical University and Luhansk State Medical University. Informed parental consent was obtained for the study in children.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: Preschool Children; Recurrent Respiratory Infections; Matrix Metalloproteinases of Types 1 and 3; Genetic Variants.

Контактна інформація:

Волошин Олександр Миколайович – к. мед. н., доцент, докторант кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна); завідувач кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рівне, Україна).

e-mail: ditlikar@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KBD-4557-2024>

Макух Галина Василівна – д. біол. н., завідувачка регіонального центру неонатального скринінгу Львівського обласного клінічного перинатального центру (м. Львів, Україна); старший науковий співробітник наукового медико-генетичного центру «ЛеоГен» (м. Львів, Україна).

e-mail: makukh_halyna@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-6624-2012>

Марушко Юрій Володимирович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).

e-mail: iurii.marushko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Савченко Ірина Іванівна – асистентка кафедри внутрішніх хвороб № 1 Луганського державного медичного університету.

e-mail: irene1969emerald@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-2152>

Осичнюк Лілія Михайлівна – к. мед. н., доцентка кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рівне, Україна).

e-mail: losycnuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6547-3023>

Contact information:

Oleksandr Voloshyn – MD, Medical Sciences Candidate; Associate Professor, Doctoral Researcher of the Pediatrics Department of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine); Head of the Department of Pediatrics with Childhood Infections, Luhansk State Medical University (Rivne, Ukraine).

e-mail: ditlikar@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KBD-4557-2024>

Halyna Makukh – Doctor of Biological Sciences, Head of Regional Centre of Neonatal Screening, Lviv Regional Clinical Perinatal Centre (Lviv, Ukraine); Senior Research Assistant, Scientific Medical Genetic Centre LeoGENE (Lviv, Ukraine).

e-mail: makukh_halyna@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-6624-2012>

Yurii Marushko – MD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pediatrics Department of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

e-mail: iurii.marushko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Iryna Savchenko – MD, Assistant of the Department of Internal Medicine № 1, Luhansk State Medical University (Rivne, Ukraine).

e-mail: irene1969emerald@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-2152>

Liliya Osychniuk – MD, Medical Sciences Candidate; Associate Professor of the Department of Pediatrics with Childhood Infections, Luhansk State Medical University (Rivne, Ukraine).

e-mail: losycnuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6547-3023>



Надійшло до редакції 11.07.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

UDC 616.831-002-005:612.015.3-053.3
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.8

*O. Kovalova*¹, *V. Pokhylko*², *Yu. Cherniavska*²,
*S. Tsvirenko*², *Z. Rossokha*³, *A. Davydenko*²

Unit for Development Medical Guarantee Program of the Department Universal Health Coverage Strategy Development of National Health Service of Ukraine¹ (Kyiv, Ukraine),
Poltava State Medical University² (Poltava, Ukraine),
Expert-analytical medical center for molecular genetics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine,³ (Kyiv, Ukraine)

PECULIARITIES OF METABOLISM
(BY THE LEVEL OF NITRATES, NITRITES,
MALONDIALDEHYDE AND SIALIC
ACIDS) IN 6-9 MONTHS OLD INFANTS
BORN FROM MOTHERS WITH
METABOLIC SYNDROME, WHO HAD
HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY
IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

Summary

According to the World Health Organization, asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy remain the leading neurological causes of disability and mortality in newborns. The degree of brain damage and subsequent neurological complications is determined by a number of factors, including duration of hypoxia/ischemia, cerebral circulation, neonatal central nervous system immaturity, and maternal somatic status.

The aim of the study was to determine the metabolic characteristics (by nitrate, nitrite, malondialdehyde and sialic acid levels) of infants aged 6-9 months born to mothers with metabolic syndrome who had hypoxic-ischemic encephalopathy in the early neonatal period, and the effect of eNOS (G894T) and IL-1b (C3953T) gene variants on the metabolism of these metabolites.

Materials and methods. To this end, a prospective case-control study was conducted in 30 children aged 6-9 months. The main study group consisted of 16 children born to mothers with metabolic syndrome who had an Apgar score of less than 7 points at 5 minutes and diagnostic clinical and neurosonographic signs of hypoxic-ischemic encephalopathy, as determined during a consultation with a pediatric neurologist at 6-9 months of age. The comparison group consisted of 14 randomly selected relatively healthy children aged 6-9 months, born to mothers without metabolic syndrome and without manifestations of hypoxic-ischemic encephalopathy in the early neonatal period.

The concentration of nitrites was determined by determining the diazo compounds formed in the reaction with sulfanilic acid, and then the reaction was carried out with α -naphthylamine (Grise-Illosway reagent). The concentration of free malondialdehyde was determined by the spectrophotometric method. The concentration of sialic acids in urine was determined by the reaction with acetic-sulfuric acid reagent (Hess reaction). Molecular genetic analysis was carried out using buccal epithelium as biological material. Determination of IL1B 3953C>T (rs1143634) and eNOS G894T (rs1799983) polymorphic variants was carried out by polymerase chain reaction using the commercial kit «DreamTaq Green PCR Master Mix» (Thermo Scientific, USA) and specific oligonucleotide sequences (Metabion, Germany).

Statistical analysis. Traditional methods of parametric and non-parametric statistics were used to process quantitative values; non-parametric methods were used for the analysis of qualitative characteristics expressed mainly in percentages. Under the normal distribution of data, the main statistical characteristics were used, namely: the average value (M) to determine the central tendency; the standard error of the mean (m) for the precision of the estimate of the mean, the confidence interval (CI) for determining the 95 % interval of the mean. Hypotheses regarding the equality of general means were tested using a two-tailed Student's t -test. Comparison of relative or percentage values was performed using Fisher's exact two-sided test. Relationships between count variables were determined using Poisson multiple regression analysis. Statistical analysis was performed using the STATA 14.0 software package.

The study was conducted in compliance with the 'Rules for Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects' approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive 609 (24.11.1986), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009 and confirmed by the conclusion of the Biomedical Ethics Commission of Poltava State Medical University (Protocol No. 233 of 21.11.2024), which approved the study. Written consent was obtained from the parents of the newborns.

The study was conducted within the framework of the joint budget research work of the Department of Pediatrics № 1 with Neonatology of the Poltava State Medical University on the topic «Development of clinical and laboratory criteria, methods for predicting and preventing metabolic disorders in children of early age», state registration number 0120U102856, term of execution 2020-2024.

Research results. A study of the indicators of nitric oxide exchange in the group of examined children showed that the concentration of nitrites was significantly higher in children with hypoxic ischemic encephalopathy in the period of 6-9 months of life, 2.69 nmol/l compared to healthy children, 1.39 nmol/l ($p < 0.001$). Similar differences were obtained in the concentration of nitrates (5.41 vs 2.62; $p < 0.001$). We did not obtain significant differences in the levels of nitrates, nitrites and malondialdehyde depending on the genotypes of the IL1B gene (C3953T, rs1143634), but we found a higher (at the level of $p < 0.1$) concentration of sialic acids in children with the CC genotype than in children with CT or TT genotype. When studying the eNOS gene (G894T, rs1799983), we did not find significant differences in the levels of nitrates, nitrites, sialic acids and malondialdehyde in children with different genotypes. The study revealed a reliable direct relationship (at the level of $p < 0.1$) between the level of nitrates in the urine of children of the examined groups and the concentration of sialic acids (Coef. 0.753, $p = 0.062$).

Conclusion. The results of the study indicate an increase in the levels of nitrates (5.41 vs. 2.62; $p < 0.001$) and nitrites (2.69 vs. 1.39; $p < 0.001$) in children of mothers with metabolic syndrome in the recovery period of hypoxic ischemic encephalopathy, which can indicate the progression of pathological processes caused by hypoxic damage or testify to the adaptive mechanisms of recovery after brain tissue damage. A reliable direct relationship was also found between the level of nitrates in urine in children of the examined groups

and the concentration of sialic acids (Coef. 0.753, $p=0.062$). At the same time, these changes were not associated with polymorphic variants of the *eNOS* (G894T, rs1799983) and *IL1B* (C3953T, rs1143634) genes. Thus, determining the concentration of nitrates and nitrites can be implemented in clinical practice for early diagnosis and prediction of possible complications in children with hypoxic ischemic encephalopathy, because the increased level of nitrites, nitrates and sialic acids can serve as a marker of distant consequences of hypoxic damage. This allows us to consider them as promising predictors of a child's suboptimal neuropsychological development.

Key words: Neonates; Prognosis; Nitrates and Nitrites; Malondialdehyde; Sialic Acids; *eNOS* (G894T, rs1799983) and *IL1B* (C3953T, rs1143634) genes; Follow-up; Neonatal Morbidity; Hypoxic-Ischemic Encephalopathy; Endothelial Dysfunction; Adverse Outcomes.

Introduction

According to the World Health Organization, asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) remain the leading neurological causes of disability and death in newborns. The prevalence of HIE in high-income countries is approximately 1-4 per 1000 newborns. In low-income countries, the incidence is much higher, 10-20 cases per 1000 newborns. Nearly 35 % of infants with HIE develop neurological lesions such as: speech, mental and motor development delays, epilepsy, cerebral palsy, and 25 % of infants die within the first two years of life [1].

The degree of brain damage and subsequent neurological complications are determined by a number of factors, in particular, the duration of hypoxia/ischemia, immaturity of the central nervous system of newborns, cerebral circulation and metabolism, somatic status of mothers, etc. It has been proven that changes in cerebral blood flow in HIE are closely related to the action of nitric oxide (NO). The role of NO in the pathogenesis of ischemic brain damage is controversial: it can exhibit both neuroprotective and neurotoxic properties, depending on the isoform of NO synthase (NOS) and the type of cells producing NO. Under oxidative stress, NO produced by nNOS (neuronal NOS) leads to neuronal death, causing mitochondrial damage, energy loss, and subsequent disruption of calcium homeostasis [2]. The endothelial form of NOS has a neuroprotective function, which is realized through NO-mediated enhancement of brain perfusion [3].

The production of NO is regulated by the *eNOS* gene, by changing its expression or the activity of the *eNOS* enzyme. The presence of G894T variants of the *eNOS* gene reduces NO and contributes to endothelial dysfunction. A decrease in the level of NO leads to vasoconstriction, slowing of blood flow and subsequent hypoxia. NO₂ and NO₃ anions are the final products of nitric oxide metabolism in the human body [4]. A decrease in nitrate and nitrite levels due to NO deficiency potentially indicates vascular ischemia and vasospasm, as well as the severity of oxidative stress. Endothelial dysfunction, manifested by the loss of neurovascular protective functions of NO, can significantly contribute to the development of cognitive disorders.

Reoxygenation and reperfusion of previously ischemic tissues also play a role in the pathophysiological pathways of the HIE development, which leads to the activation of a cascade of free-radical oxidation reactions, in particular, the formation of free oxygen radicals [5]. Free radicals can cause cell damage through lipid peroxidation (LPO), which can be assessed by measuring malondialdehyde (MDA) levels [6]. Its long half-life and reactivity allow it to act both inside and outside cells, and interaction with proteins and DNA determines its role in various pathophysiological

processes. In traumatic injury of the central nervous system (CNS), damage caused by reactive oxygen species determines the onset of LPO and is characterized by elevated levels of MDA. This metabolite reacts with several functional groups on proteins, lipoproteins and DNA. The interaction of MDA with DNA demonstrates potential genotoxicity – the formation of DNA adducts that cause mutations and changes in gene expression. Along with the activation of POL in the development of HIE, inflammation also plays an important role [7], its activation together with an increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines, can occur under the influence of NO [8,9]. It is known that under conditions of hypoxia and inflammation, the cytokine interleukin-1 beta (IL-1 β) activates inducible NO synthase (iNOS), which dramatically increases NO production and, accordingly, potentiates brain damage after ischemic perinatal asphyxia [10].

To elucidate the role of inflammation in the development of HIE, our attention was drawn to sialic acids, because these compounds are the key or switch that controls the innate immune response in the CNS, formed in microglia [11]. Today, it is known that microglial cells play a key role in brain development, maturation and homeostasis, responding to infection, trauma or other pathological conditions, turning into macrophage-like cells with the function of innate immune protection, which can be regulated by sialylation [12, 13].

The above-mentioned changes can be realized to a greater extent in mothers with metabolic syndrome (MS), since maternal metabolic disorders create an intrauterine metabolic environment that negatively affects fetal development and probably plays an important role in programming metabolic disorders in adult life [14].

Considering the importance of nitrogen metabolism disturbances, lipid metabolism and inflammation in the development of HIE, the study of key metabolites of these pathophysiological pathways on the background of the study of gene variants encoding these proteins and affecting their functional state is extremely relevant.

The aim and tasks of the research. To investigate the peculiarities of metabolism (by the level of nitrates, nitrites, MDA and sialic acids) in infants 6-9 months of age born from mothers with MS, who had HIE in the early neonatal period and also find the associations between the genotypes of the *eNOS* (G894T), *IL-1 β* (C3953T) genes and the above-mentioned metabolites.

Materials and methods. To achieve the aim, a prospective «case-control» study was conducted, which included 30 children aged 6-9 months who are registered

in the follow-up office of the Poltava Regional Children's Clinical Hospital. The main group of the study consisted of 16 children who were born from mothers with MS and who had an Apgar score less than 7 points on 5th minute, and also had diagnostic clinical and neurosonographic signs of hypoxic-ischemic damage to the CNS, which were found during consultation with a pediatric neurologist in aged 6-9 months of life. The comparison group consisted of 14 randomly selected relatively healthy children aged 6-9 months who were born from mothers without MS and who had no manifestations of HIE in the early neonatal period. The distribution of children by gender did not differ significantly, in particular, there were 7 (50 %) girls in the main group, and 7 (43.75 %) in the comparison group.

The criteria for assigning mothers to the main group (presence of MS) were a singleton pregnancy and the presence of three or more of the following criteria: hypertriglyceridemia >1.7 mmol/l, high blood pressure >130 per 85 mm Hg, obesity during the first half of pregnancy, low level of high-density lipoprotein (HDL): <1.3 mmol/l, high fasting blood glucose > 5.5 mmol/l.

Inclusion criteria for the main group of children were: clinical and neurosonographic signs of hypoxic-ischemic injury to the central nervous system, gestational age of 25-36 (6/7) weeks, birth weight up to 2500 g, and the presence of informed parental consent for participation in the clinical study.

Exclusion criteria of the study were the presence of congenital malformations, genetic diseases, and parents' refusal to participate in the study.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The Bioethics Committee of Poltava State Medical University (Protocol № 233 of November 21, 2024) approved the study. Parents of the children provided informed consent to participate in the study, after which they gave informed consent to the study.

The material for the study of nitrates, nitrites, MDA and sialic acids was urine, which was collected from children at the age of 6-9 months during a visit to the follow-up observation center.

Methods of determination of nitrates and nitrites in urine.

The concentration of nitrites was determined by determining the diazo compounds formed in the reaction with sulfanilic acid, and then the reaction with α -naphthylamine (Griess-Ilosvay reagent) was carried out, resulting in the formation of red derivatives (azo dyes). The color intensity is proportional to the nitrite concentration. The concentration of nitrates was determined by the increase in the concentration of nitrites after the reduction of nitrates to nitrites by sulfuric hydrazine. To determine the concentration of nitrates and nitrites, aliquots of 0.2 ml of urine were used [15, 16].

The technique of spectrophotometric determination of the concentration of free malondialdehyde. The principle of the method is based on the fact that free MDA specifically reacts with 1-methyl-2-phenylindole in a mixture of methanol and acetonitrile with the formation of a chromogen (carbocyanine dye) of orange color with maximum light absorption at a wavelength of 586 nm [17].

The method of determining sialic acids in urine by reaction with acetic-sulfuric acid reagent (Hess reaction). The principle of the method is based on the fact that

sialic acids, which are derivatives of neuraminic acid, are released as a result of the hydrolysis of urine glycoproteins and form a colored compound when heated with an acetic-sulfuric acid reagent (Hess reaction). The content of sialic acids was determined by plotting the dependence of absorption on concentration [18].

Molecular genetic analysis. The buccal epithelium was used as the biological material for the study. The material was collected using disposable sterile brushes and stored in tubes with the preservative «DNA/RNA Shield» (Zymo Research, USA). A commercial kit «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, USA) was used for DNA isolation. Determination of *IL1B* 3953C>T (rs1143634) [19] and *eNOS* G894T (rs1799983) [20] polymorphic variants was carried out by polymerase chain reaction (PCR) using the commercial kit «DreamTaq Green PCR Master Mix» (Thermo Scientific, USA) and specific oligonucleotides sequences (Metabion, Germany). The appropriate temperature regime was ensured with the help of the «FlexCycler BU» amplifier (Analytik Jena, Germany). Amplification products of the *IL1B* and *eNOS* genes were subjected to hydrolytic cleavage according to the RFLP (restriction fragment length polymorphism) reaction using restriction endonucleases «TaqI (10U/ μ L)» and «MboI (10 U/ μ L)», (Thermo Fisher Scientific, USA) in accordance. Evaluation of restriction fragments was carried out in an agarose gel (agarose «CSL-AG500», Cleaver Scientific Ltd, Great Britain; buffer «10xTVE Electrophoresis Buffer», Thermo Scientific, USA; molecular weight marker «GeneRuler 100 bp DNA Ladder», Thermo Scientific, USA) by adding ethidium bromide as a dye.

Statistical analysis. Traditional methods of parametric and non-parametric statistics were used to process quantitative values; non-parametric methods were used for the analysis of qualitative characteristics expressed mainly in percentages. Under the normal distribution of data, the main statistical characteristics were used, namely: the mean value (M) to determine the central tendency; confidence interval (CI) to determine the 95 % interval of the mean. Hypotheses regarding the equality of general means were tested using a two-tailed Student's t-test. Comparison of relative or percentage values was performed using Fisher's exact two-sided test. Relationships between count variables were determined using binary and multiple Poisson regression analyses. Statistical analysis was performed using the STATA 14.0 software package.

The study was conducted in compliance with the 'Rules for Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects' approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive 609 (24.11.1986), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009 and confirmed by the conclusion of the Biomedical Ethics Commission of Poltava State Medical University (Protocol No. 233 of 21.11.2024), which approved the study. Written consent was obtained from the parents of the newborns.

The study was conducted within the framework of the joint budget research work of the Department of Pediatrics № 1 with Neonatology of the Poltava State Medical University on the topic «Development of clinical and laboratory criteria, methods for predicting and

preventing metabolic disorders in children of early age», state registration number 0120U102856, term of execution 2020-2024.

Research results

The study of nitric oxide metabolism indicators in the groups of examined children showed that the concentration of nitrites in the main group children in the period of 6-9 months of life was significantly higher than in the children of the comparison group (2.69 nmol/l vs. 1.39 nmol/l, $p < 0.001$). As evidenced by the research

results presented in Table 1, similar differences were obtained in the concentration of nitrates ($p < 0.001$). We also pay attention to the slightly higher level of sialic acids in the children of the main group, compared to the children of the comparison group. And although the confidence level is $p < 0.1$, we believe that further studies on a larger cohort of patients are needed to clarify the final role of sialic acids in the development and prolongation of hypoxic-ischemic damage of the CNS in babies 6-9 months of age. As for MDA, we did not find any reliable differences in its concentration among the children of the examined groups.

Table 1

Levels of nitrites, nitrates, MDA and sialic acids in children of the examined groups, M (95 % CI)

Indicators	Main group (n=16)	Comparison group (n=14)	p
Nitrites in urine (nmol/l)	2,69 (2,23-3,16)	1,39 (1,12-1,65)	<0,001
Nitrates in urine (nmol/l)	5,41 (4,52-6,03)	2,62 (2,13-3,11)	<0,001
MDA ($\mu\text{mol/l}$)	2,25 (1,52-2,97)	1,96 (1,05-2,88)	0,6088
Sialic acids (mmol/l)	0,28 (0,16-0,41)	0,15 (0,07-0,24)	0,0803

Considering the importance of eNOS and IL-1 β in the development of HIE, the study of gene variants encoding these proteins and affecting their functional state is extremely relevant. Thus, there is convincing evidence that excessive production of IL-1 β is a leading component of the development of inflammation and subsequent brain damage in newborns with encephalopathy [21]. Increased levels of IL-1 β were observed in newborns with asphyxia, which was accompanied by impaired cerebral metabolism and subsequent developmental delay [22-23].

The next step of our research was the study of associations between the level of nitrates in urine and the concentration of MDA and sialic acids (Table 2). The study revealed a reliable direct relationship between MDA and sialic acids ($p=0.014$) and a relationship at the level of reliability $p < 0.1$ between the concentration of nitrates in the urine of children of the examined groups and the concentration of sialic acids (Coef. 0.753, $p=0.062$) by binary Poisson logistic analysis. It should be noted that a reliable direct relationship between MDA and sialic acids was found in multiple Poisson regression analysis after correction for the gestational age of the child (Coef. 1.27 (95 % CI 0.25-0.29; $p=0.014$).

To study the relationship between *IL1B* gene variants (C3953T, rs1143634) and the concentration of nitrates,

nitrites, MDA and sialic acids in the urine of children, two groups were formed. The first group (n=11) consisted of children carrying the T allele of the *IL1B* gene (C3953T, rs1143634), and the second group (n=19) consisted of children with the CC genotype. To study the relationship between *eNOS* gene variants (G894T, rs1799983) and the concentration of nitrates, nitrites, MDA and sialic acids in the urine of children, two groups were also formed. The first group (n=21) consisted of children carrying the T allele of the *eNOS* gene (G894T, rs1799983), and the second group (n=9) consisted of children with the GG genotype.

We found no significant differences in the levels of nitrates, nitrites, and MDA in the urine of examined children depending on the genotypes of the *IL1B* gene (C3953T, rs1143634), but attention should be paid to the higher (at the level of $p < 0.1$) concentration of sialic acids in children with the CC genotype, than in children with CT or TT genotype (Table 3).

Concerning the *eNOS* (G894T, rs1799983) gene, we found no significant differences in the levels of nitrates, nitrites, sialic acids, and MDA in children with different variants of the *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1B* (C3953T, rs1143634) genes (Table 4)

Table 2

The relationship between the concentration of nitrates in urine and the level of MDA and sialic acids (by binary Poisson regression)

	Nitrates			Nitrites			MDA		
	Coef.	(95 % CI)	p	Coef.	(95 % CI)	p	Coef.	(95 % CI)	p
MDA	0,055	-0,062-0,173	0,359	0,047	-0,12-0,21	0,576	-	-	-
Sialic acids	0,753	-0,038-1,545	0,062	0,67	-0,45-1,80	0,239	1,28	0,26-2,29	0,014

Table 3

The concentration of nitrates, nitrites, MDA and sialic acids in the urine of examined children depending on the genotype of the *IL1B* gene (C3953T, rs1143634), M (95 % CI)

Indicators M (95 % CI)	Genotype CT or TT (n=11)	Genotype CC (n=19)	p
Nitrites in urine (nmol/l)	2,07 (1,45-2,69)	2,09 (1,61-2,58)	0,9493
Nitrates in urine (nmol/l)	4,09 (2,83-5,34)	4,12 (3,14-5,11)	0,959
MDA ($\mu\text{mol/l}$)	2,00 (1,05-2,95)	2,18 (1,46-2,9)	0,7455
Sialic acids (mmol/l)	0,15 (0,06-0,24)	0,27 (0,16-0,38)	0,077

Table 4

The concentration of nitrates, nitrites, MDA and sialic acids in the urine of examined children depending on the genotype of the eNOS gene (G894T, rs1799983), M (95 % CI)

Indicators	Genotype GT or TT (n=21)	Genotype GG (n=9)	p
Nitrates in urine (nmol/l)	2,09 (1,68-2,52)	2,06 (1,19-2,92)	0,929
Nitrites in urine (nmol/l)	4,15 (3,32-4,98)	4,01 (2,25-5,78)	0,8780
MDA (µmol/l)	2,26 (1,53-2,98)	1,78 (1,00-2,56)	0,3406
Sialic acids (mmol/l)	0,19 (0,13-0,26)	0,29 (0,07-0,51)	0,3626

Discussion

Nitric oxide is an important regulator in many systems, including vascular endothelium and smooth muscle cells, macrophages, and neurons [24]. Violation of NO synthesis or metabolism is a key factor in the pathophysiological mechanisms of the development of a number of diseases in infants. A decrease in NO production leads to persistent pulmonary hypertension in newborns [25]. An excess of NO is associated with septic shock [26]. In addition, NO may play a key role in the development of neonatal hypoxic-ischemic brain injury [27].

Our previous studies clarified the role of eNOS gene polymorphism and nitrogen metabolism disorders in the development of hypoxic-ischemic damage of the CNS, in particular, a reliable connection between an increase in the level of nitrates and nitrites in the urine with the development of this condition in the early neonatal period was proven, while the percentage of infants with a polymorphic gene was significantly higher among premature infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system than among infants without this condition [28]. The results of the meta-analysis showed that the G894T variant affects the production of nitric oxide, in particular, it was determined that carriers of the T allele had lower levels of NO (which is equivalent to lower levels of nitrates/nitrites) [29]. Research by Sofowora et al. indicates that the clinical significance of this genetic variant can be manifested only in the presence of endothelial dysfunction [30].

According to other scientists, in children with asphyxia, in response to hypoxia, production (NO₂→NO₃) increases, which helps maintain calcium homeostasis of cells and protects them from damage [31]. But during a prolonged hypoxic state, the production of (NO→NO) from L-arginine weakens. We obtained significantly higher levels of nitrates and nitrites in urine in children aged 6-9 months with HIE than in healthy children. In our opinion, a higher level of nitrite and nitrate concentrations in children with HIE during the first half of life may indicate the prolongation of increased activity of nitric oxide in the body, which is an important indicator of the functioning of the endothelial system. This change can be a direct evidence of the adaptation of the endothelial system to postnatal conditions, the improvement of metabolic processes and the development of the immune response. Our results, combined with the data of other authors, indicate increased excretion of nitric oxide in older age [32]. This result may indicate that children with a complicated neonatal period may have increased NO metabolism for adequate perfusion. In the future, such activation may be a compensatory response of the body to tissue damage caused by the initial

hypoxic-ischemic injury, indicating the presence of long-term endothelial dysfunction.

However, the low concentration of nitrites in blood plasma during the first minutes and hours after birth can be caused by several factors. Premature babies have a deficiency of L-arginine, which leads to a decrease in NO synthesis. Newborns also have a higher concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of NOS, compared to adults [33]. Thus, low L-arginine and elevated ADMA may result in low eNOS activity in neonates, contributing to reduced plasma nitrite levels after birth. A decrease in nitrate and nitrite levels due to NO deficiency potentially indicates vascular ischemia and vasospasm, as well as the severity of oxidative stress. Endothelial dysfunction, manifested by the loss of neurovascular protective functions of NO, can significantly contribute to the development of cognitive disorders.

In a study by Schlenzig et al. a higher concentration of MDA was found in infants who required artificial lung ventilation [34]. Research by Seif El Dein et al. established a correlation between the stages of severity according to the Sarnat scale and the level of MDA in blood serum. Newborns with an elevated level of MDA had more frequent convulsions, stage II-III according to the Sarnat scale, and a longer stay in the hospital [35]. Studies by Fulia et al. claims that newborns who suffered asphyxia had significantly higher levels of MDA and NO in blood plasma than healthy infants [36]. Now there is the convincing evidence, that enhanced NO formation, due to the expression of an inducible isoform of NO synthase, plays an important role in asphyxia, shock and inflammation [37]. We obtained a reliable relationship between the level of MDA and the concentration of sialic acids in multiple Poisson regression analysis after correction for the gestational age of the child. This confirms the opinion regarding the unity of two important pathophysiological pathways – LPO and inflammation [38], that is, the activation of LPO switches macroglia from a homeostatic state to an activated one by increasing the activity of sialic acids [11].

In our study, the level of sialic acids in babies with the CC genotype of the *IL1B* gene (C3953T, rs1143634) was slightly higher than in babies who are carriers of the T-allele of this gene. Today, it is known that sialic acids are components of glycoproteins and glycolipids that are part of cell membranes, and their release into the bloodstream and excretion with urine may be a sign of tissue damage during hypoxia. Clinical and experimental studies also demonstrate that sialic acids are the key regulator of immune cell biology, from hematopoiesis to

effector functions, while this metabolite with powerful biophysical characteristics is dynamically modulated during CNS development [12, 13, 40]. Sialic acids can inhibit complement activation by modulating key functions of the complement system during immune control and homeostasis of the innate immune response of the CNS [11, 43], bind and buffer neurotrophic factors, growth factors, neurotransmitters and cytokines [45, 46]. Recent studies have shown that sialylation is critical for the protection of extraembryonic fetal tissue against maternal complement attack [47], although the exact mechanism of the protective effect on the fetus is still unclear. That is, we assume that carriers of the T-allele may be more susceptible to the effects of trauma, infection, and other pathological conditions.

Regarding the peculiarities of the patient cohort – the impossibility of repeated blood sampling from newborn children for reasons of patient safety and considering the principles of bioethics, determining the indicators of nitric oxide metabolism, the concentration of MDA and sialic acids in urine can be a useful method for assessing oxidative stress in infants and monitoring the response to the latest implemented methods treatment of HIE.

Conclusion

Thus, the results of the study indicate an increase in the levels of nitrates (5.41 vs. 2.62; $p < 0.001$) and nitrites (2.69 vs. 1.39; $p < 0.001$) in children from mothers with metabolic syndrome in the recovery period of HIE, which may

indicate the progression of pathological processes caused by hypoxic damage or indicate adaptive mechanisms of recovery after brain tissue damage. A reliable direct relationship was also found between the level of nitrates and the concentration of sialic acids (Coef. 0.753, $p = 0.062$), MDA and the concentration of sialic acids in urine in children of the examined groups (Coef. 1.27 (95 % CI 0.25 – 0.29; $p = 0.014$). However these changes were not associated with polymorphic variants of the *eNOS* (G894T, rs1799983) and *IL1B* (C3953T, rs1143634) genes.

Therefore, determining the concentration of nitrates and nitrites can be implemented in clinical practice for early diagnosis and prediction of possible complications in children with HIE, since an elevated level of nitrites, nitrates and sialic acids can serve as a marker of distant consequences of hypoxic damage. This allows us to consider them as promising predictors of a child's suboptimal neuropsychological development.

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

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

Scientific research work: State registration number 0120U102856, «To develop clinical and laboratory criteria, methods of prediction and prevention of metabolic disorders in young children»

References:

1. Bruschetti M, Romantsik O, Moreira A, Ley D, Thebaud B. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8): CD013202. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013202.pub2>
2. Higuchi Y, Hattori H, Kume T, Tsuji M, Akaike A, Furusho K. Increase in nitric oxide in the hypoxic-ischemic neonatal rat brain and suppression by 7-nitroindazole and aminoguanidine. *Eur J Pharmacol.* 1998;342(1):47-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)01524-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)01524-0)
3. van Ierssel SH, Conraads VM, Van Craenenbroeck EM, et al. Endothelial dysfunction in acute brain injury and the development of cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 2015;93(6):866-72. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.23566>
4. Pappas G, Wilkinson ML, Gow AJ. Nitric oxide regulation of cellular metabolism: Adaptive tuning of cellular energy. *Nitric Oxide.* 2023;131:8-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.11.006>
5. Tasoulis MK, Douzinas EE. Hypoxemic reperfusion of ischemic states: an alternative approach for the attenuation of oxidative stress mediated reperfusion injury. *J Biomed Sci.* 2016;23:7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0220-0>
6. Mas-Bargues C, Escrivá C, Dromant M, Borrás C, Vina J. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Arch Biochem Biophys.* 2021;709:108941. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108941>
7. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):397-403. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3269>
8. Skrypnik I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol.* 2017;39(4):308-11.
9. Soufli I, Toumi R, Rafa H, Touil-Boukoffa C. Overview of cytokines and nitric oxide involvement in immuno-pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(3):353-60. DOI: <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i3.353>
10. Torres-Merino S, Moreno-Sandoval HN, Thompson-Bonilla MDR, Leon JAO, Gomez-Conde E, et al. Association Between rs3833912/rs16944 SNPs and Risk for Cerebral Palsy in Mexican Children. *Mol Neurobiol.* 2019;56(3):1800-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1178-6>
11. Klaus C, Liao H, Allendorff DH, Brown GC, Neumann H. Sialylation acts as a checkpoint for innate immune responses in the central nervous system. *Glia.* 2021;69(7):1619-36. DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.23945>
12. Puigdellivol M, Allendorff DH, Brown GC. Sialylation and Galectin-3 in Microglia-Mediated Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:162. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00162>
13. Liao H, Klaus C, Neumann H. Control of Innate Immunity by Sialic Acids in the Nervous Tissue. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5494. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21155494>
14. Scheidl TB, Brightwell AL, Easson SH, Thompson JA. Maternal obesity and programming of metabolic syndrome in the offspring: searching for mechanisms in the adipocyte progenitor pool. *BMC Med.* 2023;21(1):50. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02730-z>
15. Gaston B, Reilly J, Drazen JM, Fackler J, Ramdev P, Arnette D, et al. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(23):10957-61. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.23.10957>

16. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016;88(6):70-5. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>
17. Gerard-Monnier D, Erdelmeier I, Regnard K, Moze-Henry N, Yadan JC, Chaudiere J. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol.* 1998;11(10):1176-83. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx9701790>
18. Kaidashev IP, redaktor. *Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni* [Methods of clinical and experimental research in medicine]. Poltava; 2003. 320s. (in Ukrainian)
19. Heidari Z, Salimi S, Rokni M, Rezaei M, Khalafi N, Shahroudi MJ, et al. Association of IL-1 β , NLRP3, and COX-2 Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease Risk and Clinical Features in the Iranian Population. *Biomed Res Int.* 2021;2021:7729238. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/7729238>
20. Atli FH, Manduz S, Katrancioğlu N, Ozum U, Disli OM, Atahan E, et al. eNOS G894T Polymorphism and Abdominal Aortic Aneurysms. *Angiology.* DOI: <https://doi.org/10.1177/0003319709339589>
21. Kelly SB, Green E, Hunt RW, Nold-Petry CA, Gunn AJ, Nold MF, et al. Interleukin-1: an important target for perinatal neuroprotection? *Neural Regen Res.* 2023;18(1):47-50. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.341044>
22. Okazaki K, Nakamura S, Koyano K, Konishi Y, Kondo M, Kusaka T. Neonatal asphyxia as an inflammatory disease: Reactive oxygen species and cytokines. *Front Pediatr.* 2023;11:1070743. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1070743>
23. O'Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Paneth N, Fichorova R, et al. Elevated concentrations of inflammation-related proteins in postnatal blood predict severe developmental delay at 2 years of age in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2012;160(3):395-401.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.069>
24. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
25. Dollberg S, Warner BW, Myatt L. Urinary nitrite and nitrate concentrations in patients with idiopathic persistent pulmonary hypertension of the newborn and effect of extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Res.* 1995;37(1):31-4.
26. Shi Y, Li HQ, Shen CKWang JH, Qin SW, Liu R, Pan J. Plasma nitric oxide levels in newborn infants with sepsis. *J Pediatr.* 1993;123(3):435-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81753-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81753-6)
27. Hamada Y, Hayakawa T, Hattori H, Mikawa H. Inhibitor of nitric oxide synthesis reduces hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Pediatr Res.* 1994;35(1):10-4. DOI: <https://doi.org/10.1203/00006450-199401000-00003>
28. Kovalova OM, Cherniavska YuI, Pokhylko VI, Akimov OYe, Sliusareva AV. The effect of eNOS gene polymorphism and nitric oxide metabolism indicators on the neonatal consequences in premature babies born from mothers with metabolic syndrome. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 2023;13(3):44-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.6>
29. Luo Z, Jia A, Lu Z, Muhammad I, Adenrele A, Song Y. Associations of the NOS3 rs1799983 polymorphism with circulating nitric oxide and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2019;95(1125):361-71. DOI: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136396>
30. Sofowora G, Dishy V, Xie HG, Imamura H, Nishimi Y, Morales CR, et al. In-vivo effects of Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism. *Pharmacogenetics.* 2001;11(9):809-14. DOI: <https://doi.org/10.1097/00008571-200112000-00009>
31. Bezrukov LO, Volosovets' OP, Shun'ko YeYe, Kryvopustov SP, Hodovanets' Yu D. Neonatolohiia [Neonatology]: navch. pos. Chernivtsi; 2000. 236 s. (in Ukrainian)
32. Tsukahara H, Hiraoka M, Hori C, Tsuchida S, Hata I, Nishida K, et al. Urinary nitrite/nitrate excretion in infancy: comparison between term and preterm infants. *Early Hum Dev.* 1997;47(1):51-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(96\)01768-9](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(96)01768-9)
33. Kavurt S, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Ozcan B, Aydemir O. Increased ADMA levels are associated with poor pulmonary outcome in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(7):864-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1190332>
34. Schlenzig JS, Bervoets K, von Loewenich V, Bohles H. Urinary malondialdehyde concentration in preterm neonates: is there a relationship to disease intensity of neonatal intensive care? *Acta Paediatr.* 1993;82(2):202-5. Erratum in: *Acta Paediatr* 1993;82(6-7):630. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12639.x>
35. Seif El Dein HM, Fahmy N, El Din ZE, Morgan M, Fattah MA, Eltatawy SS. Correlation between increased serum malondialdehyde and spectrum of cranial ultrasonography findings in hypoxic ischemic encephalopathy: could it be used as a predictor of disease severity? *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020;51(1):250. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00369-x>
36. Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S, Reiter RJ, Dugo L, Gitto P, et al. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *J Pineal Res.* 2001;31(4):343-9. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.310409.x>
37. Leo F, Suvorava T, Heuser SK, Li J, LoBue A, Barbarino F, et al. Red Blood Cell and Endothelial eNOS Independently Regulate Circulating Nitric Oxide Metabolites and Blood Pressure. *Circulation.* 2021;144(11):870-89. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049606>
38. Aytakin I, Aksit H, Sait A, Kaya F, Aksit D, Gokmen M, et al. Evaluation of oxidative stress via total antioxidant status, sialic acid, malondialdehyde and RT-PCR findings in sheep affected with bluetongue. *Vet Rec Open.* 2015;2(1): e000054. DOI: <https://doi.org/10.1136/vetreco-2014-000054>
39. Villanueva-Cabello TM, Gutierrez-Valenzuela LD, Salinas-Marín R, Lepez-Guerrero DV, Martinez-Duncker I. Polysialic Acid in the Immune System. *Front Immunol.* 2022;12:823637. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.823637>
40. Christine Klaus, Huan Liao, David H Allendorf, Guy C Brown, Harald Neumann. Sialylation acts as a checkpoint for innate immune responses in the central nervous system. *Glia.* 2021;69(7):1619-36. DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.23945>
41. Sato C, Kitajima K. Disialic, oligosialic and polysialic acids: distribution, functions and related disease. *J Biochem.* 2013;154(2):115-36. DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvt057>
42. Sumida M, Hane M, Yabe U, Shimoda Y, Pearce OM, Kiso M, et al. Rapid trimming of cell surface polysialic acid (PolySia) by exovesicular sialidase triggers release of preexisting surface neurotrophin. *Journal of Biological Chemistry.* 2015;290(21):13202-14. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.638759>
43. Abeln M, Albers I, Peters-Bernard U, Flachsig-Schulz K, Kats E, Kispert A, et al. Sialic acid is a critical fetal defense against maternal complement attack. *The Journal of Clinical Investigation.* 2019;129(1):422-36. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci99945>

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ (ЗА РІВНЕМ НІТРАТІВ, НІТРИТІВ, МАЛОНОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ ТА СІАЛОВИХ КИСЛОТ) У НЕМОВЛЯТ 6-9 МІСЯЧНОГО ВІКУ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І ЯКІ МАЛИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

О. М. Ковальова¹, В. І. Похилько², Ю. І. Чернявська³, С. М. Цвіренко², З. І. Россоха³, А. В. Давиденко²

Відділ розвитку програми медичних гарантій Департаменту розвитку стратегії загального охоплення медичними послугами Національної служби здоров'я України¹ (Київ, Україна),
Полтавський державний медичний університет² (Полтава, Україна),
Експертно-аналітичний медичний центр молекулярної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені Шупика³ (Київ, Україна),

Резюме.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я основними неврологічними причинами інвалідності та смертності новонароджених дітей залишаються асфіксія та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Ступінь ушкодження головного мозку та подальші неврологічні ускладнення визначаються низкою факторів, зокрема тривалістю гіпоксії/ішемії, мозковим кровообігом, незрілістю центральної нервової системи новонароджених, соматичним статусом матерів.

Метою дослідження було встановити особливості метаболізму (за рівнем нітратів, нітритів, малонового діальдегіду та сіалових кислот) у немовлят 6-9 місячного віку, які народилися від матерів з метаболічним синдромом, і які мали гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в ранньому неонатальному періоді, а також вплив варіантів генів *eNOS* (G894T), *IL-1b* (C3953T) на обмін даних метаболітів.

Матеріали та методи. Для досягнення мети проведено проспективне дослідження «випадок-контроль», в яке включено 30 дітей віком 6-9 місяців. Основну групу дослідження склали 16 дітей, які народилися від матерів з метаболічним синдромом і які мали оцінку за шкалою Апгар менше за 7 балів на 5 хвилині, а також мали діагностичні клінічні та нейросонографічні ознаки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, що були виявлені при консультуванні дитячим неврологом у віці 6-9 місяців життя. Групу порівняння складали 14 рандомно відібраних відносно здорових дітей віком 6-9 місяців, які народилися від матерів без метаболічного синдрому і які не мали проявів гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в ранньому неонатальному періоді.

Концентрацію нітритів визначали шляхом визначення діазосполук, що утворилися у реакції з сульфаниловою кислотою, а потім проводили реакцію з α -нафтиламином (Реактив Грісса-Глосвая). Концентрацію вільного малонового діальдегіду визначали методом спектрофотометричного визначення. Концентрацію сіалових кислот в сечі визначали за реакцією з оцтво-сірчанокислим реактивом (реакція Гесса). *Молекулярно-генетичний аналіз* було проведено з використанням букального епітелію в якості біологічного матеріалу. Визначення поліморфних варіантів *IL-1b* 3953C>T (rs1143634) та *eNOS* G894T (rs1799983) проводилось методом полімеразної ланцюгової реакції за допомогою комерційного набору «DreamTaq Green PCR Master Mix» (Thermo Scientific, США) та специфічних олігонуклеотидних послідовностей (Metabion, Німеччина). Статистичний аналіз. Для обробки кількісних величин використовували традиційні методи параметричної та непараметричної статистики: для аналізу якісних ознак, що виражалися в основному у відсотках, було застосовано непараметричні методи. За нормального розподілу даних використовували основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення (M) для визначення центральної тенденції; стандартну похибку середнього значення (m) для точності оцінки середньої, довірчий інтервал (ДІ) для визначення 95 % інтервалу середньої. Гіпотези щодо рівності генеральних середніх перевіряли з використанням двостороннього t-критерію Стьюдента. Порівняння відносних, або виражених у відсотках, величин виконували за допомогою критерію точного двостороннього критерію Фішера. Зв'язки між лічильними перемінними визначали за допомогою множинного регресійного аналізу за Пуассоном. Статистичний аналіз проводили за допомогою пакету прикладних програм STATA 14.0.

Дослідження виконане із дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету (Протокол № 233 від 21.11.2024 року) схвалила дослідження. На проведення досліджень було отримано письмову згоду батьків новонароджених дітей.

Дослідження виконано в рамках НДР кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку», реєстраційний номер 0120U102856, термін виконання 2020-2024 рр.

Результати дослідження. Дослідження показників обміну оксиду азоту у групі обстежуваних дітей показало, що у малюків з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією в період 6-9 місяців життя концентрація нітритів була значно вищою 2,69 нмоль/л порівняно зі здоровими дітьми 1,39 нмоль/л ($p < 0,001$). Аналогічні відмінності отримані і в концентрації нітратів (5,41 vs 2,62; $p < 0,001$). Нами не було отримано достовірних відмінностей у рівнях нітратів, нітритів та малонового діальдегіду залежно від генотипів гену *IL1B* (C3953T, rs1143634), проте ми виявили вищу (на рівні $p < 0,1$) концентрацію сіалових кислот у дітей з генотипом CC, ніж у дітей з генотипом CT або TT. При дослідженні гену *eNOS* (G894T, rs1799983) ми не отримали достовірних відмінностей у рівнях нітратів, нітритів, сіалових кислот та малонового діальдегіду у дітей з різними генотипами. Дослідження виявило достовірний прямий зв'язок (на рівні $p < 0,1$) між рівнем нітратів в сечі у дітей обстежених груп та концентрацією сіалових кислот (Coef. 0,753, $p = 0,062$).

Висновок. Результати дослідження свідчать про підвищення рівнів нітратів (5,41 vs 2,62; $p < 0,001$) та нітритів (2,69 vs. 1,39; $p < 0,001$) у дітей від матерів з метаболічним синдромом у відновному періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, що може вказувати на прогресування патологічних процесів, викликаних гіпоксичним ураженням або ж свідчити про адаптивні механізми відновлення після ушкодження тканин головного мозку. Також було виявлено достовірний прямий зв'язок між рівнем нітратів в сечі у дітей обстежуваних груп та концентрацією сіалових кислот (Coef. 0,753, $p = 0,062$). При цьому ці зміни не асоціювалися з поліморфними варіантами генів *eNOS* (G894T, rs1799983) та *IL1B* (C3953T, rs1143634). Таким чином, визначення концентрації рівня нітратів та нітритів можуть бути впроваджені в клінічну практику для ранньої діагностики та прогнозування можливих ускладнень у дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, оскільки підвищений рівень нітритів, нітратів та сіалових кислот

може слугувати маркером віддалених наслідків гіпоксичного ураження. Це дозволяє розглядати їх як перспективні предиктори неоптимального нервово-психічного розвитку дитини.

Ключові слова: новонароджені; прогнозування; нітрати та нітрити; малоновий діальдегід; сіалові кислоти; гени *eNOS* (G894T, rs1799983) та *IL1B* (C3953T, rs1143634); катамнестичне спостереження; неонатальна захворюваність; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; ендотеліальна дисфункція; несприятливі наслідки.

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>

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>

Zoia Rossokha – PhD, director of Expert-analytical medical center for molecular genetics, Shupyk National Healthcare University of 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=3662124100>

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>

Scopus Author ID:

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59212899500&origin=recordpage>

Контактна інформація:

Ковальова Олена – професор кафедри педіатрії No 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>

Похилько Валерій – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії No 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>

Цвіренко Світлана – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри педіатрії No 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>

Чернявська Юлія – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії No 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>

Россоха Зоя – кандидат медичних наук, директор Експертно-аналітичного медичного центру молекулярної генетики, Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (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>

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

e-mail: a.davydenko@pdmu.edu.ua

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

Scopus Author ID:

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59212899500&origin=recordpage>



Received for editorial office on 11/06/2024

Signed for printing on 15/09/2024

УДК 616.367:616.36-004)053.2-036.06-07
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.9

СИНДРОМ АЛАЖИЛЯ В СУЧАСНОМУ ПОГЛЯДІ МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ ДО ПРОБЛЕМИ

О. В. Щур¹, Г. В. Курило^{1,2}, В. Ф. Петров¹,
О. М. Терлецький¹

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького¹,
Комунальне некомерційне підприємство «Львівське
територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна
лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої
допомоги» Відокремлений підрозділ «Лікарня Святого
Миколая»²
(м. Львів, Україна)

Резюме

Синдром Алажиля – синдром зменшення числа міждольових жовчних протоків або артеріопечінкова дисплазія. Генетичне мультисистемне аутосомно-домінантне порушення з дуже варіабельними проявами, переважним ураженням печінки, серця, розвитком лицевих, скелетних та інших аномалій.

Мета. Опрацювання інформаційних джерел та аналіз власного досвіду з даної патології для надання сучасних знань про синдром Алажиля. Впровадження нових діагностичних та лікувальних методів зважаючи на необхідність і важливість системного мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів з синдромом Алажиля.

Патогенез. Синдром Алажиля, або Уотсона-Міллера, є рідкісним розладом, спричинений мутацією гена *Jagged1* (*JAG1*) – AGS типу 1, а в 2 % випадків гена *NOTCH2* – AGS типу 2, з аутосомно-домінантним типом успадкування. Мутації гена *JAG1* або *NOTCH2* викликають дефект морфогенезу жовчних проток і порушення ангиогенезу, а також аномалії скелету, очей, серцево-судинної системи, нирок.

Діагностика. Враховуючи, що синдром Алажиля проявляється по різному, він може бути первинно запідозреним у різних вікових групах, а за варіабельністю симптомів – виявлений у будь-якого лікаря спеціаліста – неонатолога, педіатра, окуліста, хірурга чи кардіолога та ін. До основних діагностичних критеріїв можна сміливо відносити насамперед патологію печінки, у 75-100 % випадків це гіпоплазія жовчних шляхів, відсутність інтралобулярної жовчної протоки, що клінічно проявляється значним стійким холестазом. До наступної стійкої ознаки синдрому Алажиля належить комбінація холестазу з патологією серцево-судинної систем у 85-95 %. Найчастіше це стеноз периферичної легеневої артерії або дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки, тетрада Фалло, атрезія легені, тощо. До найбільш характерних ознак синдрому також можна віднести патологічні зміни скелету, що зустрічаються від 33-80 % хворих дітей. Присутні хребці «метелики», неповноцінно сформовані хребці, зрощення хребців, *Spina Bifida*. У групі синдрому Алажиля з частотою 20-70 %, за даними різних джерел, діагностовано патологію сечовидільної системи, це – аномалія сечоводів, міхурно-мискові розлади, нирковий тубулярний ацидоз та ін. У 55-75 % пацієнтів з синдромом Алажиля присутні очні зміни – пігментна ретинопатія, кутові судини сітківки, задній ембріотоксон, оптичні друзи. Аномалії судин у 15-35 % хворих – аневризми судин головного мозку, стеноз внутрішньої сонної артерії, хвороба Моя-моя, а також аномалії судин черевної порожнини: коарктація черевної аорти, стеноз ниркових артерій. Однак до практично патогномонічних ознак синдрому Алажиля належать характерні риси обличчя – у 70-95 % пацієнтів відмічається широке чоло, глибоко посажені очі, скошені догори очні щілини, виступаючі вуха, прямиий ніс з цибулиним кінчиком, загострене підборіддя з ефектом трикутного обличчя.

Клінічні прояви. У 80-100 % пацієнтів з синдромом Алажиля першим маніфестуючим клінічним проявом є патологія печінки у дуже різноманітних проявах. У новонароджених та пацієнтів раннього віку він проявляється холестазом з клінічною картиною дуже схожою на біліарну атрезію. Жовтяниця з'являється на 2-3 добу життя, тобто в звичайні для фізіологічної жовтяниці строки. Приблизно у 2/3 досліджуваних нами пацієнтів мав місце «світлий проміжок» – зменшення інтенсивності жовтяниці до кінця 1-2 тижня життя з наступним поступовим її збільшенням і появою зеленуватого відтінку до кінця 1 місяця. Ахолія випорожнень є найбільш раннім та постійним клінічним симптомом хвороби. Характерним є відсутність гепатомегалії при народженні з наступним збільшенням розмірів печінки та змінами її консистенції від еластичної до щільної протягом перших 2-х місяців життя. Приблизно на 1 місяці життя можливим є розвиток геморагічного синдрому (кровотеча із слизових оболонок ШКТ, пупкової ранки, внутрішньочерепні крововиливи), що обумовлені дефіцитом вітамін К-залежних факторів згортання крові в результаті порушення процесів всмоктування вітаміну К у кишечнику, що ми спостерігали у 3 пацієнтів. До п'ятирічного віку у 15-30 % дітей з синдромом Алажиля захворювання може різко прогресувати з наростанням печінкової недостатності, портальної гіпертензії.

Лікування. Основним завданням лікування у дитини з синдромом Алажиля є боротьба з холестазом, та зменшення виснажливих проявів зуду. Використовується урсодезоксихолева кислота, холестирамін, рифампіцин, ондансетрон, налтрексон та ін. Абсолютно ревелюційним було включення в терапію синдрому Алажиля препарату марліоксібат, дія якого базується на дослідженні ролі інгібіторів транспортерів жовчних солей у верхніх відділах клубової кишки. Необхідність трансплантації печінки як правило виникає у частини пацієнтів з синдромом Алажиля, що ускладнився термінальною стадією печінкової недостатності, важкої портальної гіпертензії. Однією з причин трансплантації при синдромі Алажиля також є розвиток гепатоцелюлярної карциноми. За нашим спостереженням та даними інших

центрів, трансплантація повністю вирішує ці проблеми і має успішний результат, так як доведено, що синдром Алажиля не рецидивує в трансплантанті.

Висновки.

1. Синдром Алажиля – рідкісне небезпечне для життя аутосомно-домінантне захворювання, що зумовлює гіпоплазію жовчних шляхів та значне холестатичне ураження печінки.

2. Трансплантація печінки як метод радикального лікування синдрому Алажиля повинна розглядатись до періоду незворотніх змін з урахуванням збереження фізичного і розумового розвитку дитини.

3. Практично всі діти з синдромом Алажиля мають супутні вроджені вади серця або аномалії мозкових артерій. Тому встановлений діагноз синдрому Алажиля є показом до ретельного обстеження серцево-судинної системи. Доцільно виконати щонайменше ехокардіографічне обстеження та МРТ головного мозку.

Ключові слова: синдром Алажиля; дитина; холестази; трансплантація печінки.

Вступ

Синдром Алажиля (СА) – це синдром, обмовлений зменшенням кількості міждольових жовчних протоків або артеріопечінкова дисплазія. Генетичне мультисистемне аутосомно-домінантне порушення з дуже варіабельними проявами, переважним ураженням печінки, серця, розвитком лицевих, скелетних та інших аномалій [1,2], має статус орфанного захворювання. СА або синдром Уотсона-Алажиля, зустрічається з частотою 1 випадок на 30000-50000 живонароджених дітей. За даними Європейського реєстру трансплантації печінки, у структурі захворювань, при яких проводилась трансплантація печінки, провідне місце займають холестатичні захворювання. Їх частка складає до 75 % у дітей до 2 років і до 43 % у дітей до 15 років [3]. Переважно це пацієнти, які мають біліарну атрезію, дефіцит А1 антитрипсину, хворобу Байлера, а також, СА. При детальному аналізі артеріопечінкова дисплазія при СА є складним комплексом патологічних процесів, котрі у випадку швидкого прогресування вирішуються шляхом трансплантації печінки. Ключовим патогенетичним механізмом при СА є порушення морфогенезу жовчних процесів і синтезу білків, що задіяні у транспортній схемі [4].

Мета роботи. Опрацювання інформаційних джерел та аналіз власного досвіду з даної патології для надання сучасних знань з СА. Впровадження нових діагностичних та лікувальних методів, зважаючи на необхідність і важливість системного мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із синдромом Алажиля.

Історичний експурс. У 1969 р. Даніель Алажилль (французький педіатр-гепатолог) та його колеги опублікували дослідницьку статтю, у якій докладно описані характеристики синдрому, який він назвав «синдромом нестачі жовчних протоків» [5]. У дослідницькій статті проаналізовано 25 дітей з «синдромом нестачі жовчних протоків», у яких на додаток до дисфункції печінки, були виявлені специфічні порушення функції. Окрім того, у різних по важкості патологічних процесах були задіяні нирки, серце, відмічалися анатомічні зміни обличчя та хребта. Вперше була висловлена думка, що така комбінація патологій може бути спричинена однією етіологією [5]. Сукупність ознак назвали синдромом Алажиля – за автором, який його вперше описав у 1969 році. У 1973 р. Уотсоном

і Міллером були описані синдромальні зміни з боку серцево-судинної системи. Зокрема, було описано 9 випадків неонатальної хвороби печінки та стенозу легеневої артерії у немовлят та висловлено гіпотезу сімейного успадкування цього нового синдрому [6]. У 1975 р. Д. Алажилль та його колеги помітили, що у госпіталізованих 15 з 30 дітей із хронічним холестазом, спричиненим гіпоплазією проток печінки, також було діагностовано комбінацію характерних рис обличчя, вади розвитку дуг хребців у формі метелика, серцеві шуми та затримку фізичного, розумового та статевого розвитку [7]. Узагальнюючи отримані дані, сукупність зазначених патологій було визначено як СА. Спостереження, задокументовані науковцями, спонукали до дослідження способу успадкування СА, який зараз встановлено як аутосомно-домінантний тип успадкування, незважаючи на варіації прояву хвороби. У 1986 р. Берне та його колеги задокументували делецію 20-ї хромосоми у немовляти жіночої статі з артеріально-печінковою дисплазією [8]. У 1994 та 1997 рр., майже через 30 років після перших публікацій, що описують синдром Алажиля, кілька генетичних дослідницьких груп незалежно один від одного, ідентифікували патогенні варіації в гені JAGGED1 (JAG1) з використанням методів точного картування для 20-ї хромосоми у пацієнтів із СА [9,10]. У 2000-х роках дослідники також ідентифікували варіанти гена NOTCH2 у невеликій кількості пацієнтів із СА. Разом генетичні варіації JAG1 (94 %-96 %) і NOTCH2 (1 %-2 %) складають приблизно 97 % випадків СА [11,12].

Патогенез. Синдром Алажиля або синдром Уотсона-Міллера, вважається рідкісним розладом, спричиненим мутацією гена Jagged1 (JAG1) – AGS типу 1, а в 2 % випадків гена NOTCH2 – AGS типу 2, з аутосомно-домінантним типом успадкування. Мутації гена JAG1 або NOTCH2 викликають дефект морфогенезу жовчних протоків і порушення ангиогенезу, а також аномалії скелету, очей, серцево-судинної системи та нирок [13]. Близько 40 % пацієнтів успадковують мутацію від батьків. У 60 % мутації відбуваються de novo. У батьків носіїв мутації шанс передати їх дітям складає 50 %. Первинні ознаки у новонароджених та дітей раннього віку проявляються вираженим холестазом у комбінації з вродженою вагою серця та іншими супутніми вадами [14]. СА викликається мутацією в гені JAG1 або NOTCH2, кожен з яких виробляє

трансмембранні білки, які беруть участь у сигнальному шляху notch. Мутація гена JAG1 (JAGGED) (94-99 %), розташованого на 20-й хромосомі, або гена NOTCH2 (1-4 %), розташованого на короткому плечі 1-ї хромосоми. Ген NOTCH2 кодує білок notch, ген JAG1 кодує білок клітинної поверхні Jagged1, ліганд для рецепторів notch [15]. Сигнали, що надходять від цих рецепторів, беруть участь в органогенезі. Мутації в цих генах викликають мультисистемні клінічні прояви СА. У більшості випадків мутації в гені JAG1 є скороченнями білків, інші ж включають делеції генів і міссенс-мутації. З усіх залучених органів СА найбільше впливає на печінку та серце. Експресія Jagged1 в мезенхімі ворітної вени необхідна для формування жовчних проток. Сигнали Notch2 важливі для диференціації гепатобластів у клітини жовчного епітелію та їх виживання. Тому класичним печінковим проявом захворювання є недостатність міждолькової жовчної протоки внаслідок дефекту морфогенезу жовчних проток. Порушення сигналізації notch2 призводить до дефектного ембріогенезу в серці. Мезодермальні клітини не можуть диференціюватися в кардіоміоцити; також можуть виникати дефекти ендокардіальної подушки та аномалії клапанів правих відділів серця [16]. Jagged1 необхідний для ангиогенезу, і сильна експресія була відзначена в усіх основних системних артеріях. Його дефект призводить до різноманітних судинних аномалій, які спостерігаються при цій патології. Доведено, що мутації при СА успадковуються лише в 30-50 % випадків, тоді як мутації de novo становлять решта 50 %. Діагностувати СА можна за допомогою пренатальних генетичних тестів і методів передімплантаційної діагностики. Однак, оскільки немає прямої кореляції між генотипом і фенотипом, незважаючи на позитивний аналіз мутацій, батьків потрібно попередити про клінічний перебіг можливого захворювання [17]. Основним патогенетичним механізмом при СА є порушення морфогенезу жовчних протоків і синтезу білків, що беруть участь в гепатобіліарній транспортній системі [18,19].

Діагностика. Традиційно в клінічній практиці СА розглядається саме як артеріопечінкова дисплазія печінки з супутніми особливостями фенотипу, що візуально свідчать про можливу патологію. Однак фенотип з особливостями різних аномалій не завжди може бути надійною ознакою. Тому постановка діагнозу вимагає чіткого набору критеріїв [20].

Враховуючи, що СА проявляється по різному, він може бути первинно запідозреним у різних вікових групах, а за варіабельністю симптомів – виявлений у будь-якого лікаря спеціаліста – неонатолога, педіатра, окуліста, хірурга чи кардіолога та ін. Прояви його можуть бути індивідуальними і не мати яскравої клінічної картини, або включати всі найважчі комбінації з важким ураженням печінки та серцево-судинної системи. На сьогоднішній день, незважаючи на досягнутий прогрес, є багато відкритих запитань у розумінні цього захворювання [21]. І все-таки до основних діагностичних критеріїв можна сміливо відносити насамперед

патологію печінки, у 75-100 % випадків це гіпоплазія жовчних шляхів, відсутність інтралобулярної жовчної протоки, що клінічно проявляється значним стійким холестазом [21].

До наступної стійкої ознаки СА належить комбінація холестазу з патологією серцево-судинної системи у 85-95 % за даними різних авторів. Найчастіше це стеноз периферичної легеневої артерії або дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки, тетрада Фалло, атрезія легені, тощо [17, 22]. До найбільш характерних ознак синдрому також можна віднести патологічні зміни скелету, що зустрічаються від 33-80 % хворих дітей. Присутні хребці «метелики», неповноцінно сформовані хребці, зрощення хребців, Spina Bifida [23]. У групі СА з частотою 20-70 % за даними різних джерел діагностовано патологію сечовидільної системи, це – аномалія сечоводів, міхурно-мискові розлади, нирковий тубулярний ацидоз та ін. [24]. У 55-75 % пацієнтів з СА присутні очні зміни – пігментна ретинопатія, кутові судини сітківки, задній ембріотоксон, оптичні друзи [25, 26]. Аномалії судин у 15-35 % хворих – аневризми судин головного мозку, стеноз внутрішньої сонної артерії, хвороба Моя-моя, а також аномалії судин черевної порожнини: коарктація черевної аорти, стеноз ниркових артерій [27-29]. Однак до практично патогномонічних ознак СА належать характерні риси обличчя – у 70-95 % пацієнтів відмічається широке чоло, глибоко посаджені очі, скошені догори очні щілини, виступаючі вуха, прямий ніс з цибулиним кінчиком, загострене підборіддя з ефектом трикутного обличчя [30] (Рис. 1).



Рис. 1. Пацієнтка М. віком 3 роки з синдромом Алажиля та характерними рисами обличчя.

Ураження нирок, які є у дітей з СА, можна розділити на структурні і функціональні. До структурних належать агенезія нирок, гіпоплазія, дисплазія, кістозні трансформації та гідронефроз, обструктивні захворювання сечоводів. Функціональні розлади: гломеруло-нефрит, тубулярний нефрит та інтерстиціальний нефрит. Лікування супутньої ниркової патології при СА потребує спостереження нефролога, антибіотикопрофі-

лактики, з подальшими корекціями терапії в залежності від комплексного стану пацієнта [24, 31].

Серцево-судинні прояви спостерігаються у 75-95 % хворих з СА. Найпоширеніші аномалії стосуються вихідного тракту правого шлуночка, особливо розгалуженої легеневої артерії – 56 % пацієнтів. Часто зустрічається також периферичний легеневий стеноз або клапанний легеневий стеноз [6, 32, 33]. Пацієнти також можуть мати складні структурні захворювання серця, такі як тетрада Фалло або подвійний вихід правого шлуночка. Інші ураження включають дефект перегородки, праву дугу аорти, коарктацію аорти, синдром гіпоплазії лівого серця та подвійну верхню порожнисту вену. Ураження серця при СА є важливим, оскільки воно залишається основною причиною смертності, особливо в дитячому віці. Аномалії серця та судин супроводжують практично всіх пацієнтів з СА [34]. Поєднання важкої вади серця з печінковою недостатністю при СА є поганою прогностичною ознакою, окрім того, печінкова недостатність знижує результати виживання дітей після кардіохірургічних втручань [22,32].

Найчастішою серцево-судинною аномалією при СА є стеноз та гіпоплазія легеневих артерій, на них припадає майже 75 % усіх вроджених вад серця. У половини випадків ураження легеневих артерій ізольовані, у решти пацієнтів поєднуються з іншими дефектами серця. Потрібно відмітити, що легеневі артерії, як правило, уражені з обох сторін, гіпоплазовані на всьому протязі, з додатковими фокальними стенозами на рівні часткових та сегментарних гілок [13, 17, 32, 35]. Інші вади правих відділів серця складають близько 20 % патологій серця, це – тетрада Фалло, атрезія легеневої артерії з великими аорто-легеневими колатераліями, ізольований клапанний та надклапанний стенози легеневої артерії, спільний артеріальний стовбур [13, 32, 36]. Вади лівих відділів серця виявляють у 11 %, до них належать аномалії аортального клапана, надклапанний стеноз аорти, перерив дуги аорти, коарктація аорти, аневризма синуса Вальсальви, аномальний дренаж легеневих вен, стеноз легеневих вен, гіпертрофічна кардіоміопатія [32, 33, 37]. У 6 % діагностують особливо рідкісну кардіологічну комбінацію, а саме – одночасне поєднання вроджених вад лівих та правих відділів серця, наприклад, тетради Фалло з вадой аортального клапана [28, 36]. В решти випадків трапляються дефекти міжпередсердної і міжшлуночкової перегородок, аномалії порожнистих вен, атріовентрикулярна комунікація, відкрита артеріальна протока, відходження коронарної артерії від легеневої артерії, судинне кільце [17, 28, 36,]. Окрему настороженість викликають аномалії мозкових артерій через ризик фатальних та інвалідизуючих внутрішньочерепних крововиливів. Сприяючим фоном для таких кровотеч виступає знижена здатність печінки синтезувати фактори згортання та реноваскулярна артеріальна гіпертензія [1, 38]. Цереброваскулярні патології діагностують у 23-56 % дітей. Захворювання переважно захоплюють басейн внутрішніх сонних артерій з однієї або двох сторін одночасно. Зміни в судинах представлені стенозами,

доліхоекстатичними судинами, аневризмами і хворобою Моя-моя [1, 27, 29, 39, 40]. Як показують нещодавні повідомлення, аномалії вісцеральних артерій спостерігаються найменш часто – їх виявляють у 5 % пацієнтів з СА. Патологічні зміни представлені важкими стенозами та прогресуючими аневризмами черевного стовбура, ниркових, мезентеріальних, селезінкової та панкреатодуоденальної артерій [38]. Крім того, в літературі наявні доповіді про випадки синдрому середньої аорти, стенозів підключичних артерій, периферичних артерій кінцівок, артеріовенозних мальформацій [16, 35, 41].

У пацієнтів з СА можуть бути залучені як передня, так і задня камери ока. Задній ембріотоксон, аномалія Аксенфельда та мікророгівка є переважаючими аномаліями передньої камери, тоді як пігментна ретинопатія, аномалії головки зорового нерва та патологічні судини є типовими знахідками в задньому сегменті ока. Аномалії не порушують функціональний стан хворого але є важливим компонентом постановки діагнозу. Пігментна ретинопатія може спостерігатися у 75 % пацієнтів з СА [25, 42]. Пацієнти можуть мати дефекти периферичного поля зору разом із нікталопією. Природна історія прогресування дефектів поля зору у пацієнтів з СА залишається невизначеною. Хронічний холестаза цих пацієнтів може призвести до дефіциту вітаміну А і до виразки рогівки, рубця на рогівці та ксерозу очного дна, що призведе до втрати зору. Тому швидка діагностика є важливою, і таким пацієнтам слід запропонувати раннє лікування [25, 43].

Постановка діагнозу СА у новонародженого вимагає дуже уважного огляду і аналізу. Лабораторні дослідження мають включати дослідження жовчі, ЛДГ, ГГТ, холестерину, при класичних випадках СА рівень активності амінотрансфераз не є показово високим, але буде визначатись значна гіперхолестеринемія і тригліцидеридемія, висока ГГТП [3, 44]. Важливо пам'ятати, що час диференційної діагностики з біліарною атрезією є обмеженим, а інші форми холестазу мають подібну картину – дефіцит А1 антитрипсину, муковісцидоз та інші метаболічні хвороби. Підвищення рівня прямої фракції білірубіну, ГГТП, АЛТ, АСТ, свербіж, спленомегалія та інші патологічні зміни у печінці зумовлені, як було вище сказано, відсутністю міждолькової протоки, а співвідношення жовчних протоків до портальних шляхів менше на половину. Кількість і ступінь гіпоплазії проток залежить від віку пацієнта, а описані випадки холангіодеструктивних змін у пацієнтів залежать саме від ступеню вираженості гіпоплазії. Характерними для гістологічних досліджень хворих з СА є важкий білірубіностаз та запальний портальний фіброз. Таким чином, при негативному розвитку процесу наслідком є цироз та інколи гепатоцелюлярна карцинома [1, 44, 45].

Для підозри на СА необхідно не менше чотирьох критеріїв. Діагноз може бути встановлено також за наявності сімейного анамнезу СА та генетично підтвердженої мутації JAG1. А також при позитивному генетичному дослідженні та клінічно вираженими ознаками [18, 19, 21, 46].

Клінічні прояви. У 80-100 % пацієнтів з СА першим маніфестуючим клінічним проявом є патологія печінки у дуже різноманітних проявах. У новонароджених та пацієнтів раннього віку він проявляється холестазом з клінічною картиною, дуже схожою на біліарну атрезію. Жовтяниця з'являється на 2-3 добу життя, тобто в звичайні для фізіологічної жовтяниці строки. Приблизно у 2/3 досліджуваних нами пацієнтів мав місце «світлий проміжок» – зменшення інтенсивності жовтяниці до кінця 1-2 тижня життя з наступним поступовим її збільшенням і появою зеленуватого відтінку до кінця 1 місяця. Ахолія випорожнень є найбільш раннім та постійним клінічним симптомом хвороби. Сеча темна. Характерним є відсутність гепатомегалії при народженні з наступним збільшенням розмірів печінки та змінами її консистенції від еластичної до щільної протягом перших 2-х місяців життя [3, 31, 44, 47]. Приблизно на 1 місяці життя можливим є розвиток геморагічного синдрому (кровотеча із слизових оболонок ШКТ, пупкової ранки, внутрішньочерепні крововиливи), що обумовлені дефіцитом вітамін К-залежних факторів згортання крові в результаті порушення процесів всмоктування вітаміну К у кишечнику, що ми спостерігали у 3 пацієнтів. Відомо, що всмоктування жиророзчинних вітамінів відбувається за участі жовчі, що не поступає у кишечник [48, 49]. У віці 1-2 місяці, як правило, формується дефіцит ваги, ступінь вираженості якого залежить від харчування дитини. Найбільш виражений дефіцит спостерігається при грудному харчуванні або використанні штучних сумішей, які рекомендуються для харчування здорових новонароджених дітей. При використанні лікувального харчування дефіцит ваги може бути відсутнім або мінімально вираженим [19, 50].

Підтвердження генотипу СА не дає прогнозу на тяжкість ураження печінки. До п'ятирічного віку у 15-30 % дітей з СА захворювання може різко прогресувати з наростанням печінкової недостатності, портальної гіпертензії. Крім можливого розвитку печінкової недостатності, важкою проблемою для пацієнта з СА є свербіж – це безсоння, виснажливий зуд з значними пошкодженнями шкірних покривів та вторинними інфекціями [51, 52]. У пацієнтів зі значно високим рівнем холестерину розвиваються ксантоми, що спричиняють дисморфізм та різні тілесні спотворення (Рис. 2).

У пацієнтів зі значно високим рівнем холестерину розвиваються ксантоми, що спричиняють дисморфізм та різні тілесні спотворення. Також загрозу може становити розвиток довгострокових серцево-судинних ускладнень. Хронічний холестаза у певної категорії пацієнтів ускладнюється остеодистрофією і частими переломами. Хронічне порушення всмоктування вітаміну К сприяє розвитку кровотеч. Сукупність таких обставин у важких випадках створює неймовірно важкі умови для життя пацієнта і є причиною постійного перебування у різнопрофільних стаціонарах [48, 53].



Рис. 2. Пацієнт В. віком 8 років із синдромом Алажиля та слідами розчухів і наявністю ксантом.

За 15 років у нашій клініці спостерігалось 12 пацієнтів з підтвердженим СА, з них 5 дівчаток і 7 хлопчиків. Перебіг захворювання у 3 дітей потребував трансплантації. Основним показом була наростаюча печінкова недостатність, важкий зуд, важка форма ураження ксантомами обличчя та кінцівок, наростаючі прояви портальної гіпертензії. Усі пацієнти відставали в рості та інтелектуальному розвитку.

Лікування. Основним завданням лікування у дитини з СА є боротьба з холестазом, та зменшення виснажливих проявів зуду. Використовується урсодезоксихолева кислота, холестирамін, рифампіцин, ондансетрон, налтрексон та ін. Абсолютно революційним було включення в терапію СА препарату марліоксібат, дія якого базується на дослідженні ролі інгібіторів транспортерів жовчних солей у верхніх відділах клубової кишки. Використання препарату значно покращує стан організму пацієнта за рахунок зменшення холестаза [54-56]. Однак симптоматичне покращення не змінює природний перебіг СА. Часом у важких випадках також симптоматичне покращення дає плазмаферез. У кількох повідомленнях знаходилась інформація про спроби хірургічного відведення жовчі зовнішнім та внутрішнім методом у доциротичній стадії захворювання з метою усунути розвиток ксантом. Але така тактика також не впливає на природу захворювання. При тривалому підвищенні білірубину вище 6,5 мг/дл і холестерину вище 220 мг/дл прогресує розвиток циротичних змін і печінкова недостатність [57, 58].

До препаратів першої необхідності при лікуванні СА належать жовчогінні з гепатопротекторною та холангіопротекторною дією, такі як: урсодезоксихолева кислота в розрахунку 10-20 мг/кг/добу, фенобарбітал в якості жовчогінного і заспокійливого засобу, що індукує мікросоми печінки в дозі 5-10 мг/кг/добу, холестерамін-аніонообмінна смола, що не розсмоктується, зв'язує жовчні кислоти – 0,5 г/кг/добу, рифампіцин – індукція цитохрому P450, 6-альфа-гідроксилування жовчних кислот – 10 мг/кг/добу, наптрексон – опіоїдний антагоніст – 0,25 мг/кг/добу, ондансетрон – 0,1-0,2 мг/кг/день, дифенгідрамін, антигістамінні препарати [57, 59].

Значне покращення спостерігалось у пацієнтів, що мали можливість отримувати марліюксидат – інгібітор транспорту жовчних кислот в термінальному відділі клубової кишки – 0,1-0,2 мг/кг/добу [54-56].

Необхідність трансплантації печінки як правило виникає у частини пацієнтів з СА, що ускладнився термінальною стадією печінкової недостатності, важкої портальної гіпертензії. Однією з причин трансплантації при СА також є розвиток гепатоцелюлярної карциноми. У таких пацієнтів тривало спостерігається збільшення показника альфа-фетопроїєну [60, 61].

За нашим спостереженням та даними інших центрів трансплантація повністю вирішує ці проблеми і має успішний результат, оскільки доведено, що СА не рецидивує в транспланті. Важким моментом у лікуванні трансплантованих пацієнтів був вибір донора, адже СА є аутомно-домінантним розладом і кожен з батьків може нести дефектний ген [62]. Родинним донорам проводився класичний скринінг функції печінки та черевної порожнини, біопсія пункційним методом для виключення міждолькової жовчної протоки. За нашим досвідом, навіть при відсутності стигми чи фенотипових ознак, біопсія є обов'язковою при кваліфікації родичів першого порядку на донорство пацієнта з СА [62, 63]. У нашій групі трансплантованих пацієнтів усі вимагали донорського органу у зв'язку з дискваліфікацією обох родичів першого порядку.

За даними різних авторів, у зв'язку з відсутністю чіткої кореляції, генотип-фенотип генетичні дослідження і їх роль у донорстві дітям не є чітко визначеними і родичі не розглядаються як донори при ускладненому СА [64]. Траплялись випадки, де показами необхідності трансплантації був некорегований зуд, ускладнений хронічними інфекціями, рецидивуючі важкі переломи, ксантоми з деформаціями та спотворення обличчя. Відставання зросту і розвитку має як правило генетичну основу і є основним показом до

трансплантації. Що стосується зросту, то навіть після трансплантації кінцевий зріст пацієнта може залишатись нижчим, ніж у однолітків. Існують думки, що частина пацієнтів з СА мають вроджену резистентність до гормону росту [65].

Усі пацієнти, що знаходились на лікуванні у нашій клініці, поступили для диференційної діагностики з діагнозом біліарна атрезія. Обидва захворювання мають подібні прояви холестази у неонатальному віці, а саме: ахолічний стілець, гіпоплазія зовнішніх жовчовивідних шляхів, а саме жовчного міхура, високий рівень білірубіну, підвищення активності АСТ, АЛТ, ГГТ, інколи у пацієнтів з біліарною атрезією також виявляються вроджені вади серця [66, 67].

При проведенні біопсії печінки, яка є остаточним критерієм діагнозу при біліарній атрезії, необхідно враховувати, що протягом перших 30 днів життя пацієнтів гістологічні ознаки характерні для біліарної атрезії можуть бути змазані [67].

Для успішного лікування біліарної атрезії проведення своєчасної портоентеростомії за Касаї є найбільш успішним і ефективним методом лікування. Випадково виконані портоентеростомії при СА, за даними різних центрів, демонструють гірший результат і необхідність трансплантації у більш ранньому віці, однак на результат проведеної трансплантації не впливають [68, 69]. Тому швидка діагностика є важливою і таким пацієнтам слід запропонувати раннє лікування.

Висновки

1. Синдром Алажиля – рідкісне небезпечне для життя аутомно-домінантне захворювання, що зумовлює гіпоплазію жовчних шляхів та значне холестатичне ураження печінки.

2. Трансплантація печінки як метод радикального лікування синдрому Алажиля повинна розглядатись до періоду незворотніх змін з урахуванням збереження фізичного і розумового розвитку дитини.

3. Практично всі діти з синдромом Алажиля мають супутні вроджені вади серця або аномалії мозкових артерій. Тому встановлений діагноз синдрому Алажиля є показом до ретельного обстеження серцево-судинної системи. Доцільно виконати щонайменше ехокардіографічне обстеження та МРТ головного мозку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. За рахунок власних коштів.

Література:

1. Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:353-64. DOI: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S295441>
2. Habash N, Ibrahim SH. The Global Alagille Alliance study: Redefining the natural history of Alagille syndrome. *Hepatology.* 2023;77(2):347-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.32760>
3. Isa HM, Alahmed FA. Clinical, laboratory, radiological, and genetic characteristics of pediatric patients with Alagille syndrome. *Adv Biomed Res.* 2023;12:155. DOI: https://doi.org/10.4103/abr.abr_201_22
4. Chiang CM, Jeng YM, Ho MC, Lai MW, Li HY, Chen PL, et al. Different clinical and genetic features of Alagille patients with progressive disease versus a jaundice-free course. *JGH Open.* 2022;6(12):839-45. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12830>
5. Alagille D, Habib E, Thomassin N. L'atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. *J Par Pediatr.* 1969;301:301-18.

6. Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child.* 1973;48(6):459-66. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.48.6.459>
7. Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr.* 1975;86(1):63-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(75\)80706-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(75)80706-2)
8. Byrne JL, Harrod MJ, Friedman JM, Howard-Peebles PN. Del(20p) with manifestations of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med Genet.* 1986;24(4):673-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320240411>
9. Oda T, Elkahoun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet.* 1997;16(3):235-42. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng0797-235>
10. Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet.* 1997;16(3):243-51. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng0797-243>
11. Flynn DM, Nijjar S, Hubscher SG, de Goyet Jde V, Kelly DA, Strain AJ, et al. The role of notch signaling in the development of intrahepatic bile ducts. *J Pathol.* 2004;204(1):55-64. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.1615>
12. Kodama Y, Hijikata M, Kageyama R, Shimotohno K, Chiba T. The role of notch signaling in the development of intrahepatic bile ducts. *Gastroenterology.* 2004;127(6):1775-86. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.004>
13. Ahn KJ, Yoon JK, Kim GB, Kwon BS, Go JM, Moon JS, et al. Alagille syndrome and a JAG1 mutation: 41 cases of experience at a single center. *Korean J Pediatr.* 2015;58(10):392-7. DOI: <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.10.392>
14. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Current understanding of pathogenesis, and challenges in diagnosis and management. *Clin Liver Dis.* 2022;26(3):355-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.002>
15. Hatim O, Xu M, Pavlinov I, Linask K, Beers J, Zou J, et al. Generation of an Alagille Syndrome (ALGS) patient-derived induced pluripotent stem cell line (TRNDi036-A) carrying a heterozygous mutation (p.Cys693*) in the JAG1 gene. *Stem Cell Res.* 2024;77:103429. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2024.103429>
16. Zheng Y, Peng Y, Zhang S, Li L, Peng Y, Yin Q. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Combined Alagille Syndrome in a Patient With Double Gene Variations of RASA1 and NOTCH2. *Front Genet.* 2019;10:1088. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01088>
17. McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, Piccoli DA, Emerick KM, Spinner NB, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation.* 2002;106(20):2567-74. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000037221.45902.69>
18. Chen Y, Sun M, Teng X. Clinical and genetic analysis in Chinese children with Alagille syndrome. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):688. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03750-z>
19. Pinon M, Kamath BM. What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics and therapeutic approaches. *Curr Opin Pediatr.* 2024;36(5):524-36. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001380>
20. Halma J, Lin HC. Alagille syndrome: understanding the genotype-phenotype relationship and its potential therapeutic impact. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;17(9):883-92. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2255518>
21. Cheng K, Rosenthal P. Diagnosis and management of Alagille and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatol Commun.* 2023;7(12):e0314. DOI: <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000314>
22. Mainwaring RD, Felmlly LM, Collins RT, Hanley FL. Impact of liver dysfunction on outcomes in children with Alagille syndrome undergoing congenital heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;63(1):ezac553. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac553>
23. Gill KG. Congenital musculoskeletal anomalies – key radiographic findings. *Pediatr Radiol.* 2022;52(4):777-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05200-x>
24. Di Pinto D, Adragna M. Renal manifestations in children with Alagille syndrome. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(2):149-53. DOI: <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.149>
25. Ho DK, Levin AV, Anninger WV, Piccoli DA, Eagle RC Jr. Anterior Chamber Pathology in Alagille Syndrome. *Ocul Oncol Pathol.* 2016;2(4):270-5. DOI: <https://doi.org/10.1159/000446804>
26. Prasad D, Bhargavanshi A. Ocular manifestations of liver disease in children: Clinical aspects and implications. *Ann Hepatol.* 2020;19(6):608-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.11.009>
27. Carpenter CD, Linscott LL, Leach JL, Vadivelu S, Abruzzo T. Spectrum of cerebral arterial and venous abnormalities in Alagille syndrome. *Pediatr Radiol.* 2018;48(4):602-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-017-4043-2>
28. Lee PS, Silva Sepulveda JA, Del Campo M, Leibel SL, Hildreth A, Marc-Aurele KL. A neonatal case of vascular ring with Alagille syndrome. *SAGE Open Med Case Rep.* 2023;11:2050313X231197321. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050313X231197321>
29. Cerron-Vela CR, Tierradentro-García LO, Rimba ZL, Andronikou S. Evolution of cerebrovascular imaging and associated clinical findings in children with Alagille syndrome. *Neuroradiology.* 2024;66(8):1325-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-024-03316-z>
30. Huang T, Yang G, Dang X, Ao F, Li J, He Y, et al. Implementing targeted region capture sequencing for the clinical detection of Alagille syndrome: An efficient and cost-effective method. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):6876-81. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7429>
31. Semenova N, Kamenets E, Annenkova E, Marakhonov A, Gusarova E, Demina N, et al. Clinical characterization of Alagille syndrome in patients with cholestatic liver disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11758. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241411758>
32. Yuan SM. Pulmonary artery pathologies in Alagille syndrome: a meta-analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2022;18(2):111-7. DOI: <https://doi.org/10.5114/aic.2022.118526>
33. Zeng HS, Zhang ZH, Hu Y, Zheng GL, Wang J, Zhang JW, et al. Alagille syndrome associated with total anomalous pulmonary venous connection and severe xanthomas: A case report. *World J Clin Cases.* 2022;10(25):8932-8. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i25.8932>
34. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology.* 2023;77(2):512-29. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.32761>
35. Yokoyama K, Minami T, Seki M, Okada Y, Kumagai H, Yamagata T. A boy with Alagille syndrome coexisting with mid-aortic syndrome and renovascular hypertension. *J Cardiol Cases.* 2019;21(1):28-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2019.09.010>

36. Fattouh AM, Mogahed EA, Hamid NA, Sobhy R, Saber N, El-Karakasy H. The prevalence of congenital heart defects in infants with cholestatic disorders of infancy: a single-centre study. *Arch Dis Child.* 2016;101(9):803-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309589>
37. Bhagia G, Hussain N, Arty F, Bansal P, Biederman R. Parachute mitral valve and mid-aortic syndrome – unusual associations of Alagille syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2024;11(6):004545. DOI: https://doi.org/10.12890/2024_004545
38. Sanada Y, Naya I, Katano T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, et al. Visceral artery anomalies in patients with Alagille syndrome. *Pediatr Transplant.* 2019;23(2): e13352. DOI: <https://doi.org/10.1111/ptr.13352>
39. Emerick KM, Krantz ID, Kamath BM, Darling C, Burrowes DM, Spinner NB, et al. Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):99-107. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000162776.67758.2f>
40. Rock NM, Demaret T, Stephenne X, Scheers I, Smets F, McLin VA, et al. Intracranial hypertension and papilledema in a large cohort of pediatric patients with alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(5):655-62. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002883>
41. Shimohata H, Imagawa K, Yamashita M, Ohgi K, Maruyama H, Takayasu M, et al. An adult patient with Alagille syndrome showing mainly renal failure and vascular abnormality without liver manifestation. *Intern Med.* 2020;59(22):2907-10. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4780-20>
42. Hingorani M, Nischal KK, Davies A, Bentley C, Vivian A, Baker AJ, et al. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106(2):330-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)90072-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)90072-6)
43. Vitiello L, De Bernardo M, Guercio Nuzio S, Mandato C, Rosa N, Vajro P. Pediatric liver diseases and ocular changes: What hepatologists and ophthalmologists should know and share with each other. *Dig Liver Dis.* 2020;52(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.11.009>
44. Li D, Mao K, Sun J, Liu J, Zhang C. Clinical and Laboratory Characteristics in Children with Alagille Syndrome: Experience of a Single Center. *Int J Gen Med.* 2023;16:77-83. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S382430>
45. Eiamkulbutr S, Tubjareon C, Sanpavat A, Phewplung T, Srisan N, Sintusek P. Diseases of bile duct in children. *World J Gastroenterol.* 2024;30(9):1043-72. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i9.1043>
46. Ayoub MD, Bakhsh AA, Vandriel SM, Keitel V, Kamath BM. Management of adults with Alagille syndrome. *Hepatol Int.* 2023;17(5):1098-112. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10578-x>
47. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille syndrome: A focused review on clinical features, genetics, and treatment. *Semin Liver Dis.* 2021;41(4):525-37. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730951>
48. Hankeova S, Van Hul N, Laznovsky J, Verboven E, Mangold K, Hensens N, et al. Sex differences and risk factors for bleeding in Alagille syndrome. *EMBO Mol Med.* 2022;14(12): e15809. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202215809>
49. Fiorda-Diaz J, Shabsigh M, Dimitrova G, Soghomonyan S, Sandhu G. Perioperative management of subarachnoid hemorrhage in a patient with Alagille syndrome and unrepaired tetralogy of Fallot: Case report. *Front Surg.* 2017;4:72. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00072>
50. Kindler JM, Mitchell EL, Piccoli DA, Grimberg A, Leonard MB, Loomes KM, et al. Bone geometry and microarchitecture deficits in children with Alagille syndrome. *Bone.* 2020;141:115576. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115576>
51. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut.* 2001;49(3):431-5. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.431>
52. Rodrigo M, Dong X, Chien D, Karnsakul W. Cholestatic pruritus in children: conventional therapies and beyond. *Biology (Basel).* 2023;12(5):756. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12050756>
53. Zhang W, Zhao X, Huang J, Ou X, Jia J. Alagille syndrome: an uncommon cause of intrahepatic cholestasis in adults. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(4):323-6. DOI: <https://doi.org/10.17235/reed.2019.5679/2018>
54. Shirley M. Maralixibat: First Approval. *Drugs.* 2022;82(1):71-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01649-0>
55. Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, Baker A, Vig P, Mogul DB, et al. Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor. *Hepatology.* 2023;78(6):1698-710. DOI: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000502>
56. Himes R, Rosenthal P, Dilwali N, Smith K, Venick R, Gonzalez-Peralta RP. Real-world experience of maralixibat in Alagille syndrome: Novel findings outside of clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(3):506-13. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpn3.12101>
57. Jagadisan B, Srivastava A. Child with Jaundice and Pruritus: How to Evaluate? *Indian J Pediatr.* 2016;83(11):1311-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2058-6>
58. Durgin JM, Crum R, Kim HB, Cuenca AG. Outcomes of internal biliary diversion using cholecystocolostomy for patients with severe Alagille syndrome. *J Surg Case Rep.* 2022;2022(7): rjac307. DOI: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjac307>
59. Echeverri-Mejia C, Rios-Orozco SU, Lozada-Martinez ID, Narvaez-Rojas AR. Alagille syndrome: an orphan disease in Colombia and summary of recent advances in treatment and survival – a case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(4):1231-4. DOI: <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000000473>
60. Schindler EA, Gilbert MA, Piccoli DA, Spinner NB, Krantz ID, Loomes KM. Alagille syndrome and risk for hepatocellular carcinoma: Need for increased surveillance in adults with mild liver phenotypes. *Am J Med Genet A.* 2021;185(3):719-31. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62028>
61. Agrawal S, Sahoo B, Kumar K, Malhotra S, Sibal A. Hepatoblastoma in a cirrhotic child with Alagille syndrome. *BMJ Case Rep.* 2024;17(2): e253080. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-253080>
62. Black K, Ziogas IA, Thurm C, Hall M, Hafberg E, Alexopoulos SP, et al. Pediatric liver transplant survival in Alagille syndrome is comparable to biliary atresia-A linked database analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(3):257-63. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003522>
63. Jankowska I, Socha P, Gliwicz D, Lipinski P, Rokicki D, Kalicinski P, et al. Modified by the Innovative Drugs and Strategies-Pattern of Selected Indications for Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Transplant.* 2024;28(5): e14825. DOI: <https://doi.org/10.1111/ptr.14825>

64. Yeh YT, Liu C, Tsai HL, Chen CY, Lin NC, Chang JW, et al. Living donor liver transplantation for small infants aged less than 6 months: The experience of a single institute. *J Pediatr Surg.* 2021;56(7):1157-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.03.022>
65. Valampampil JJ, Reddy MS, Shanmugam N, Vij M, Kanagavelu RG, Rela M. Living donor liver transplantation in Alagille syndrome-Single center experience from south Asia. *Pediatr Transplant.* 2019;23(8): e13579. DOI: <https://doi.org/10.1111/ptr.13579>
66. Reynal F, Camoin A, Tardieu C, Fabre A, Blanchet I. Oral findings in children with congenital cholestatic disease: A systematic review of case reports and case series. *Arch Pediatr.* 2023;30(6):427-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2023.06.003>
67. Tam PKH, Wells RG, Tang CSM, Lui VCH, Hukkinen M, Luque CD, et al. Biliary atresia. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):47. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00533-x>
68. Fujishiro J, Suzuki K, Watanabe M, Uotani C, Takezoe T, Takamoto N, et al. Outcomes of Alagille syndrome following the Kasai operation: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(10):1073-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4316-3>
69. Gunadi, Kaneshiro M, Okamoto T, Sonoda M, Ogawa E, Okajima H, et al. Outcomes of liver transplantation for Alagille syndrome after Kasai portoenterostomy: Alagille Syndrome with agenesis of extrahepatic bile ducts at porta hepatis. *J Pediatr Surg.* 2019;54(11):2387-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.04.022>

ALAGILLE SYNDROME IN THE MODERN VIEW OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE PROBLEM

O. Shchur¹, H. Kurylo^{1,2}, V. Petrov¹, O. Terletskiy¹

Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹
(Lviv, Ukraine),

Municipal non-profit enterprise «Lviv Territorial Medical Union «Multidisciplinary Clinical Hospital of Emergency and Intensive Care «St. Nicholas Hospital»²
(Lviv, Ukraine)

Summary.

Introduction. Alagille syndrome (AS) is a syndrome of a decrease in the number of interlobular cells bile ducts, also known as arteriohepatic dysplasia. AS is a genetic multisystemic autosomal dominant disorder with highly variable manifestations, predominantly affecting the liver, heart, face, skeleton and other anomalies may include.

Aim. Literature review and analysis of our own experience to update the current knowledge about AS. To introduce new diagnostic and treatment methods, taking into account the need and importance of a systemic multidisciplinary approach to the management of patients with Alagille syndrome.

Pathogenesis. AS, or Watson-Miller syndrome, is a rare disorder caused by mutation of the Jagged1 (JAG1) gene – AGS type 1, and in 2 % of cases by mutation of the NOTCH2 gene – AGS type 2, with autosomal dominant inheritance. Mutations of the JAG1 or NOTCH2 genes cause defects in bile duct morphogenesis and angiogenesis, as well as abnormalities of the skeleton, eyes, cardiovascular system, and kidneys.

Diagnostics. Since AS manifests itself in different ways, it can be suspected in all age groups and, depending on the variability of symptoms, can be diagnosed by any specialist – neonatologist, pediatrician, ophthalmologist, surgeon, cardiologist, etc. The main diagnostic criteria are primarily liver pathology. The main diagnostic criteria are primarily attributed to liver pathology, 75-100 % of cases are hypoplasia of bile ducts, absence of intralobular bile duct, which is clinically manifested by significant persistent cholestasis. The next strong sign of AS is the combination of cholestasis with cardiovascular abnormalities in 85-95 % of cases. The most common is stenosis of the peripheral pulmonary arteries or ventricular septal defect, atrial septal defect, tetralogy of Fallot, pulmonary atresia, etc. Other typical anomalies include skeletal pathologies, which occur in 33-80 % of affected children. These are «butterfly» vertebrae, inferiorly formed vertebrae, fusion of vertebrae, spina bifida. In the AS group, the frequency of urinary system abnormalities is 20-70 % according to the data, they affect the ureters, bladder and pelvis disorders, renal tubular acidosis, etc. In 55-75 % of patients with AS there are ocular changes – pigmentary retinopathy, retinal angle vessels, posterior embryotoxon, optic drusen. In 15-35 % of patients there are anomalies of peripheral vessels – aneurysms of cerebral vessels, stenosis of internal carotid artery, Moya-Moya disease, as well as anomalies of vessels of abdominal cavity: coarctation of abdominal aorta, stenosis of renal artery. However, the pathognomonic signs of AS include characteristic facial features – 70-95 % of patients have a wide forehead, deep-set eyes, slanting upward slits, protruding ears, a straight nose with a bulbous tip, a pointed chin with the effect of a triangular face.

Clinical manifestations. In 80-100 % of patients with AS, the first clinical manifestation is liver failure of various stages. In neonates and young patients, cholestasis is present with a clinical picture very similar to that of biliary atresia. Jaundice appears on the 2nd or 3rd day of life, i.e. in normal physiological days jaundice period. About 2/3 of the patients studied by us had «light interval» – a decrease in the intensity of jaundice until the end of the 1-2 weeks of life and the following month its gradual increase and the appearance of a greenish tint. Acholia is the earliest and most constant clinical symptom of the disease. It is characterized by the absence of hepatomegaly at birth, followed by an increase in the size of the liver and a change in its consistency from elastic to dense during the first 2 months of life. At about 1 month of life, the development of a hemorrhagic syndrome is possible (bleeding from the mucous membranes of the gastrointestinal tract, umbilical wound, intracranial hemorrhages), which is due to a deficiency of vitamin K-dependent blood coagulation factors as a result of a violation of the processes of absorption of vitamin K in the intestine, which we observed in 3 patients. By 5 years of age, 15-30 % of children with AS develop acute liver failure and portal hypertension.

Treatment. The main goal of treating a child with AS is to relieve cholestasis and reduce the debilitating symptoms of pruritus. Ursodeoxycholic acid is used, cholestyramine, rifampicin, ondansetron, naltrexone, etc. may be added. It was absolutely revealing the inclusion of marlioxibat, which acts on the inhibitors of transporters of bile acids in the upper parts of the ileum. Liver transplantation, as a rule, becomes necessary in some patients with AS, which meets end-stage liver failure and severe portal hypertension. Another indication for transplantation is hepatocellular carcinoma. According to our experience and data from other centers, transplantation completely solves these problems and has a successful outcome, as it has been proven that AS does not recur in the transplant.

Key words: Alagille syndrome; Child; Cholestasis; Liver Transplantation.

Контактна інформація:

Щур Олександр Володимирович – кандидат медичних наук, 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 – кандидат медичних наук, 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>

Петров Віталій Федорович – доктор філософії, асистент кафедри хірургії та трансплантології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).

e-mail: vtly.12@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-5403>

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>

Vitaliy Petrov – PhD, Assistant Professor of the Department of Surgery and Transplantology. Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: vtly.12@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-5403>

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 11.06.2024 р.

Підписано до друку 15.09.2024 р.

УДК 616.26-007.43:616.34-007.272-008.1]-089.819-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.10

Д. Ю. Кривченя¹, Є. О. Руденко^{1,2},
І. І. Шульжик^{1,2}

Національний медичний університет імені
О. О. Богомольця¹,
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»²
(м. Київ, Україна)

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНОЮ ДІАФРАГМАЛЬНОЮ ГРИЖЕЮ, ПРООПЕРОВАНИХ ЧЕРЕЗ ЛАПАРОТОМНИЙ АБО ТОРАКОТОМНИЙ ДОСТУПИ

Резюме

Вибір хірургічного доступу часто залежить від досвіду хірурга та конкретної клінічної ситуації. Відсутність єдиної думки ускладнює порівняння результатів різних центрів та заважає встановити стандарт для хірургічного лікування пацієнтів з вродженою діафрагмальною грижею.

Мета дослідження – описання структури та порівняння частоти виникнення повторних операцій у дітей з вродженою діафрагмальною грижею залежно від доступу, визначення основних чинників ризику повторних втручань, патогенетичне обґрунтування оптимального хірургічного доступу.

Матеріали і методи дослідження. Це одноцентрове проспективне когортне дослідження, яке порівнює результати хірургічної корекції вроджених діафрагмальних гриж через лапаротомний ($n=53$) або торакотомний доступи ($n=41$). До дослідження включена група новонароджених дітей з лівобічною вродженою діафрагмальною грижею з групи високого ризику, що були прооперовані протягом 2000-2024 років на базі НДСЛ «Охматдит». Термін спостереження – не менше одного року.

Клінічні дані були оброблені статистично. Розраховували середнє (M) та стандартне відхилення (SD), а також медіану (Me) та міжквартильний інтервал (IQR) для метричних даних. Порівняння проводили за T -тестом для незалежних вибірок з розрахунком критичного значення (t) та статистичної значущості (p). Для номінальних даних використовували критерій χ^2 . Розрахунок ризику летальності включав оцінку абсолютних ризиків, їх відношення (RR) з визначенням похибки та 95 % довірчого інтервалу. Аналіз проводили в програмі MS Excel та IBM SPSS Statistic 19.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

НДР

Результати. Загальна кількість хірургічних ускладнень децю частіше спостерігалась в лапаротомній групі (39,6 % проти 29,3 %, $p = 0,39$), що також стосується й кількості повторних хірургічних втручань (30,1 % проти 19,5 %, $p = 0,32$) протягом періоду спостереження. Частота ускладнень, таких як кишкова непрохідність, необхідність формування вентральної киля, більше спостерігалась в лапаротомній групі. Рецидиви, хірургічне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) (7,3 % проти 1,9 %, $p = 0,196$) знаходились практично на одному рівні. Рання післяопераційна летальність децю переважала у групі лапаротомії (32 % проти 17 %, $p=0,09$).

Висновки: Постнатальне лікування вродженої діафрагмальної грижи через лапаротомний доступ асоціюється з вищою частотою хірургічних ускладнень таких як, кишкова непрохідність та формування вентральної грижи. Летальність також більше спостерігалась в лапаротомній групі.

Використання торакотомії в якості доступу дозволяє виконати патогенетично обґрунтовану корекцію вродженої діафрагмальної грижи із застосуванням розробленої концепції торакалізації черевної порожнини, що створює умови для зменшення частоти ускладнень та поліпшення результатів хірургічного лікування.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна грижа; лапаротомія; торакотомія; вентральна грижа; езофагеальна грижа.

Вступ

Вроджена діафрагмальна грижа (ВДГ), не зважаючи на значні досягнення у напрямку пренатальної діагностики та інтенсивному забезпеченні, залишається однією з найбільш частих причин смертності та високої захворюваності у новонароджених дітей [1,2]. За останні 20 років відмічається позитивна динаміка у виживанні дітей з коригованою ВДГ, однак рівень смертності у залежності від центру залишається досить високим і становить від 20 % до 40 % [3,10], для порівняння смертність у 1980-х роках була на рівні 50 % [4,5].

ВДГ зустрічається із частотою 3,5 на 10000 живонароджених дітей та виникає внаслідок порушення змикання плевро-очеревинної складки та поперечної пере-

городки протягом 8-12 тижня гестації [6]. Вже протягом першого триместру внутрішньоутробного розвитку органи черевної порожнини переміщуються в грудну порожнину, що спричинює анатомічні та морфологічні зміни бронхо-легеневої системи, які потенційно провокують постнатальну респіраторну недостатність та легенеvu гіпертензію [7,8]. Гіпоплазія легень і легенева гіпертензія незмінно наявні і являються основними чинниками високого рівня смертності [9].

Пологи бажано проводити у спеціалізованих центрах третинної допомоги, де можна забезпечити ефективну стабілізацію стану новонародженого та надати йому висококваліфіковану неонатологічну допомогу. Після стабілізації стану дитини виконується хірургічне усунення дефекту діафрагми, яке може бути проведене

як з використанням власних тканин, так і з встановленням латки для закриття дефекту. [10]

Історично відкрите хірургічне втручання в основному виконувалося шляхом торакотомії, сьогодні більшість виконується шляхом лапаротомії (95 %), однак інтерес до торакотомного доступу знову набуває актуальності через впровадження малоінвазивної хірургії. [11]

Завданням світових спеціалізованих клінік є прогнозування можливих ускладнень, їх попередження під час передопераційної підготовки та післяопераційного догляду. Залишається дискусійним питанням вибору оптимального хірургічного доступу та методу закриття дефекту. [10,12]

Мета дослідження. Описання структури та порівняння частоти виникнення повторних операцій у дітей з ВДГ залежності від доступу, визначення основних чинників ризику повторних втручань, патогенетичне обґрунтування оптимального хірургічного доступу.

Матеріали і методи дослідження

Проведено одноцентрове проспективне когортне дослідження хірургічної корекції ВДГ у 125 новонароджених дітей з групи високого ризику, які були прооперовані на базі НДСЛ «Охматдит» у період 2000-2024 рр. До групи високого ризику віднесено новонароджених з ВДГ, у яких потреба у апаратній вентиляції легень виникла відразу після народження, у зв'язку з розвитком респіраторного дистрес синдрому. Із дослідження були виключені пацієнти з ретростернальними, пара-, езофагеальними грижами та ті, що були прооперовані малоінвазивним способом. Період віддаленого спостереження становив від 1 до 14 років.

З огляду на те, що однією з основних цілей нашого дослідження є визначення оптимального хірургічного доступу, важливо провести детальну оцінку частоти та характеру ускладнень, пов'язаних з різними хірургічними підходами. Для зниження ризику упередженості відбору пацієнтів та забезпечення однорідності групи дослідження було зосереджено на пацієнтах з лівобічною ВДГ. Існує ймовірність, що різні хірургічні доступи можуть спричиняти відмінності у виникненні ускладнень, які можуть бути пов'язані з різною якістю візуалізації дефекту діафрагми та оглядом органів, що зміщені в грудну порожнину [13]. Порівняння таких підходів має практичне значення, оскільки може допомогти виявити основні фактори, які впливають на необхідність повторних операцій і визначають оптимальний хірургічний доступ.

Дефекти діафрагми розподіляли за розміром згідно класифікації CDHSG Staging System [14], яка передбачає виділення чотирьох її типів: А – найменший дефект, зазвичай «внутрішньом'язовий», з наявністю більше 90 % гемідіафрагми; В – наявність 50-75 % гемідіафрагми і <50 % грудної стінки залучено до дефекта; С – дефект займає більше 50 % діафрагми і включає більше 50 % окружності грудної; D – найбільший дефект, мінімальний залишок діафрагми або її повна відсутність. Дефекти В і С трактували як великі, D – як агенезію діафрагми.

Новонароджених оперували після початкової стабілізації, як це рекомендовано в керівництвах зі стандартизованого ведення пацієнтів з ВДГ, визначених консорціумом EuroCDH [15]. Корекція проводилася як через абдомінальний доступ (у тому числі, через верхньосерединну та підреберну лапаротомію), так і через передньо-бокову торакотомію в VII та VIII міжребер'ї. Лапаротомію використано у 53 пацієнтів (56,3 %): верхньосерединна – у 42 випадках, поперечна підреберна – у ще 11 пацієнтів. Пацієнт знаходився у положенні на спині, після мануального низведення органів дефект переважно ушивався власними тканинами (Vicryl 4/0, Prolene 4/0, PDS 4/0). З метою корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції (ВАД) та попередження абдомінального компартмент синдрому (АКС) у 7 пацієнтів була сформована вентральна кіла за допомогою заплати «Tutopatch» або синтетичного матеріалу політетрафторетилен (PTFE). Торакотомія в якості доступу в разі лівобічної ВДГ була використана у 41 (43,7 %) випадках. Корекцію проводили через лівобічну передньо-бокову торакотомію у VII або VIII міжребер'ї, положення пацієнта на правому боці. Після низведення органів в черевну порожнину застосовували техніку ушивання власними тканинами (Ethibond 4/0) без натягу при малих дефектах. У випадку великих дефектів та агенезії пластику виконували згідно принципу «торакалізації» черевної порожнини, з використанням заплати PTFE та сегментарним переміщенням неокуполу краніально з метою збільшення об'єму черева. [12]. В усіх випадках проводили дренажування плевральної порожнини (8 Fr).

Зібрані дані включали: (1) пренатальні дані з урахуванням пренатального діагнозу; (2) неонатальні дані: стать, гестаційний вік і вага при народженні, оцінка за шкалою APGAR н 5 хвилині, наявність важкої легеневої гіпертензії через 24 години життя, визначеної за допомогою кардіоехографії, що показує переважний односторонній право-лівий кардіальний шунт [16]; (3) хірургічні дані: вік під час операції, тип дефекту відповідно до класифікації Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, використання латки та/ або перикостальних швів, характер і наявність хірургічних ускладнень під час перебування в стаціонарі; (4) дані після виписки: тривалість спостереження, характер і наявність повторних хірургічних втручань з урахуванням часу від первинної операції.

Клінічні дані були оброблені статистично. Розраховували середнє (M) та стандартне відхилення (SD), а також медіану (Me) та міжквартильний інтервал (IQR) для метричних даних. Порівняння проводили за Т-тестом для незалежних вибірок з розрахунком критичного значення (t) та статистичної значущості (p). Для номінальних даних використовували критерій χ^2 . Розрахунок ризику летальності включав оцінку абсолютних ризиків, їх відношення (RR) з визначенням похибки та 95 % довірчого інтервалу. Аналіз проводили в програмі MS Excel та IBM SPSS Statistic 19.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті виключення пацієнтів, що не відповідали критеріям дослідження, було створено дві групи пацієнтів прооперованих з лівобічною ВДГ з групи високого ризику через лапаротомний (n=53) або торакотомний доступи (n=41). Демографічні дані пацієнтів двох груп представлені в табл. 1.

Пренатальний діагноз частіше був встановлений в торакотомній групі (ТГ). В обох групах вага, гестаційний вік та Апгар на 5 хв. життя були схожими. Прояв легеневої гіпертензії відразу після народження частіше мав місце в ТГ (7,5 проти 4,6 %, p= 0,008). Загалом, пацієнти з лапаротомної групи (ЛГ) були прооперовані дещо раніше, ніж пацієнти з ТГ (2д проти 3д, p= 0,008).

Таблиця 1**Демографічні дані.**

Показники	Торакотомія (n=41)	Лапаротомія (n=53)	p
Пренатальні дані			
Пренатальний діагноз	18 (43,9 %)	13 (24,5 %)	p=0,08
Неонатальні дані			
гендер (абс, %)	хлопчики	20 (48,8 %)	p=0,191
	дівчата	21 (51,2 %)	
- гестаційний вік при народженні (Me±IQR)	39±2	39±2	p=0,561
- вага при народженні (Me±IQR)	3170±620	3010±795	p=0,214
- маса тіла <1500 г	-	1 (1,9 %)	
- APGAR на 5 хв (середнє)	6,4±1,2	6,1±1,3	p=0,233
- прояв легеневої гіпертензії після народження	15 (7,5 %)	7 (4,6 %)	p=0,008
Хірургічні дані			
день операції (Me±IQR)	2,0 ± 2,0	3,0 ± 4,3	p=0,008
CDH classification			
тип А	11 (26,9 %)	18 (34,0 %)	p=0,554 p=0,005
тип В	16 (39,0 %)	23 (43,4 %)	
тип С	8 (19,5 %)	9 (17,0 %)	
тип D	6 (14,6 %)	3 (5,7 %)	
- використання заплати (абс, %)	25 (60,9 %)	5 (9,3 %)	p=0,001
- печінка в грудній порожнині	11 (23,9 %)	7 (12,9 %)	p=0,155
- шлунок в грудній порожнині	19 (41,3 %)	19 (35,2 %)	p=0,529

Розподіл типів дефектів був подібним у двох групах, за винятком того, що в ТГ було більше дефектів типу «D» (14,6 % проти 5,7 %; p = 0,05). Значно більше пластики дефектів з використанням латки було виконано в ТГ (60,9 % проти 9,3 %; p = 0,001). Дещо вищою в ТГ являлась частота герніації печінки (23,9 % проти 12,9 %; p = 0,155) та шлуку (41,3 % проти 35,2 %; p = 0,529), що з найбільшою ймовірністю обумовлено наявністю великих дефектів в даній групі, однак без статистичної значущості.

Загальна кількість хірургічних ускладнень в нашому дослідженні була дещо вищою в ЛГ (39,6 % проти 29,3 %, p = 0,390), що також спостерігається і в кількості повторних операцій (30,1 % проти 19,5 %, p = 0,325).

Половина реінтервенцій в обох групах була пов'язана з гострими ускладненнями ШКТ. В ЛГ 6 (7,5 %) пацієнтів були прооперовані з приводу кишкової непрохідності (КН), 2 з яких внаслідок странгуляційної КН з некрозом та перфорацією сегменту тонкої кишки.

Три пацієнта були прооперовані повторно в ТГ у зв'язку з КН, у одного з них мала місце також езофагальна грижа. Всім проведено адгезіолізис на 15, 25 та одному з них симультанно проведена корекція езофагальної грижі 26 добу відповідно. Інтраопераційно в одному випадку мала місце непрохідність шлуку через злуки, в двох інших – обструкція перидуоденальними тяжками 12-палої кишки, обумовлена мальротациєю. Детальна характеристика ускладнень представлена в табл. 2.

Два випадку рецидиву ВДГ через 148 та 330 днів мали місце у ТГ у одного пацієнта з типом дефекту «D», пластика дефекту якому первинно була виконана за допомогою латки з РТФЕ. В обох випадках спостерігали порушення фіксації латки у реберно-хребтовому куті при рості грудної клітки, дефект скориговано з допомогою підшивання до РТФЕ латки із аортального протезу (тканий поліестер). В ЛГ один пацієнт з типом дефекту «В» прооперований повторно, пластика власними тканинами на 36 добу.

Троє пацієнтів були повторно прооперовані з приводу ГЕРХ у ТГ в період від 8 до 152 дня та один в ЛГ на 24 добу (7,3 % проти 1,9 %, p = 0,196). В двох пацієнтів з ТГ причиною ШСР були злуки та мобільна селезінка, що деформували шлунок. В ЛГ в одного пацієнта через 14 років заворот та некроз селезінки, що був причиною клініки гострого живота.

В ЛГ сім пацієнтів потребували формування вен-тральної кици, враховуючи ВАД, 2 з яких розвинули клініку АКС при спробі закриття черевної порожнини власними тканинами. На противагу ЛГ в ТГ подібних ускладнень не відмічалось.

Рання післяопераційна летальність переважала у ЛГ (32 % проти 17 %, p=0,09). Усі смерті були наслідком легеневої гіпоплазії та/або стійкої легеневої гіпертензії, за виключенням одного пацієнта, що помер від сепсису та поліорганної недостатності.

Таблиця 2

Профіль хірургічних ускладнень після корекції ВДГ зліва

	Торакотомія (n=41)					Лапаротомія (n=53)					p		
	%	тип дефекту	заплата	День після першої операції	вижив	%	тип дефекту	заплата	день після першої операції	Вижив			
Загальна кількість хірургічних ускладнень	12 (29,3%)					21 (39,6%)					$\chi^2=0,409$ p=0,390		
Загальна кількість повторних операцій	8 (19,5%)					16 (30,1%)					$\chi^2=0,549$ p=0,325		
Гострі ускладнення ШКТ	6 (14,6%)					10 (18,9%)					$\chi^2=0,249$ p=0,587		
Кишкова непрохідність	3 (7,3%)	C	+	26	1	4 (7,5%)	A	-	193	1	$\chi^2=0,125$ p=0,966		
		B	+	25	1		A	-	38	1			
		A	-	15	1		A	-	72	1			
							A	-	34	1			
Перфорація	-					2 (3,8%)	B	-	188	1	-		
							C	-	5	0			
Рецидив	2 (4,9%)	D	+	148	1	1 (1,9%)	B	-	36	1	$\chi^2=0,051$ p=0,413		
		D	+	330	1								
ГЕРХ	3 (7,3%)	C	+	152	1	1 (1,9%)	C	-	24	1	$\chi^2=0,606$ p=0,196		
		C	+	15	1								
		B	-	8	1								
Перекут селезінки	-					1 (1,9%)	B	-	4927	1			
Необхідність формування вентральної киля	-					7 (13,2%)	B	-	307	1	-		
							B	-	205	1			
							B	-	381	1			
							B	-	318	1			
							B	-	11	0			
							A	-	370	1			
C	-		0										
Інші													
Пнеumo-, гідроторакс	-					2 (3,8%)	B	-	12	0	-		
							B	-	2	1			
Інфікування рани	4 (9,7%)	C	+	3	1	3 (5,7%)	C	-	4	1	$\chi^2=0,125$ p=0,453		
		C	+	4	1		A	-	3	1			
		A	+	7	1		A	+	5	1			
		A	-	5	1								
Летальність	7 (17%)						17 (32%)						$\chi^2=2,004$ p=0,098

Дискусія

Ми провели порівняльний аналіз повторних хірургічних втручань та летальності у прооперованих пацієнтів з лівобічною ВДГ із застосуванням лапаротомії та торакотомії в якості операційних доступів. У нашому хірургічному центрі немовлята з ЛГ мали більшу летальність та більшу частоту реінтервенцій, пов'язаних з гострими ускладненнями ШКТ.

Згідно літературних даних, лише 5 % дитячих хірургів проводять корекцію ВДГ шляхом торакотомії [17]. Кожен з хірургічних доступів має свої переваги та недоліки.

Крім того, протоколно не визначено та патофізіологічно не обґрунтовано вибір доступу, а також метод закриття дефекту – ушивання або пластика з допомогою заплат. Недоліками лапаротомного доступу є не лише

потреба відстроченого закриття черевної порожнини, а й тривалий ризик виникнення післяопераційних інфекцій та потенційна спайкова кишкова непрохідність. Головним недоліком торакотомії є те, що органи черевної порожнини низводяться «наосліп», що теоретично може частіше призводити до шлунково-кишкових ускладнень. Проте ці ускладнення рідко зустрічаються при використанні малоінвазивного підходу [12, 18].

У літературі лиш незначна кількість робіт, присвячених особливостям хірургічного доступу, і наявні результати досліджень свідчать про підвищену частоту ускладнень з боку ШКТ, таких як, злукова КН, формування вентральної киля та фундоплекції. [19, 20].

КН виникла у 6 пацієнтів в ЛГ, у тому числі, у двох з них з некрозом та резекцією сегменту тонкої кишки, один пацієнт помер від сепсису. В ТГ 2 пацієнта повторно прооперовані з приводу странгуляційної КН, причиною яких була мальротация та один пацієнт зі злуковою КН у поєднанні з езофагеальною грижею. Давня суперечка щодо хірургії ВДГ полягає в тому, чи слід симультанно врешті-решт проводити корекцію мальротации кишечника. Вважається, що більшість немовлят із ВДГ мають певний ступінь аномалії ротації кишечника, який коливається від неповного повороту до повної відсутності ротації [4]. У ретроспективному дослідженні Rescorla та колеги, повідомили, що лиш у 2,9 % пацієнтів із ВДГ, в яких не проводилась корекція мальротации, спостерігався заворот середньої кишки [21].

В плані ризику виникнення рецидиву розмір дефекту відіграє принципово важливу роль [22]. Використання синтетичних заплат широко розповсюджене при корекції великих дефектів та агенезії гемідіафрагми, однак, за даними літератури, супроводжується рецидивами, більше ніж у третини хворих впродовж перших трьох років життя [23].

У нашому центрі розроблена концепція торакалізації черевної порожнини (проф. Д. Ю. Кривченя), яка полягає у тому, що пластика діафрагми виконується із торакотомії із застосуванням латки з PTFE, розмір якої перевищує розмір дефекту на 1/3 та /або з парціальною транслокацією неокупола у краніальному напрямку.

Патогенетичним обґрунтуванням такого підходу є (1) зменшення «порожнього» гемітораку на боці ураження, (2) зменшення ризику баротравми гіпоплазованої легені, (3) збільшення черевної порожнини та попередження АКС за рахунок її «торакалізації» при застосуванні латки більшого розміру та її парціальної транслокації у краніальному напрямку, (4) «плавне» повернення середостіння у нормальне положення.

У ТГ у одного пацієнта з агенезією лівого купола діафрагми та пластиком з використанням синтетичної латки PTFE оперативне лікування з приводу рецидиву виконано двічі – у віці 6 місяців та в 1 рік. У ЛГ один

пацієнт з дефектом типу «В» повторно прооперований без використання латки.

Необхідність виконання антирефлюксних операцій після корекції ВДГ істотно відрізняється у різних публікаціях: від 5 % до 40 % [12,24]. У нашому спостереженні необхідність в антирефлюксній операції виникла у 3 (7,3 %) пацієнтів в ТГ, та у 1 (1,9 %) в ЛГ. У двох дітей з ТГ причиною GERX була мобільна селезінка, яка здавлювала та деформувала вихід з шлунку. У одного пацієнта через 14 років після корекції ВДГ виникла клініка гострого живота, що була обумовлена перекрутом селезінки. Мобільна селезінка – досить рідкісна клінічна патологія, причиною якої є вроджена відсутність або розтягнення фіксуєчого апарату останньої, найбільш важливою є сплено-ренальна зв'язка [25].

Лапаротомному доступу притаманно раптове підвищення внутрішньочеревного тиску та, як наслідок, розвиток АКС внаслідок ВАД, – проблема, яка визнається, але недостатньо розглянута в сучасній літературі [26]. У нашому дослідженні 7 (13,2 %) дітей потребували формування вентральної киля, 2 з яких – незадовго після первинної операції, що було обумовлено наростанням АКС.

Різниця у малих хірургічних ускладненнях ми не спостерігали, за винятком проявів двох випадків пневмо- та гідро-торакусу в двох пацієнтів ЛГ.

Беручи до уваги результати нашого дослідження, автори вважають, що є підстави вважати, що абдомінальному доступу притаманний більший ризик повторних операцій, що пов'язано зі спайковим процесом та необхідністю формуванням вентральних кил у зв'язку з ВАД.

Висновок

Ми прагнули оцінити частоту та характер хірургічних повторних втручань у пацієнтів з лівобічною ВДГ прооперованих через торакотомію або лапаротомію. Було більше повторних операцій в лапаротомній групі особливо через гострі шлунково-кишкові ускладнення, такі як кишкова непрохідність та необхідність формування вентральних кил. Рівень смертності також переважав в лапаротомній групі. Використання торакотомії в якості доступу дозволяє виконати патогенетично обґрунтовану корекцію ВДГ із застосуванням розробленої концепції торакалізації черевної порожнини, що створює умови для зменшення частоти ускладнень та поліпшення результатів хірургічного лікування ВДГ.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

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

Література:

1. Cioci AC, Urrechaga EM, Parreco J, Remer LF, Cowan M, Perez EA, et al. One-year outcomes of congenital diaphragmatic hernia repair: Factors associated with recurrence and complications. *J Pediatr Surg.* 2021;56(9):1542-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.09.018>
2. Cordier AG, Russo FM, Deprest J, Benachi A. Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Semin Perinatol.* 2020; 44(1):511-63. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.07.002>
3. Paoletti M, Raffler G, Gaffi MS, Antounians L, Lauriti G, Zani A. Prevalence and risk factors for congenital diaphragmatic hernia: A global view. *J Pediatr Surg.* 2020;55(11):2297-307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.06.022>

4. Tsao K, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: a voluntary international registry. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17(2):90-7. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2008.02.004>
5. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia – a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):401-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90590-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90590-X)
6. Russo F, Benachi A, Gratacos E, Zani A, Keijzer R, Partridge E, et al. Antenatal management of congenital diaphragmatic hernia: What's next? *Prenat Diagn.* 2022;42(3):291-300. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.6120>
7. Macchini F, Raffaelli G, Amodeo I, Ichino M, Encinas JL, Martinez L, et al. Recurrence of Congenital Diaphragmatic Hernia: Risk Factors, Management, and Future Perspectives. *Front Pediatr.* 2022;10:823180. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.823180>
8. Lazar DA, Cass DL, Rodriguez MA, Hassan SF, Cassidy CI, Johnson YR, et al. Impact of prenatal evaluation and protocol-based perinatal management on congenital diaphragmatic hernia outcomes. *J Pediatr Surg.* 2011;46(5):808-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.02.009>
9. Petroze RT, Caminsky NG, Trebichavsky J, Bouchard S, Le-Nguyen A, Laberge JM, et al. Prenatal prediction of survival in congenital diaphragmatic hernia: An audit of postnatal outcomes. *J Pediatr Surg.* 2019;54(5):925-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.01.021>
10. Jancelewicz T, Vu LT, Keller RL, Bratton B, Lee H, Farmer D, et al. Long-term surgical outcomes in congenital diaphragmatic hernia: observations from a single institution. *J Pediatr Surg.* 2010;45(1):155-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.10.028>
11. De Bie F, Suply E, Verbelen T, Vanstraelen S, Debeer A, Cross K, et al. Early surgical complications after congenital diaphragmatic hernia repair by thoracotomy vs. laparotomy: A bicentric comparison. *J Pediatr Surg.* 2020;55(10):2105-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.12.020>
12. Кривченя ДЮ, Руденко СО, Шульжик ІІ. Основні чинники ризику повторних операцій у дітей з вродженими діафрагмальними грижами. *Дитяча хірургія. Україна.* 2022;1:20-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.15574/PS.2022.74.20>
13. Yokota K, Uchida H, Kaneko K, Ono Y, Murase N, Makita S, et al. Surgical complications, especially gastroesophageal reflux disease, intestinal adhesion obstruction, and diaphragmatic hernia recurrence, are major sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(9):895-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3575-x>
14. Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(6):370-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.09.004>
15. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology.* 2010;98(4):354-64. DOI: <https://doi.org/10.1159/000320622>
16. Greenough A, Khetriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatric respiratory reviews.* 2005;6(2):111-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2005.03.005>
17. Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, et al. International Survey on the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2016;26(1):38-46. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564713>
18. Barroso C, Correia-Pinto J. Perioperative complications of congenital diaphragmatic hernia repair. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(2):141-7. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1632374>
19. Gerall CD, Stewart LA, Price J, Kabagambe S, Sferra SR, Schmaedick MJ, Hernan R, Khlevner J, Krishnan US, De A, Aspelund G, Duron VP. Long-term outcomes of congenital diaphragmatic hernia: A single institution experience. *J Pediatr Surg.* 2022;57(4):563-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.06.007>
20. Putnam LR, Tsao K, Lally KP, Blakely ML, Jancelewicz T, Lally PA, et al. Minimally invasive vs open congenital diaphragmatic hernia repair: is there a superior approach? *J Am Coll Surg.* 2017;224(4):416-422. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.050>
21. Zani A, Zani-Ruttenstock E, Pierro A. Advances in the surgical approach to congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(6):364-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.09.002>
22. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group; Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2007;120(3):e651-7. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3040>
23. Jancelewicz T, Chiang M, Oliveira C, Chiu PP. Late surgical outcomes among congenital diaphragmatic hernia (CDH) patients: why long-term follow-up with surgeons is recommended. *J Pediatr Surg.* 2013;48(5):935-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.005>
24. Yamoto M, Nagata K, Terui K, Hayakawa M, Okuyama H, Amari S, et al. Long-term outcomes of congenital diaphragmatic hernia: report of a multicenter study in Japan. *Children.* 2022;9(6):856. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9060856>
25. Кривченя ДЮ, Притула ВП, Руденко СО, Хусейні СФ, Шульжик ІІ. Гіпермобільна селезінка при вродженій діафрагмальній грижі. Профілактика та корекція ускладнень. *Хірургія дитячого віку.* 2020;2:22-8. DOI: <https://doi.org/10.15574/PS.2020.67.22>
26. Maxwell D, Baird R, Puligandla P. Abdominal wall closure in neonates after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg.* 2013;48(5):930-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.008>

COMPARATIVE EVALUATION OF SURGICAL OUTCOMES IN NEONATES WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA TREATED BY LAPAROTOMY OR THORACOTOMY

D. Kryvchenya¹, E. Rudenko^{1,2}, I. Shulzhyk^{1,2}

**Bogomolets National Medical University¹,
National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT»²
(Kyiv, Ukraine)**

Summary.

The choice of surgical approach often depends on the experience of the surgeon and the specific clinical situation. The lack of consensus makes it difficult to compare outcomes between centers and hinders the establishment of a standard for high-risk CDH patients.

Objective: to describe the structure and comparison of reoperation rates in children with congenital diaphragmatic hernia (CDH) based on surgical approach, to identify the major risk factors for reoperation, and to provide pathophysiologic rationale for the optimal surgical approach.

Materials and Methods: This single-center prospective cohort study compares the outcomes of surgical correction of CDH by laparotomy (n=53) and thoracotomy (n=41). The study included a neonatal group of children with high-risk left-sided CDH who underwent surgery at Ohmatdyt Hospital between 2000 and 2024. Follow-up was at least one year.

Clinical data were analyzed statistically. The mean (M) and standard deviation (SD), and the median (Me) and interquartile range (IQR) for metric data were calculated. Comparisons were made using the independent samples t-test with calculation of critical value (t) and statistical significance (p). For nominal data, the c2 criterion was used. The calculation of mortality risk included the assessment of absolute risks, their ratio (RR) with the determination of the error and 95 % confidence interval. The analysis was performed with MS Excel and IBM SPSS Statistic 19.

The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all institutions mentioned in the paper. Informed consent for the study was obtained from the parents (or guardians) of the children.

Results: The overall rate of surgical complications was higher in the laparotomy group (39.6 % vs. 29.3 %, p = 0.39), including the rate of reoperations (30.1 % vs. 19.5 %, p = 0.32) during the observation period. Complications such as adhesive and strangulation bowel obstruction and ventral hernia formation were more common in the laparotomy group. Recurrence and surgical treatment of GERD were almost equal (7.3 % vs. 1.9 %, p = 0.196). Early postoperative mortality was higher in the laparotomy group (32 % vs. 17 %, p=0.09).

Conclusions: Postnatal treatment of CDH by laparotomy is associated with a higher incidence of surgical complications such as bowel obstruction and ventral hernia formation. Mortality was also more common in the laparotomy group.

The use of thoracotomy as a surgical approach allows a pathogenetically justified correction of CDH by applying the developed concept of thoracalization of the abdominal cavity. This creates conditions for reducing the incidence of complications and improving the results of CDH repair.

Key words: Congenital Diaphragmatic Hernia; Laparotomy; Thoracotomy; Ventral Hernia; Hiatal Hernia.

Контактна інформація:

Кривченя Данило Юліанович – д.мед.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

e-mail: erudenko500@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6008-9658>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506044256>

Руденко Євген Олегович – д.мед.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

e-mail: erudenko500@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7532-1517>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=22035913800>

Web of Science Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAD-6695-2019>

Шульжик Ігор Іванович – аспірант кафедри дитячої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна); хірург дитячий відділення хірургії новонароджених НДСЛ «Охматдит»

e-mail: i.shulga90@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5676-2421>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57694269900>

Contact information:

Danylo Kryvchenya – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Paediatric Surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: erudenko500@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6008-9658>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506044256>

Yevhen Rudenko – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Paediatric Surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: erudenko500@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7532-1517>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=22035913800>

Web of Science Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAD-6695-2019>

Ihor Shulzhyk – postgraduate student of the Department of Paediatric Surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine); surgeon, paediatric department of neonatal surgery, NSCNCH «Ohmatdyt» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: i.shulga90@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5676-2421>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57694269900>



Надійшло до редакції 11.06.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

УДК: 616.147.17-007.64-036.1-07-08-053.4
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.11

CLINIC, DIAGNOSIS AND EFFICIENCY OF NONINVASIVE METHOD OF TREATMENT YOUNG CHILDREN WITH HAEMORRHOIDS

A. Khamraev, F. Fayzullaev

Tashkent Pediatric Medical Institute
(Tashkent, Uzbekistan)

Summary

Hemorrhoids have been known since ancient times. They have always been considered the prerogative of adult patients. Methods of conservative and surgical treatment of hemorrhoids in adults are still used in children and often have negative results. Pediatric surgical practice has not optimized methods of diagnosis and treatment of hemorrhoids in infants and preschool children.

Materials and methods. *The work was based on retrospective and prospective analysis of medical records and case histories of 112 children with hemorrhoids treated in the last 11 years. The number of patients under 1 year of age was 4 (0.4 %); 1-3 years – 30 (26.4 %); 3-6 years – 50 (44.6 %); 7-12 years – 16 (14.2 %); 13-18 years – 12 (10.7 %). External hemorrhoids were found in 107 (95.5 %), internal hemorrhoids in 4 (3.8 %) and combined hemorrhoids in 1 (0.9 %) patient. There were 70 (62.5 %) boys and 42 (37.5 %) girls. All cases underwent general clinical and laboratory examination, orthostatic exercise (squatting), rectal palpation, anoscopy and rectoscopy. Statistical processing of the research materials was carried out using the method of variance statistics. All values in the work are presented in the form of arithmetic mean with calculation of standard deviation within the confidence interval. For all compared values the achieved level of significance (p) was considered statistically reliable – < 0.05. Student's t-distribution was used to compare data with normal distribution of means. When comparing 2 related groups, calculations were performed using Student's paired t-criterion. Microsoft Excel and Statistica computer programs were used for statistical data processing.*

Results and discussion. *This paper presents clinical material from the examination and treatment of 112 children with hemorrhoids over the past 11 years. The authors compare the characteristics of the etiopathogenesis of hemorrhoids in children from the literature and their own research data. The proposed non-invasive compression methods in the complex treatment of hemorrhoids in children are more effective in children of early and preschool age. A study of long-term results of complex conservative treatment of 84 patients of young age with hemorrhoids showed good results in 86,9 %, satisfactory – in 9,5 % and unsatisfactory (recurrence) – in 3,6 % of patients. Surgical treatment of hemorrhoids in children was used only when conservative treatment was unsuccessful in 11 (12.6 %) patients, with good long-term results in all cases. Indications for hemorrhoidectomy were: frequent prolapse of hemorrhoids (HU). After surgical treatment, good results were obtained in all cases; no recurrence was observed. The optimization of conservative and surgical treatment, respecting the age characteristics of children, led to good results.*

Conclusions: *1. Examination of children with GU enlargement with the use of additional methods (ultrasound, RRS, FACS, PCI) of research allows to reveal and treat concomitant intestinal pathologies, which are the causes of secondary transient hemorrhoids development.*

2. For children of preschool age the most effective non-invasive method of treatment is rectal balonocompression. 3. After complex conservative treatment with rectal balonocompression of children with hemorrhoids good results were observed in 86,9 % of children, satisfactory – in 9,5 % and unsatisfactory – in 3,6 %.

Key words: *Haemorrhoids; Children; Conservative Treatment; Rectal Balonocompression.*

Actuality

Hemorrhoids are enlargement of hemorrhoidal nodes (HN), known since ancient times and always considered the prerogative of adult patients. In the domestic literature, there are few works on the study of age-specific features – diagnosis and treatment of hemorrhoids in children.

Few data on hemorrhoids in children were due to the lack of clear diagnostic criteria. Various variants of perianal protrusion and anal bleeding have often been mistakenly attributed to hemorrhoids [1, 2, 3, 4, 5].

Until recently, methods of conservative and surgical treatment of adult hemorrhoids were applied to children. Indications for surgical treatment were determined without considering the peculiarities of childhood. Methods of hemorrhoidectomy (HE) were relatively traumatic for children, inadequate perineal wound care often caused complications. Pediatric surgeons were particularly uninformed about the tactics and differentiated treatment approach depending on the stage of the disease and the age of the children. Many of them do not know specifically how to treat and manage patients with hemorrhoids, especially those of early and preschool age [6, 7, 8].

Recent proctologists believe that a good effect is possible with the help of outpatient semisurgical techniques widely used abroad [9, 10, 11, 12, 13].

To understand the peculiarities of diagnosis and treatment of hemorrhoids in children it is necessary to know about the history of pathogenesis of the disease. Among numerous theories of hemorrhoids pathogenesis the most substantiated and anatomically confirmed as congenital pathology of cavernous veins of the rectum [14, 15].

Trompetto M. et al. claimed that in children hemorrhoids often occur against the background of two-moment act of defecation, in which the child infertile pushes. As a result, intra-abdominal pressure increases with a relaxed sphincter in the empty rectum. Against the background of congenital inferiority of the venous network of the small pelvis often contributes to the formation of hemorrhoids in children. Due to the atypicality of clinical manifestations in children, this pathology was called «hemorrhoids without hemorrhoids» [16]. Therefore, some scientists proposed to classify hemorrhoids into congenital and acquired according to the etiological principle [4, 7, 14, 17].

Sandler R. S. and Peery A. F. have shown that peculiar vascular bodies in the caudal part of the rectum are special vessels and cavernous veins with intra-wall «snail» anastomoses with the arterial vessels of the rectum. In children, venous outflow from such conglomerations becomes difficult (during pushing, constipation) and dense GUs gradually form [18]. In 2/3 of cases such cavernous masses are formed in 3 groups, located at the level of blink crypts of the anal canal according to the 3 end branches (at 3, 7, 11 hours on the dial) of the upper rectal artery. These large internal GUs on the left lateral, right anterolateral and right posterolateral walls of the anal canal are the main structure of hemorrhoids. Less frequently, a scattered type of hemorrhoids is formed from individual small GUs that do not belong to these areas, which is common in children [19, 20, 21].

The development of hemorrhoids is significantly influenced by dystrophic changes in the ligamentous apparatus, where the GU increase in size, shift distally and begin to fall out of the anal canal. Gradually, with the development of dystrophic processes in the common longitudinal muscle of the submucosal layer of the rectum and Parkes' ligament, which hold the cavernous bodies in the anal canal, irreversible displacement of the GU occurs [1, 2, 3]. According to the data of some scientists, small cavernous veins are already detected in newborns, sometimes with a multidimensional structure that is very poorly developed. At the age of a few months to a year, small globular veins are found in the submucosal layer of the posterior columns, which are rather difficult to detect. By 10 years of age, the cavernous veins become larger and grouped, although they generally have a diffuse structure rather than the grouped structure seen in older children [5, 7, 22, 23, 24].

In the early stages of acute hemorrhoids (AH) in children, usually constipation, there is discomfort and pain in the anus during or after bowel movements. Anal discomfort and small arterial bleeding are experienced by older children. The external GUs gradually enlarge, shift downward during constipation, and begin to fall out around the anus, at first irregularly, then with each bowel movement. In this setting, the GUs may be trapped by the spasmodic anal sphincter. They become painful, erythematous, there is edema of the perianal tissues and there is a picture of OH in children. More often, hemorrhoidal thrombosis is confined to a single GU that is almost painless on palpation [8, 23, 25]. Thus, OH in children can be divided into 3 clinical forms: a) perianal hemorrhoidal thrombosis (rare); b) impingement of prolapsed GU with varying degrees of necrosis (very rare); c) profuse hemorrhoidal bleeding (extremely rare) [26,27]. These pathogenetic conditions are very important to consider when choosing a non-invasive method of hemorrhoids treatment in children of early and preschool age.

According to Yildiz T. et al. (2019), the results of treatment of children with hemorrhoids depend on the age and severity of clinical manifestations of the disease, appropriate combination of conservative, endoscopic and surgical methods [9]. The methods of open GE, sclerotherapy and drug treatment are described in detail. In children with complicated hemorrhoids (thrombosis), if conservative treatment is ineffective, open GE is performed [6]. Many methods of conservative treatment of hemorrhoids

in children are similar to the treatment of adults. Methods of drug treatment of adults, in most cases, are not allowed for small children, and non-invasive methods of treatment are not given much attention [6, 9, 22, 26, 27].

In paediatric surgical practice, diagnostic methods and pathogenetic treatment of haemorrhoids in children of infant, early and preschool age have not been optimized.

The purpose of the research: to improve the results of treatment of children with hemorrhoids on the basis of optimization of diagnostics and complex pathogenetic treatment in infant, early and preschool age.

Materials and Methods. The work was carried out at the Department of Hospital Pediatric Surgery of Tashkent Children's Medical Institute, based on retrospective and prospective analysis of medical records and case histories of 112 children with hemorrhoids who had been under outpatient (polyclinic and DH-Shifo) and inpatient (1 KDB of Tashkent and Samarkand OMDKB) treatment for the last 11 years.

The number of patients under 1 year of age was 4 (0.4 %); 1-3 years – 30 (26.4 %); 3-6 years – 50 (44.6 %); 7-12 years – 16 (14.2 %); 13-18 years – 12 (10.7 %). At the same time, high frequency of hemorrhoids was observed in patients aged 1-3 years and 3-6 years. Pre-school children accounted for 84 (75 %). External hemorrhoids were found in 107 (95.5 %), internal hemorrhoids in 4 (3.8 %) and combined hemorrhoids in 1 (0.9 %) patient. There were 70 (66 %) boys and 36 (34 %) girls.

The long-term results of complex conservative treatment were studied in 56 (66.6 %) of 84 treated children with preschool hemorrhoids.

All cases underwent general clinical and laboratory examination, orthostatic exercise (squatting), rectal palpation, anoscopy and rectoscopy. In addition, polyposis endoscopy (PPI) was performed when indicated to detect colonic dilatation, stenosis, prolapse, and fixation defects. Rectoscopy (RRS) was performed in all patients with hemorrhoids to exclude internal hemorrhoids. Characteristic changes in the mucosa of the rectum and sigmoid colon, contact or spontaneous bleeding leading to motor evacuation disorder or two-moment act of defecation were found. The use of ultrasound with Doppler mapping according to the method of transperineal examination allowed us to evaluate arterio-venous blood flows in 16 children, the disorder of the pelvic floor venous pool, to determine the size of the GU, hypoechogenic cavity formations in the terminal veins, thrombi in the lumen; the degree of wall elasticity under compression; the velocity of venous and arterial blood flow; the resistance index of arterial blood flow. Eleven children aged from 1 to 7 years without clinical manifestations of perineal symptoms, without constipation and other defecation disorders were examined as a control group to evaluate the results of GU echometry.

Statistical processing of the research materials was carried out using the method of variance statistics. All values in the work are presented in the form of arithmetic mean with calculation of standard deviation within the confidence interval. For all compared values the achieved level of significance (p) was considered statistically reliable – < 0.05. Student's t-distribution was used to compare data with

normal distribution of means. When comparing 2 related groups, calculations were performed using Student's paired t-criterion. Microsoft Excel and Statistica computer programs were used for statistical data processing.

Results and Discussion. Parents of children with hemorrhoids came to us with complaints of protrusion of soft tissues in the area of anus – 100 %, anamnesis of blood discharge from anus with feces was noted in 45 % of patients, but at the time of admission there was no bleeding in them, restlessness of the child was noted in 13 %. External hemorrhoids were found in all children. According to the clinical course, OH was observed in 16 (19 %) children, among them 3 (0.3 %) patients developed bleeding from dilated GU against the background of portal hypertension, in 1 (0.1 %) patient against the background of rectal hemangioma.

The main cause of hemorrhoids in preschool age was persistent chronic constipation (CC) in 44 % of patients, increased diarrhea – in 38 %, two-moment defecation – in 20 %, persistent cough – in 5 %, strained urination – in 3 %.

At the primary external and rectal examination GU were more often detected at 3, 7 and 11 hours of the conventional scale, corresponding to the localization of the hemorrhoidal cushion (HC) at 2-5 hours on the scale – in 27 (32.5 %); at 6-9 hours – in 33 (40.5 %), at 10-12 hours – in 23 (27 %). These typical localizations of GUs confirm the congenital nature of the disease. The diameter of GI ranged from 0.3 cm to 2 cm.

One GU was found in 52 (60 %) patients, two in 25 (29 %) and three in 7 (9 %). Protrusion of GU during orthostatic stress was transient in 38 (45.2 %) and permanent in 44 (52.3 %), of which 2 (2.5 %) had GU thrombosis.

Preschool children had an atypical character of hemorrhoids. In infants and toddlers it manifested imperceptibly without bleeding. Preschool children were troubled by itching of the anus. In the majority of children, the disease progressed without inflammation or with moderate inflammation of the GU with diarrhea syndrome.

In hemorrhoidal patients with persistent KS, irrigography revealed dolichosigmoid. RRS with increased diarrhea revealed a pattern of exacerbation of chronic erosive proctosigmoiditis and intestinal dysbacteriosis of 1-2 degrees.

In children of all preschool ages, the cardinal symptom of hemorrhoids was GU or GP protrusion, hemorrhoidal bleeding was very rare.

Children with hemorrhoids were treated conservatively – 28 (33.3 %); complex treatment with non-invasive methods – 55 (65.4 %); surgical treatment for elimination of rectal hemangioma with internal hemorrhoids using abdominal-promesenteric proctoplasty according to Soave-Bolei in 1 (1.1 %) patient.

In the complex conservative treatment of children with hemorrhoids, the underlying intestinal disease causing the

hemorrhoids was treated at the same time. The complex treatment included diet (gentle), sitting baths with anti-inflammatory herbs (camomile, oak bark, stinging nettle, marigold), local treatment (rectal suppositories) with an anesthetic with anti-inflammatory effect (Antigemoran, Proctosan, Anaesthesol, Anusol, Relif-advance, Hemoroid), antibacterial therapy (in case of complications), medication with venotonizing and angioprotective drugs (Detralex) and dynamic observation.

For RBC, mechanical bowel cleansing with camomile solution or 1 % hypertonic solution was performed. Then we performed non-invasive method of RBC, which includes electrophoresis with antispasmodics + rectal balonodilatation + electrostimulation for 10 days. The main indications for the use of RBC were children under 14 years of age, external and internal hemorrhoids.

In case of concomitant intestinal pathology (erosive proctitis or erosive-ulcerous proctosigmoiditis, dysbacteriosis and anal fissures with inflammatory swelling of the GU) LED laser (LEDL) was applied for 7 days. After 1-2 sessions of local treatment, a positive effect was achieved in all cases.

Treatment of hemorrhoids in preschool children has tactical peculiarities. Children aged 1-3 years were not treated surgically, since hemorrhoids were mostly of transient nature. Children were prescribed therapeutic enemas with camomile solution, suppositories (anti-hemorrhoid, hemorrhoid) and ointment (Proctosan) by non-invasive RBC method for 10 days. They helped to restore blood circulation and reduce blood congestion in the pelvic organs. After the non-invasive treatment was completed, the tone of the pelvic diaphragm, the general longitudinal muscle, the submucosa of the rectum and the ligament of Parkes, which holds the cavernous bodies in the anal canal, was strengthened, which led to the gradual disappearance of the GU.

We retrospectively studied the long-term results of complex conservative treatment in 56 (66.6 %) preschool children with hemorrhoids according to the data of questionnaires and complex examination. Good results were observed in 49 (87.5 %) patients, satisfactory in 6 (10.7 %), and unsatisfactory in 1 (1.7 %).

Conclusions

1. Examination of children with GU enlargement with the use of additional methods of research (ultrasound, RRS, FACS, PCI) allows to reveal and treat concomitant intestinal pathologies, which are the causes of secondary transient hemorrhoids development.

2. For children of preschool age the most effective non-invasive method of treatment is rectal balonocompression.

3. After complex conservative treatment with rectal balonocompression of children with hemorrhoids good results were observed in 86,9 % of children, satisfactory – in 9,5 % and unsatisfactory – in 3,6 %.

References:

1. Samalavicius NE, Gupta RK, Nunoo-Mensah J, Fortunato R, Lohsiriwat V, Khanal B, et al. Global treatment of haemorrhoids-A worldwide snapshot audit conducted by the International Society of University Colon and Rectal Surgeons. *Colorectal Dis.* 2024;26(10):1797-804. DOI: <https://doi.org/10.1111/codi.17140>
2. Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. *Am Fam Physician.* 2018;97(3):172-9.
3. Jacobs DO. Hemorrhoids: what are the options in 2018? *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(1):46-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000408>

4. Rubbini M, Ascanelli S. Classification and guidelines of hemorrhoidal disease: Present and future. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11(3):117-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v11.i3.117>
5. Sun Z, Migaly J. Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016;29(1):22-9. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568144>
6. Hamraev AZh, Jorayev SSh. Features of the clinical course and complex treatment of hemorrhoids in children. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2022;12(3):55-9. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.8>
7. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(3):284-92. DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001030>
8. Albuquerque A. Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complications. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(9):614-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v8.i9.614>
9. Yildiz T, Aydin DB, Ilce Z, Yucak A, Karaaslan E. External hemorrhoidal disease in child and teenage: Clinical presentations and risk factors. *Pak J Med Sci.* 2019;35(3):696-700. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.35.3.442>
10. Gupta S, Aggarwal B. Retrograde Endoscopic Sclerotherapy for management of internal Haemorrhoids. *J Evid Based Med Healthc.* 2020;7(51):3122-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.18410/jebmh/2020/636>
11. Gupta PJ. Advanced grades of bleeding hemorrhoids in a young boy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007;11:129-32.
12. Grossmann O, Soccorso G, Murthi G. LigaSure Hemorrhoidectomy for Symptomatic Hemorrhoids: First Pediatric Experience. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25(4):377-80. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382258>
13. Nijhawan S, Udawat H, Gupta G, Sharma A, Mathur A, Sapra B, Nepalia S. Flexible Video Endoscopic injection Sclerotherapy for second and third degree internal Hemorrhoids. *J Digestive Endoscopy.* 2011;2(1):1-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1700251>
14. Fatma Sarac. Approach to hemorrhoid in children: retrospective evaluation of our patients. *Turkish J Ped Surgery.* 2020;34(1):9-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.5222/JTAPS.2020.24381>
15. Karavelioglou A, Senayli A, Koseoglu B, Akin M, Ozguner IF. Haemorrhoids in Children: A Retrospective Study. *Cagdas Tip Dergisi.* 2015;5(2):106-10. DOI: <https://doi.org/10.16899/ctd.38001>
16. Trompetto M, Clerico G, Cocorullo GF, Giordano P, Marino F, Martellucci J, et al. Evaluation and management of hemorrhoids: Italian society of colorectal surgery (SICCR) consensus statement. *Tech Coloproctol.* 2015;19(10):567-75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10151-015-1371-9>
17. Moulton HP, Aubert M, De Parades V. Classical treatment of hemorrhoids. *J Visc Surg.* 2015;152(2): S3-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2014.09.012>
18. Sandler RS, Peery AF. Rethinking What We Know About Hemorrhoids. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):8-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.020>
19. Watanabe T, Ohno M, Tahara K, Tomonaga K, Ogawa K, Takezoe T, et al. Efficacy and safety of sclerotherapy with polidocanol in children with internal hemorrhoids. *Pediatr Int.* 2021;63(7):813-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.14506>
20. He A, Chen M. Sclerotherapy in Hemorrhoids. *Indian J Surg.* 2023;85(2):228-32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12262-022-03414-3>
21. Moser KH, Mosch C, Walgenbach M, Bussen DG, Kirsch J, Joos AK, Gliem P, et al. Efficacy and safety of sclerotherapy with polidocanol foam in comparison with fluid sclerosant in the treatment of first-grade haemorrhoidal disease: a randomised, controlled, single-blind, multicentre trial. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(10):1439-47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1729-2>
22. Miyamoto H, Hada T, Ishiyama G, Ono Y, Watanabe H. Aluminum potassium sulfate and tannic acid sclerotherapy for Goligher Grades II and III hemorrhoids: Results from a multicenter study. *World J Hepatol.* 2016;8(20):844-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v8.i20.844>
23. Patel J, McKechnie T, Wu K, Sharma S, Lee Y, Doumouras A, et al. HEMORRHOIDAL DISEASE MANAGEMENT WITH BAND LIGATION VERSUS POLIDOCANOL SCLEROTHERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS (THE HERBS REVIEW). *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(1):112. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04394-w>
24. Gallo G, Dezi A, Grossi U, Picciariello A. Sclerotherapy with 3 % polidocanol foam in the treatment of hemorrhoidal disease: unveiling the missing pieces for a comprehensive evaluation. *Front Surg.* 2023;10:1344724. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1344724>
25. Abe T, Kunimoto M, Hachiro Y, Ito A, Watanabe K, Ota S, et al. Efficacy and Safety of a New Technique Combining Injection Sclerotherapy and External Hemorrhoidectomy for Prolapsed Hemorrhoids: A Single-center Observational Study. *J Anus Rectum Colon.* 2024;8(4):331-9. DOI: <https://doi.org/10.23922/jarc.2024-034>
26. Brown SR, Watson A. Comments to 'Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids'. *Tech Coloproctol.* 2016;20(9):659-61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10151-016-1461-3>
27. Zhang YY, Hu B. Endoscopic polidocanol foam sclerobanding for the treatment of Grade II-III internal hemorrhoids: The focus of clinical practice. *World J Gastroenterol.* 2024;30(38):4246-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v30.i38.4246>

КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕІНВАЗИВНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ГЕМОРОЄМ

А. Хамраєв, Ф. Файзуллаєв

Ташкентський педіатричний медичний інститут
Республіки Узбекистан
(м.Ташкент, Узбекистан)

Резюме.

Геморой відомий з древніх часів і завжди вважається прерогативою дорослих пацієнтів. Методи консервативного та хірургічного лікування геморою у дорослих до теперішнього часу застосовуються у дітей і часто мають негативні результати. У дитячій хірургічній практиці методи діагностики та патогенетичне лікування даного захворювання у немовлят, дітей раннього та дошкільного віку не оптимізовані.

Мета: покращити результати лікування дітей з гемороєм на основі оптимізації діагностики та комплексного патогенетичного лікування у немовлят, дітей раннього та дошкільного віку.

Матеріал та методи дослідження. Робота базується на ретро – та проспективному аналізі медичних спостережень 112 дітей з гемороєм, які лікувалися останні 11 років. Кількість пацієнтів віком до 1 року – 4 (0,4 %); віком 1-3 роки – 30 (26,4 %); 3-6 років – 50 (44,6 %); 7-12 років – 16 (14,2 %); 13-18 років – 12 (10,7 %). Зовнішній гемороїд виявлений у 107 (99,5 %) пацієнтів, внутрішній – у 4 (3,8 %), комбінований – у 1 (0,9 %) дитини. Серед пацієнт хлопчиків було 70 (62,5 %), дівчат – 42 (37,5 %). У всіх випадках застосоване загальне клінічне та лабораторне обстеження, проведення ортостатичних проб, пальцевий ректальний огляд, ано- та ректоскопія. Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методу варіаційної статистики. Всі величини в роботі представлені у вигляді середнього арифметичного з розрахунком стандартного відхилення в межах довірчого інтервалу. Для всіх порівнюваних величин статистично достовірним вважався досягнутий рівень значущості $(p) < 0,05$. Для порівняння даних з нормальним розподілом середніх використовували t-розподіл Стьюдента. При порівнянні 2-х споріднених груп розрахунки проводили з використанням парного t-критерію Стьюдента. Для статистичної обробки даних використовували комп'ютерні програми Microsoft Excel та Statistica.

Результати та обговорення. У роботі представлені дані обстеження та лікування 112 дітей з гемороєм за останні 11 років. Проаналізовані власні дослідження щодо особливостей клінічного перебігу захворювання, діагностики та лікування у дітей різного віку. Неінвазивний метод ректальної балонокомпресії (РБК) у комплексному лікуванні геморою, що ми пропонуємо, є більш ефективним для дітей раннього та дошкільного віку. В результаті комплексного лікування 84 пацієнтів раннього та дошкільного віку добрі результати отримані у 73 (86,9 %) дітей, задовільні – у 8 (9,5 %), незадовільні – у 3 (3,6 %) хворих. Оптимізація комплексного консервативного лікування геморою з використанням методу РБК, з урахуванням патофізіологічних та вікових особливостей дітей раннього та дошкільного віку, дозволила отримати добрі результати неінвазивного методу лікування – ректальної балонокомпресії – у переважної більшості пацієнтів. 11 пацієнтам було застосоване хірургічне лікування з добрими віддаленими результатами у всіх випадках.

Висновки.

1. Обстеження дітей з гемороєм із застосуванням додаткових методів обстеження (ультрасонографія, RRS, FACS, PCI) дозволило виявити та пролікувати супутню інтестинальну патологію, що була причиною розвитку вторинного геморою.
2. Для дітей дошкільного віку найбільш ефективним неінвазивним методом лікування є ректальна балонокомпресія.
3. Після комплексної терапії із застосуванням ректальної балонокомпресії у дітей з гемороєм добрі результати лікування отримані у 86,9 % пацієнтів, задовільні – у 9,5 %, незадовільні – у 3,6 % дітей.

Ключові слова: гемороїд; діти; консервативне лікування; ректальна балонокомпресія.

Contact information:

Abdurashid Khamraev – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatric Surgery of the Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

e-mail: dr.hamraev.a.j1956@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7651-8901>

Fazliddin Fayzullaev – pediatric surgeon, deputy. Chief Surgeon of the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)

e-mail: fayzullaevfazliddin703@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9799-6304>

Контактна інформація:

Хамраєв Абдурашид – доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної дитячої хірургії Ташкентського дитячого медичного інституту (Ташкент, Узбекистан)

e-mail: dr.hamraev.a.j1956@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7651-8901>

Файзуллаєв Фазліддін – дитячий хірург, заступник. Головний хірург Самаркандського обласного дитячого багатопрофільного медичного центру (Ташкент, Узбекистан)

e-mail: fayzullaevfazliddin703@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9799-6304>



Received for editorial office on 10/07/2024
Signed for printing on 15/09/2024

**А. В. Семеняк, І. Р. Ніцович, О. В. Кушнір,
Т. І. Грачова, А. М. Бербець**

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Фізіологічні зміни, які відбуваються під час вагітності, можуть призвести до зміни відповіді на інфекцію COVID-19. Вагітність вважається фактором ризику щодо інфекційних захворювань, проте підвищення ризику розвитку ускладнень при COVID-19 є дискусійним. З початку пандемії вплив захворювання на стан матері та плоду ставиться під сумнів.

Мета дослідження. Оцінити вплив вірусу SARS-CoV-2 при захворюванні у легкій та помірній формі на перебіг вагітності, ріст плода залежно від терміну вагітності, коли відбулось захворювання у вагітної.

Матеріали та методи. Сформовано дві групи: I група основна (ОГ) – 60 вагітних, які перенесли COVID-19 у різні терміни вагітності, II група контрольна (КГ) – 20 здорових вагітних без перенесеного COVID-19. Проведено загальноклінічне, бактеріоскопічне, бактеріологічне, імуноферментне дослідження, УЗД. Статистичний аналіз за загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Схвалення наукової роботи отримано від Біоетичної комісії Буковинського державного медичного університету (Україна).

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Профілактика, діагностика та лікування розладів перинатального періоду та репродуктивної системи жінок і дівчат-підлітків» (№ 201110Н, номер державної реєстрації 0111U006499).

Результати дослідження. Виявлено достовірне зниження вільного естріолу $3,82 \pm 0,29$ ($p < 0,01$) у основній групі при інфікуванні у першому триместрі вагітності з подальшим розвитком синдрому затримки росту плода у 14,29 % у першому триместрі та у 12,5 % у третьому триместрі вагітності, внутрішньоутробне інфікування плода у 25 %. Інфікування SARS-CoV-2 у третьому триместрі вагітності призвело до зменшення росту плодів та народження дітей із вагою $2962,55 \pm 56,73$ ($p < 0,05$).

Висновки. Найбільш сприятливим періодом для інфікування SARS-CoV-2 під час вагітності є другий триместр (50 %), однак зниження гормонотропічної функції плаценти спостерігається при інфікуванні у першому триместрі, що призводить до розвитку затримки росту плода, однак при народженні вага не відрізняється від контрольної групи, на відміну від інфікування у третьому триместрі, де відбувається достовірне зниження росту плодів, дослідження має значення для проведення своєчасної профілактики ускладнень.

Ключові слова: COVID-19; вагітність; преєклампсія; передчасні пологи; синдром затримки росту плода; внутрішньоутробне інфікування плода; гормональна функція плаценти.

Вступ

Пандемія коронавірусної хвороби 19 (COVID-19) спричинена коронавірусом 2 гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2). Основний шлях передачі повітряно-крапельний з проникненням інфекції в дихальні шляхи [1], що проявляється в основному як захворювання легенів з грипоподібними симптомами. Ступінь тяжкості інфекції SARS-CoV-2 варіюється від відсутності симптомів до критичного стану, може призвести до пневмонії та дихальної недостатності [2, 7]. При цьому мало відомо про вплив вагітності на COVID-19 і навпаки.

Фізіологічні зміни, які відбуваються під час вагітності, мають значний вплив на імунну, серцево-легеневу систему та згортання крові, що в свою чергу може призвести до зміни відповіді на інфекцію COVID-19 [3, 8]. Вважається, що у вагітних з COVID-19 зростає ймовірність розвитку важких ускладнень, потреби в додатковому кисні, вентиляції [28]. Крім того, вагітність вважається фактором ризику щодо інфекційних захворювань, оскільки імунологічні зміни під час вагітності можуть підвищити чутливість до патогенів, тому вагітні входять до групи високого ризику захворювання на COVID-19 [4]. Ствердження щодо підвищення ризику розвитку важких ускладнень є дискусійним, враховуючи посилене спостереження та посилену

клінічну реакцію на захворювання, які виникають під час вагітності. З початку пандемії вплив захворювання на стан матері та плоду ставиться під сумнів.

У різноманітних мета-аналізах вказується, що COVID-19 асоціюється з підвищеним ризиком преєклампсії, передчасних пологів порівняно з відсутністю інфекції SARS-CoV-2 під час вагітності. Також повідомляється про збільшення передчасного розриву плодової оболонки, що, в свою чергу, теж може призвести до передчасних пологів [11, 16, 18, 19]. Крім того, встановлено, що передчасні пологи спостерігалися утричі частіше у матерів із симптомами COVID-19 порівняно з тими, хто мав безсимптомний COVID-19. Важка форма COVID-19 (наявність задухи, частота дихання ≥ 30 вдихів на хвилину та насичення киснем 93 % або менше в звичайних умовах, або симптоми, що відповідають пневмонії), пов'язана з преєклампсією, гестаційним діабетом, кесаревим розтином, передчасними пологами, низькою вагою при народженні та госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії новонароджених порівняно з легким перебігом захворювання (визначається як позитивний тест на SARS-CoV-2 без важких симптомів) [27, 30]. У інших дослідженнях вказано, що діагноз COVID-19 не був пов'язаний із підвищеним ризиком кесаревого розтину, однак зв'язок між діагнозом COVID-19 і передчасними пологами

залишився [31, 32]. Відмінності в ризиках кесаревого розтину та передчасних пологів можуть бути пов'язані з іншими акушерськими причинами в різних групах населення [20].

Результати також вказують на підвищену ймовірність розвитку прееклампсії з важкими ознаками; еклампсії; гемолізу, підвищення рівня печінкових ферментів, синдрому низької кількості тромбоцитів (HELLP) у вагітних з інфекцією SARS-CoV-2 порівняно з тими, хто не інфікований SARS-CoV-2. Підвищена ймовірність прееклампсії спостерігалася у пацієнтів як з безсимптомною, так і з симптоматичною інфекцією SARS-CoV-2; однак шанси були вищими саме серед симптоматичних пацієнтів [6]. Прееклампсія виявляється приблизно у 6-8 % вагітностей, має кілька ознак, що збігаються з COVID-19, включаючи високий артеріальний тиск, тромбоцитопенію і порушення імунної регуляції. Як артеріальна гіпертензія, так і тромбоцитопенія є сильними предикторами захворюваності у пацієнтів з COVID-19. Однак у вагітних із тяжким перебігом COVID-19 симптоми, схожі на прееклампсію, не мають підвищеного рівня інших маркерів прееклампсії (тирозинкінази-1, подібної до fms, і фактора росту плаценти), що свідчить про те, що системне запалення, викликане COVID-19, може призвести до подібних клінічних проявів, як прееклампсія, без характерної аномальної плацентации [14, 23].

Вагітність безпосередньо підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень через підвищення рівня факторів згортання крові, що разом з COVID-19 може додатково посилити гіперкоагуляцію у вагітних, надаючи їм ще більшому ризику тромбоемболії [26, 34].

Встановлено що плід може безпосередньо постраждати від вірусної інфекції в результаті вертикальної передачі або опосередковано через враження плаценти. Докази присутності SARS-CoV-2 у плаценті були виявлені за допомогою ряду різних лабораторних методів, таких як ПЛР, гібридизація позитивної ланцюга РНК *in situ*, імуногістохімії та трансмісійної електронної мікроскопії [13, 15]. У першу чергу ці спостереження були зроблені в шарі синцитіотрофобласту ворсинко хоріона. Інші дослідження виявили, що показники запалення плаценти не відрізняються між пацієнтами з COVID-19 і здоровими контрольними групами [36, 37]. Крім того, відсутність симптомів у інфікованої матері не виключає враження новонародженого [35].

Під час вагітності патології плода та новонародженого можуть бути спричинені з одночасним перенесенням вірусів краснухи, вітряної віспи, цитомегаловірусу, та подальшим розвитком дисфункції судин плода та матері, запалення в плаценті, особливо після інфікування матері SARS-CoV-1 [33], що ускладнює диференційну діагностику та суперечить висновкам.

Патогістологічне дослідження тканини плаценти може надати важливу інформацію про стан матері та плоду [42]. Плаценти жінок, інфікованих SARS-CoV-2, мають вищий рівень відкладення фібриноїдів, ознак порушення кровообігу у матері, порівняно з контрольною групою [38]. Shaney et al. відзначили, що порівняно з контрольною групою, плаценти COVID-19 містили підвищену поширеність децидуальної артеріопатії та

інших ознак порушення кровообігу, які відображають аномалії оксигенації в міжворсинчастому просторі, пов'язану з несприятливими перинатальними результатами. Дослідження показали, що синцитіотрофобласти можуть бути інфіковані SARS-CoV-2, але плід не завжди інфікований [39]. Важливо зазначити, що в інших дослідженнях не було виявлено доказів плацентарної інфекції або вертикальної передачі SARS-CoV-2 [40]. Одне з досліджень при гістологічному дослідженні встановило відсутність гістопатології в більшості плацент або неспецифічні гістоморфологічні зміни, які вказують на мальперфузію судин матері-плоду. Усі новонароджені мали негативний результат на інфекцію SARS-CoV-2, і всі матері клінічно одужали [29, 41]. Інтерпретація змін плаценти та вертикальної передачі вимагає обережності, оскільки можуть існувати інші невизначені механізми, що пов'язують акушерські наслідки SARS-CoV-2 за нормальних і патологічних умов.

Таким чином різні дослідження показали суперечливі результати щодо неонатальних наслідків інфікування COVID-19. Концепція змін плаценти та вертикальної передачі також залишається непереконливою. Тому важливо досліджувати вплив захворювання COVID-19 на материнські та неонатальні результати, на стан плаценти, для можливостей профілактики ускладнень.

Метою даного дослідження було оцінити вплив вірусу SARS-CoV-2 у легкій та помірній формі захворювання на перебіг вагітності, ріст плода залежно від терміну вагітності, коли відбулось захворювання у вагітної.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети пацієнтки розподілені на дві групи: I група основна (ОГ) – 60 вагітних, які перенесли COVID-19 у різні терміни вагітності, II група контрольна (КГ) – 20 здорових вагітних без перенесеного COVID-19.

При проведенні досліджень використані такі методи дослідження: загальноклінічне (з'ясування скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд) та акушерське обстеження, спеціальні методи дослідження – визначення гормонів плаценти, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень з піхви та цервікального каналу, УЗД для визначення стану плода та плаценти.

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності визнавали істотними при рівні значимості $p \leq 0,05$.

Схвалення наукової роботи було отримано від Біоетичної комісії Буковинського державного медичного університету (Україна) протокол № 3 від 16.12.2023 року.

Робота є фрагментом НДР кафедри акушерства та гінекології «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 досліджень та їх обговорення. Для встановлення впливу COVID-19 на перебіг вагітності, розвиток плода та частоту ускладнень нами проведено визначення стану плода, плаценти, наявності ускладнень вагітності в основній та контрольній групах. Стан плода та плаценти оцінювали при проведенні УЗД та визначенні основних гормонів плаценти – плацентарного лактогену, вільного естріолу, також брали до уваги УЗ заключення структури плаценти, відповідність її розвитку терміну гестації, наявність внутрішньоутробного інфікування (ВІП), синдрому затримки росту плоду (СЗРП). У післяпологовому періоді порівнювали вагові показники плода та його стан по шкалі Апгар у породіль контрольної та основної груп.

Наявність вірусу COVID-19 у вагітних підтверджено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у мазках з носа або позитивним серологічним тестом (IgM та IgG або IgM).

До основної групи належали жінки без ускладненого перебігу захворювання, не потребували додатково кисню та лікувалися амбулаторно. У одному випадку у терміні 22 тижнів була діагностована пневмонія, що потребувало госпіталізації та додаткового призначення антибіотиків. Жодна вагітна не потрапила до відділення інтенсивної терапії та не була інтубована. Вагітні після перенесеного захворювання були безсимптомними до пологів і в післяпологовому періоді. У всіх випадках

немовлята мали 8 або 9 балів за шкалою Апгар, були виписані додому без ускладнень.

Враховуючи, що вагітні ОГ були інфікованими у різні терміни вагітності, нами сформовано три підгрупи в ОГ, що було необхідним для досягнення мети, а саме проведення статистичного аналізу результатів спостереження за змінами стану плода та матері залежно від терміну вагітності. Отже, 1 підгрупа ОГ (1ПГ ОГ) це 14 вагітних у терміні 10-12 тижнів, 2 ПГ ОГ 30 вагітних у 19-27 тижнів і 3 ПГ ОГ 16 вагітних у 30-37 тижнів вагітності. Терміни для формування трьох підгруп обумовлені триместром вагітності та особливостями розвитку плоду в кожному триместрі (табл. 1). Враховуючи переважаючі двічі частоти виникнення захворювання у другому триместрі розуміємо, що більш сприятливими до захворювання є вагітні саме у другому триместрі вагітності.

З анамнезу відомо, що у 1ПГ ОГ вагітність була першою у 8, повторною – у 6; у 2ПГ ОГ першою у 12, повторною – у 18, у 3ПГ ОГ першою у 8, повторною – у 8, тобто кількість вагітностей в анамнезі не має значення. У КГ вагітність перша у 8, повторна – у 12.

З екстрагенітальної патології виявлено анемію у двох вагітних у 1ПГ ОГ і 2 ПГ ОГ та однієї вагітної 3 ПГ ОГ, що не є достовірним для висновків щодо сприйнятливості вагітних з анемією до COVID-19. У КГ анемія у одному випадку ($p > 0,05$). У однієї вагітної 2 ПГ ОГ хронічний пієлонефрит.

Таблиця 1

Захворювання на COVID-19 у основній групі залежно від терміну вагітності

Підгрупи n (%)	Вагітність перша, n	Вагітність повторна, n
10-12, n=14 (23,3 %)	8	6
19-27 n=30 (50 %)	12	18
30-37 n=16 (26,7 %)	8	8
Всього n=60	n=28	n=32

Таблиця 2

Наявність екстрагенітальної патології у вагітних основної та контрольної груп

Дані анамнезу	Основна група (n=40), %	Контрольна група (n=20), %
Анемія	5 (12,5 % \pm 5,14)	1 (5 % \pm 4,87)
хронічний пієлонефрит	1 (2,5 %)	-

В результаті роботи виявлено, що у 1 ПГ ОГ у подальшому нормальний перебіг вагітності у 6 вагітних (42,9 %), у 2 ПГ ОГ у 15 (50 %), у 3 ПГ ОГ у 9 (56,25 %).

При інфікуванні до 12 тижнів для визначення впливу на перебіг вагітності нами проведено аналіз результату УЗД та другого біохімічного скринінгу у 18-20 тижнів (табл. 3).

Біохімічний скринінг включав визначення гормонів плаценти, зокрема, плацентарного лактогену та вільного естріолу в крові вагітних. Встановлено, що у вагітних 1 ПГ ОГ з нормальним подальшим перебігом вагітності рівень гормонів плаценти у крові достовірно не відрізнявся від вагітних КГ, однак у частини вагітних рівень вільного естрадіолу був достовірно зниженим ($p < 0,01$) (табл. 3). У подальшому у 28,57 % плодів виникли ускладнення: у 14,29 % вагітних зі зниженим рівнем вільного естрадіолу розвинувся синдром затримки росту плоду (СЗРП), при цьому в половини ви-

явлено ознаки внутрішньоутробного інфікування плода (ВІП), такі як підвищення кількості навколоплідних вод, їх ехогенності, пієлоектазія нирок, розширення петель кишківника, патологічні зміни плаценти, та у 14,29 % ВІП без СЗРП при зниженому рівню вільного естріолу, низьке розташування плаценти у 28,57 %, у 7,14 % кальциноз плаценти (табл. 4).

Специфічної мікрофлори у матеріалі з піхви, цервікального каналу чи антитіла у крові при цьому не було виявлено, не дивлячись на підвищену кількість лейкоцитів у мазках. У одному випадку виявлено наявність гарднерел, у двох – уреоплазм, у двох – підвищення кількості лейкоцитів у виділеннях з піхви, у п'яти – кандиди, що не вплинуло на розвиток плода (табл. 5), так як у даних вагітних не виявлено ВІП.

У терміні вагітності до 19-27 тижнів спостерігається тенденція до недостовірного підвищення плацентарного лактогену та недостовірного зниження вільного естріолу в крові вагітних (табл. 3), $p > 0,05$.

Таблиця 3

Рівань плацентарного лактогену та вільного естріолу у крові вагітних основної та контрольної груп

Термін вагітності, тижні	ОГ Плацентарний лактоген mg/l	КГ Плацентарний лактоген mg/l	ОГ Вільний естріол ng/ml	КГ Вільний естріол ng/ml
10-12	3,15±0,25	3,05±0,19	3,82±0,29*	9,25±0,33*
19-27	7,41±0,16	7,23±0,25	12,4±0,24	12,8±0,35

Примітка: * $p < 0,01$

У подальшому у 10 % патологічні зміни плаценти, низьке розташування плаценти у 13,33 %, ознаки ВІП у 20 % (підвищення кількості навколоплідних вод, їх ехогенності, піелоектазія нирок, розширення петель кишківника), у 3,33 % збільшення печінки, селезінки, у 3,33 %

потовщення міокарду. При цьому теж не було виявлено специфічної мікрофлори у матеріалі з піхви, цервікального каналу чи антитіла у крові. У одному випадку виявлено наявність трихомонад, мікоплазм, герпесу, грам негативні диплококи, епідермальний стафілокок.

Таблиця 4

Результати УЗД стану плода та плаценти у вагітних основної та контрольної груп

Ознака	ОГ 10-12 тижнів n=14	ОГ 19-27 тижнів n=30	ОГ 30-37 тижнів n=16	КГ n=20
СЗРП	2 (14,29 %)		2(12,5 %)	-
ВІП	3 (21,43 %)	6 (20 %)	5(31,25 %)	-
СЗРП одночасно з ВІП	1 (7,14 %)	-	-	-
Патологічні зміни плаценти, виявлені при антенатальному УЗД	3 (21,43 %)	5 (16,67 %)	-	-
Кальциноз плаценти	1 (7,14 %)	-	-	-
Низьке розташування плаценти	4 (28,57 %)	4 (13,33 %)	-	-

У терміні вагітності 30-37 тижнів можна відмітити такі особливості. Для визначення впливу на перебіг вагітності нами проведено аналіз результатів УЗД, не проводилося визначення гормонів плаценти. У двох випадках СЗРП, у п'яти випадках ознаки ВІП (одночасно підвищення кількості навколоплідних вод, їх ехогенності, піелоектазія нирок, розширення петель кишківника), при цьому не було виявлено специфічної

мікрофлори у матеріалі з піхви, цервікального каналу чи антитіла у крові при підвищеній кількості лейкоцитів у виділеннях з піхви. У одному випадку виявлено наявність трихомонад, грам негативних диплококів, морфологічно схожих на гонокок, у двох підвищення кількості лейкоцитів у виділеннях з піхви, у одному кандиди, при імуноферментній діагностиці виявлено в одному випадку герпес, токсоплазмоз, у двох ЦМВ.

Таблиця 5

Результати бактеріоскопічного, бактеріологічного та імуноферментного досліджень у вагітних основної та контрольної груп

Мікроорганізми	ОГ 10-12 тижнів n=14	ОГ 19-27 тижнів n=30	ОГ 30-37 тижнів n=16	КГ n=20
трихомонади		1	1	
гарднерели	1			
грам негативні диплококи, морфологічно схожі на гонокок		1	1	
епідермальний стафілокок		1		
мікоплазми		1		
уреаплазми	2		1	
віруси герпесу		1		
ЦМВ			2	
токсоплазми			1	
кандиди	5		1	1
підвищення кількості лейкоцитів	2		2	

Як видно з табл. 5 наявність незначної кількості патогенної чи умовно патогенної мікрофлори не могла призвести до ВІП у 25 % вагітних основної група, що свідчить про можливість інфікування безпосередньо SARS-CoV-2.

Прееклампсія як ускладнення вагітності виникнула тільки у 3,33 % випадків, що не відрізняється від даних у популяції вагітних, таким чином COVID-19

у легкій і помірній формі не створює фону для розвитку прееклампсії. Також не встановлено залежності між передчасними пологами та COVID-19. Дані огляду літератури є дещо відмінними. Дослідження Brandt J. S, Hill J., Reddy A., et al. наводять дані випадків передчасних пологів при помірній формі [12]. Дослідження D. J. Jamieson, S. A. Rasmussen вказується на

зростання випадків преєклампсії, однак не вказано важкість захворювання [2]. У іншому дослідженні S. Q. Wei, M. Bilodeau-Bertrand, S. Liu et al. виявили, що з преєклампсією та передчасні пологами тісно пов'язані з тяжкою формою захворювання COVID-19 [5, 21, 22 24].

Серед вагітних ОГ резус-негативними було четверо 2 ПГ ОГ (13,3 %) та троє 3 ПГ ОГ (18,75 %). Даних, які б вказували на залежність важкості перебігу захворювання залежно від резус-фактору, у літературі дуже мало і всі вони є суперечливими. У нашому дослідженні у резус-негативних вагітних після перенесеного захворювання вагітність у всіх випадках перебігала без ускладнень.

Час рекальцифікації плазми дає інформацію про діяльність всієї системи згортання крові. Скорочення

часу рекальцифікації вказує на гіперкоагуляцію, чого в нас не було виявлено. Однак у 1 та 3 ПГ ОГ спостерігається підвищення показника, у 3 ПГ ОГ підвищення фібриногену В.

Наразі є недостатньо робіт про вплив COVID-19 на плаценту. У нашому дослідженні не проводився ретельний аналіз гістологічного аналізу плаценти, однак нами проводилося визначення гормонопродукуючої функції плаценти та ваги плода залежно від терміну вагітності, коли відбулося інфікування. При цьому встановлено, що гормонопродукуюча функція плаценти змінюється при інфікуванні у ранніх термінах, однак зниження маси тіла плодів спостерігається при інфікуванні у третьому триместрі вагітності (табл. 6).

Таблиця 6

Вага дитини при народженні у вагітних основної групи, залежно від терміну інфікування та контрольної групи

ОГ 10-12 тижнів n=14, грами	ОГ 19-27 тижнів n=30, грами	ОГ 30-37 тижнів n=16, грами	КГ n=20, грами
3549,5±64,99	3433,5±15,62	2962,55±56,73*	3440,5±49,19*

Примітка: * $p < 0,01$

Аналіз попередніх УЗД плодів не виявив статистичних відхилень щодо росту плодів, тому можемо вважати, що саме інфікування COVID-19 призвело до порушення функцій плацент з подальшим порушенням росту плодів.

Висновки

1. Встановлено, що найбільш сприятливим періодом для інфікування SARS-CoV-2 під час вагітності є другий триместр – 50 % вагітних, на відміну від першого та третього триместрів, де 23,3 % і 26,7 % відповідно.

2. Інфікування COVID-19 у першому триместрі вагітності призводить до порушення гормональної функції плаценти, що проявляється зниженням синтезу вільного естріолу ($3,82 \pm 0,29$ ($p < 0,01$)) та розвитком синдрому затримки росту плода у 14,29 %, у третьому триместрі вагітності, призводить до зниження ваги новонароджених $2962,55 \pm 56,73$ ($p < 0,05$).

3. Під час проведення дослідження виявлено наявність умовнопатогенної та патогенної мікрофлори у 10 % вагітних, однак ознаки внутрішньоутробного інфікування плода діагностовано у 25 % вагітних осно-

вної групи, що свідчить про можливість інфікування плодів безпосередньо SARS-CoV-2.

4. Не виявлено достовірної залежності між наявністю екстрагенітальної патології та захворюванням COVID-19: анемія у 12,5 % $\pm 5,14$, хронічний пієлонефрит у 2,5 % ($p > 0,05$), та гіперкоагуляції.

5. Не встановлено підвищеного ризику розвитку преєклампсії (3,33 % всіх випадків) та передчасних пологів при COVID-19 у легкій та помірній формі, що вказує на незначний вплив інфекції SARS-CoV-2 на організм жінки під час вагітності.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується визначити клінічні симптоми інфекції COVID-19 у вагітних у порівнянні з невагітними, оцінити вплив на результати вагітності, провести профілактику ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

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

Література:

- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):415-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
- Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.054>
- Savitz DA, Bengtson AM, Hardy E, Fell DB. Pregnancy and the risk of severe coronavirus disease 2019 infection: methodological challenges and research recommendations. *BJOG.* 2022;129(2):192-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16935>
- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-7. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>
- Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021;193(16):E540-8. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
- Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.009>
- Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? *Am J Perinatol.* 2020;37(8):769-72. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712457>

8. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):565-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13870>
9. Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 7];3(12): e203045510. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2774428#google_vignette DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>
10. Weatherbee BAT, Glover DM, Zernicka-Goetz M. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester. *Open Biol* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 6];10(8):200162. Available from: https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsob.200162?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed DOI: <https://doi.org/10.1098/rsob.200162>
11. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 1];225(3):303.e1-303.e17. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00187-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00187-3/fulltext) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023>
13. Brandt JS, Hill J, Reddy A, Schuster M, Patrick HS, Rosen T, et al. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 5];224(4):389.e1-389.e9. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)31134-0/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)31134-0/fulltext) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.043>
14. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021;37(4):571-80. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004339>
15. Andrikopoulou M, Madden N, Wen T, Aubey JJ, Aziz A, Baptiste CD, et al. Symptoms and critical illness among obstetric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obstet Gynecol.* 2020;136(2):291-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003996>
16. Afshar Y, Gaw SL, Flaherman VJ, Chambers BD, Krakow D, Berghella V, et al. Clinical presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant and recently pregnant people. *Obstet Gynecol.* 2020;136(6):1117-25. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004178>
17. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):15-27. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.22088>
18. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):111.e1-111.e14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014>
19. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1-16. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
20. Syeda S, Baptiste C, Breslin N, Gyamfi-Bannerman C, Miller R. The clinical course of COVID in pregnancy. *Semin Perinatol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 9];44(7):151284. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000520300677?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151284>
21. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 17];370: m3320. Available from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3320.long> DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
22. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-26. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050>
23. Huntley BJF, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of maternal and perinatal mortality and vertical transmission in pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2020;136(2):303-12. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004010>
24. Savasi VM, Parisi F, Patanè L, Ferrazzi E, Frigerio L, Pellegrino A, et al. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020;136(2):252-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003979>
25. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 15];9(6): e759-72. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(21\)00079-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00079-6/fulltext) DOI: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00079-6)
26. Altman MR, Gavin AR, Eagen-Torkko MK, Kantrowitz-Gordon I, Khosa RM, Mohammed SA. Where the System Failed: The COVID-19 Pandemic's Impact on Pregnancy and Birth Care. *Glob Qual Nurs Res* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 3];8:23333936211006397. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/23333936211006397?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org DOI: <https://doi.org/10.1177/23333936211006397>
27. Martins OI, Khan MM, Adeoye OM, Sohail Z, Ravichandran V, Waris WB, et al. Challenges to women's health during pregnancy in COVID era-Review Article. *BJSTR.* 2024;38(2):30230-3. DOI: <https://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2021.38.006134>
28. Kotlar B, Gerson EM, Petrillo S, Langer A, Tiemeier H. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review. *Reprod Health* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 3];18(1):10. Available from: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-021-01070-6> DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01070-6>
29. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-18. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
30. Son M, Gallagher K, Lo JY, Lindgren E, Burreis HH, Dysart K, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy outcomes in a U.S. population. *Obstet Gynecol.* 2021;138(4):542-51. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004547>
31. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: a review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60(5):640-59. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajo.13204>

32. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 6];2(2):100107. Available from: [https://www.ajogmf.com/article/S2589-9333\(20\)30037-9/fulltext](https://www.ajogmf.com/article/S2589-9333(20)30037-9/fulltext) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
33. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):763-7. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.49923>
34. Maleki Dana P, Kolahdooz F, Sadoughi F, Moazzami B, Chaichian S, Asemi Z. COVID-19 and pregnancy: a review of current knowledge. *Infez Med*. 2020;28(Suppl 1):46-51.
35. Schwartz DA, Dhaliwal A. Infections in pregnancy with COVID-19 and other respiratory rna virus diseases are rarely, if ever, transmitted to the fetus: experiences with coronaviruses, HPIV, hMPV RSV, and influenza. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 5]. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0211-sa>
36. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):823-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
37. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(8):1619-22. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1759541>
38. Baergen RN, Heller DS. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(3):177-80. DOI: <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>
39. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(1):23-32. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>
40. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jatton K, Dubruc E, et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2020;323(21):2198-200. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233>
41. Poisson TM, Pierone G Jr. Placental pathology and fetal demise at 35 weeks of gestation in a woman with SARS-CoV-2 infection: A case report. *Case Rep Womens Health* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 3];30: e00289. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214911221000059?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2021.e00289>
42. Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 6];2(3):100145. Available from: [https://www.ajogmf.com/article/S2589-9333\(20\)30089-6/fulltext](https://www.ajogmf.com/article/S2589-9333(20)30089-6/fulltext) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145>
43. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020;101:13-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>
44. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta*. 2020;99:45-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.022>
45. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*. 2020;77(6):994-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14215>

COVID-19 AND PREGNANCY

A. Semeniak, I. Nitsovich, O. Kushnir, T. Hrachova, A. Berbets

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

Summary.

Physiological changes that occur during pregnancy may alter the response to COVID-19 infection. Pregnancy is considered a risk factor for infectious diseases, but the increased risk of complications with COVID-19 is controversial. Since the beginning of the pandemic, the impact of the disease on the condition of the mother and fetus has been questioned.

The aim of the study. To assess the impact of the SARS-CoV-2 virus on the course of pregnancy, fetal growth depending on the period of pregnancy, when the disease occurred in a pregnant woman in a mild and moderate form.

Materials and methods. Two groups were formed: 1st main group 60 pregnant women suffering from COVID-19 in different stages of pregnancy, 2nd control group 20 healthy pregnant women without COVID-19 infection. A general clinical, bacterioscopic, bacteriological, immunoenzymatic, ultrasound examination was performed. Statistical analysis was performed according to generally accepted methods of variational statistics.

Approval of the scientific work was obtained from the Bioethics Commission of the Bukovyna State Medical University (Ukraine).

The work is a part of the research work «Prevention, diagnostics and treatment of disorders of perinatal period and reproductive system of women and adolescent girls» (No. 201110H, state registration No. 0111U006499).

Research results. A significant decrease in free estriol was revealed by 3.82 ± 0.29 ($p < 0.01$) in the main group when infected in the first trimester of pregnancy with the subsequent development of fetal growth retardation syndrome in 14.29 % in the first trimester and in 12.5 % in the third trimester of pregnancy, intrauterine infection of the fetus in 25 %. Infection with SARS-CoV-2 in the third trimester of pregnancy led to a decrease in fetal growth and the birth of children with a weight of 2962.55 ± 56.73 ($p < 0.05$).

Conclusions. The most favorable period for infection with SARS-CoV-2 during pregnancy is the second trimester (50 %), however, a decrease in the hormone-producing function of the placenta is observed during infection in the first trimester, which leads to the development of fetal growth retardation, however, the weight at birth does not differ from the control group, unlike infection in the third trimester, where there is a significant decrease in fetal growth, the study is important for timely prevention of complications.

Key words: COVID-19; Pregnancy; Preeclampsia; Premature Birth; Fetal Growth Retardation Syndrome; Intrauterine Infection of the Fetus; Hormonal Function of the Placenta.

Контактна інформація:

Семеняк Аліна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-202017>

Ніцович Ігор Романович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: nitsovych.igor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5933-5620>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7990-2017>

Кушнір Оксана Василівна – кандидат медичних наук, старший викладач кафедри гігієни та екології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)

e-mail: oksanka_kushnir@bsmu.edu.ua,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-9137>

Researcher ID: D-2786-2017

Scopus Author ID: 57209728384

Грачова Тамара Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри гігієни та екології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)

e-mail: Hrachova.Tamara@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9142-6696>

Researcher ID: D-2894-2017

Scopus Author ID: 57205239552

Бербець Андрій Миколайович – д.мед.н., завідувач кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: berbets.andrij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9027-5256>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-6526-2017>

Contact Information:

Alina Semeniak – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-202017>

Igor Nitsovych – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: nitsovych.igor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5933-5620>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7990-2017>

Oksana Kushnir – PhD, Senior Lecturer of the Department of Hygiene and Ecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: oksanka_kushnir@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-9137>

Researcher ID: D-2786-2017

Scopus Author ID: 57209728384

Tamara Hrachova – PhD, Associate Professor of the Department of Hygiene and Ecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: Hrachova.Tamara@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9142-6696>

Researcher ID: D-2894-2017

Scopus Author ID: 57205239552

Andrii Berbets – Dr.Med.Sci, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: berbets.andrij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9027-5256>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-6526-2017>



Надійшло до редакції 12.06.2024 р.

Підписано до друку 15.09.2024 р.

УДК: 618.146-006.04-033.2-047.44(575.141)
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.13

ANALYSIS OF REGIONALLY METASTATIC
CERVICAL CANCER ACCORDING TO DATA
FROM THE SAMARKAND REGION
OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

*M. Oripova*¹, *I. Yunusov*², *S. Davlatov*³

Samarkand State Medical University¹
(Samarkand, Uzbekistan),
Samarkand branch of the Republican specialized scientific
and practical medical center of oncology and radiology²
(Samarkand, Uzbekistan),
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino³
(Bukhara, Uzbekistan)

Summary

Today, cervical cancer is the most important global medical and social problem.

Purpose of the study. *To study the incidence of cervical cancer and analyze the results of treatment of stage III-IV disease in the Samarkand region.*

Material and methods. *The study was conducted on the basis of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Republic of Uzbekistan. The collection of research data included analysis of outpatient cards and anamnesis of patients admitted with the diagnosis of regionally metastasized forms of cervical cancer, data of patients with malignant neoplasms and advanced cases of malignant neoplasms – an accounting and reporting form. Interpretation work was carried out by age categories. At the same time, data from histologic and cytologic reports in the control group of cervical cancer stages III-IV, treated between 2020 and 2022, were used and processed.*

Results of the study. *The reason for the first visit to the gynecologist at the time of diagnosis is mainly pain in the lower abdomen and lower back, bloody discharge from the genital tract on non-menstrual days and after contact, which are signs of advanced disease. The obstetric history revealed that 56 (53.3 %) women did not consult a gynecologist at all after their last childbirth, and all patients had one to five medical abortions. Thirty-eight (36.2 %) patients of early reproductive age were registered with an endocrinologist with a diagnosis of diffuse goiter. In 46 % of the patients the menarche occurred at the age of 12-13 years, in 50 % of the patients at the age of 14-16 years, and in 4 % at the age of 18-19 years.*

Conclusion. *The main goal of modern radiotherapy for cervical cancer today is radiation therapy without complications, elimination of relapse, and prolongation of survival. Our research continues in this direction.*

Key words: *Cervical Cancer; Advanced Tumor Proces; Timely Diagnosis; Treatment; Prognosis.*

Introduction

Today, cervical cancer is the most important global medical and social problem [1, 2, 3]. According to the statistics of the International Agency for Research on Cancer, 604,127 new cases of cervical cancer will be identified in 2020, and the annual incidence in different countries varies from 4.1 to 40.1 per 100,000 population [4, 5]. According to the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Republic of Uzbekistan, the incidence of cervical cancer in 2022 was 0.4 % (134 patients were initially registered). The mortality rate of cervical cancer remains high, ranking third among malignant tumors and, according to the latest WHO data, 8.2 per 100,000 population [6, 7, 8].

According to a number of studies, despite the improvement of modern screening programs and clinical and laboratory diagnostic measures for cervical cancer, diagnostic rates for advanced stages remain unchanged [9, 10, 11]. Despite the discovery of modern treatment methods, the percentage of relapse and mortality from cervical cancer remains unchanged [12, 13]. Despite the diagnostic and treatment measures, according to statistical data, mortality rates from cervical cancer remain high. Unfortunately, the five-year survival rate for regionally metastatic cervical cancer does not exceed 15 % [14, 15]. After complex treatment with subsequent relapse of the

tumor in this category of patients also does not exceed 15 % [16, 17].

Despite the ongoing visual methods for early diagnosis of cervical cancer, in 39.8 % of patients the disease is detected in advanced stages (III-IV) [18, 19, 20, 21].

Purpose of the study. *To study the incidence of cervical cancer and analyze the results of treatment of stage III-IV disease in the Samarkand region.*

Material and methods. *The study was conducted on the basis of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Republic of Uzbekistan. The collection of research data included analysis of outpatient cards and anamnesis of patients admitted with the diagnosis of regionally metastasized forms of cervical cancer, data of patients with malignant neoplasms (form No. 030) and advanced cases of malignant neoplasms – an accounting and reporting form (form No. 027/2). The interpretation was carried out by age groups. At the same time, data from histologic and cytologic reports in the control group of cervical cancer stages III-IV treated between 2020 and 2022 were used and processed. All cervical cancer patients from these years were included in the main group. A comparative analysis was performed with the results of a 2015 study of cervical cancer patients.*

A retrospective analysis of stage III-IV CC was conducted in 2020 to 2022 in the Samarkand region. According to statistics, in 2015, 92 cases were identified, of which 38 (41.3 %) were neglected. In 2020, 111 cases were identified, of which 38 (34.2 %) were advanced.

In 2021, cervical cancer was detected in 138 women, of which 58 (41 %) were from III-IV. In 2022, it was detected in 134 women, of which 47 (35.1 %) were advanced. In all patients, morphological verification was performed in 100 % of cases.

Table 1

Distribution of patients with cervical cancer by stage

	2015		2020		2021		2022	
Number of patients	92	100 %	111	100 %	138	100 %	134	100 %
I-II stage	54	58,7 %	73	65,76 %	80	58 %	87	64,9 %
III stage	25	32,2 %	36	32,43 %	52	37,7 %	40	29,9 %
IV stage	13	9,1 %	2	1,81 %	6	4,3 %	7	5,2 %

Morphological study of biopsy material from the cervix in regionally metastatic forms showed that squamous cell carcinoma was detected in 86 %, adenocarcinoma in 11 %, and a mixed variant in up to 1 %. The endophytic form of growth (in the cervical canal) of cervical cancer in advanced forms occurs on average in 74 % of cases, and

the exophytic form of cervical cancer in 23 % of cases, the mixed form of tumor growth is very rare and accounts for up to 3 %. Morphological verification and staging of cervical cancer during the initial treatment of the patient has indirect prognostic implications that determine the course of the disease and the future fate of the patient.

Table 2

Forms of tumor growth in stages III-IV cervical cancer

Forms of tumor growth	2020		2021		2022	
	38	100 %	58	100 %	47	100 %
Exophytic growth	9	24 %	14	24,1 %	10	21,27 %
Endophytic growth	27	71 %	42	72,4 %	35	74,46 %
Mixed tumor growth	2	5 %	2	3,5 %	2	4,25 %

According to the variants of tumor spread, patients treated in 2022 were distributed as follows: the parametric variant was noted in 48/33 (68.7 %) patients, vaginal in 48/12 (25 %); parametric – vaginal in 48/3 (6.25 %) patients.

In patients treated in 2021, the parametric variant of cervical cancer was noted in 58/26 (44.82 %) patients, vaginal in 58/28 (48.27 %); parametric – vaginal in 58/4 (6.89 %) patients.

Results of the study. All 105 patients with stage III and IV CC were analyzed for the reason for late detection of the disease. The reason for the first visit to

the gynecologist at the time of diagnosis is mainly pain in the lower abdomen and lower back, bloody discharge from the genital tract on non-menstrual days and after contact, which are signs of advanced disease.

The obstetric history revealed that 56 (53.3 %) women did not consult a gynecologist at all after their last childbirth, and all patients had one to five medical abortions. Thirty-eight (36.2 %) patients of early reproductive age were registered with an endocrinologist with a diagnosis of diffuse goiter. In 46 % of the patients the menarche occurred at the age of 12-13 years, in 50 % of the patients at the age of 14-16 years, and in 4 % at the age of 18-19 years.

Table 3.

Obstetric anamnesis of patients with stage III-IV cervical cancer (2022).

Indicators		Number of patients n=48		Of the total number of patients %	
		Abs		M (%)	M
Pregnancy number	0	2		5,00	3,45
	1-3	16		40,00	7,75
	4	10		25,00	6,85
	>4	12		30,00	7,25
Number of births	0	2		5,00	3,45
	1	6		15,00	5,65
	2	11		27,50	7,06
	3	8		20,00	6,32
	>3	13		32,50	7,41
Number of abortions	0	10		25,00	6,85
	1-3	14		35,00	7,54
	4-5	16		40,00	7,75

The reason for the neglect of the disease in more than 50 % of cases is the late visit of the patients to the gynecologist, the main percentage of which is due to the socially active part of the female population.

After complex diagnostic procedures, all patients received combined radiotherapy in the first stage. In 92/12 patients with cervical cancer initially diagnosed in stage III, unilateral or bilateral ureteral hydronephrosis was diagnosed, percutaneous uretero-cutaneostomy was performed, and polychemotherapy was used for symptomatic treatment.

In 92/80 patients combined adjuvant radiotherapy was performed – remote gamma therapy SFD = 2 Gy, TFD = 50 Gy against the background of weekly administration of cisplatin 40 mg/m² and brachytherapy SFD = 5 Gy, TFD = 35 Gy. The reason for the neglect of the disease in more than 50 % of cases is the late visit of the patients to the gynecologist, the main percentage of which is due to the socially active part of the female population.

After complex diagnostic procedures, all patients received combined radiotherapy in the first stage. In 92/12 patients with cervical cancer initially diagnosed in

stage III, unilateral or bilateral ureteral hydronephrosis was diagnosed, percutaneous uretero-cutaneostomy was performed, and polychemotherapy was used for symptomatic treatment.

In 92/80 patients combined adjuvant radiotherapy was performed – remote gamma therapy SFD = 2 Gy, TFD = 50 Gy against the background of weekly administration of cisplatin 40 mg/m² and brachytherapy SFD = 5 Gy, TFD = 35 Gy.

The Cox model was used to evaluate the effectiveness of treatment outcomes and prognosis of radiotherapy.

After treatment, in 48 patients who received treatment without interruption, the recurrence period was 34+3 months, in patients who received radiotherapy with interruption during radiotherapy due to complications of extragenital pathology, the recurrence period was 18+5 months. In 10 % of the patients, continued tumor growth was observed after radiotherapy. Patients also received polychemotherapy.

From stage IV, 92/13 patients received immunotherapy with symptomatic therapy. One-year mortality was 9 (9.7 %).

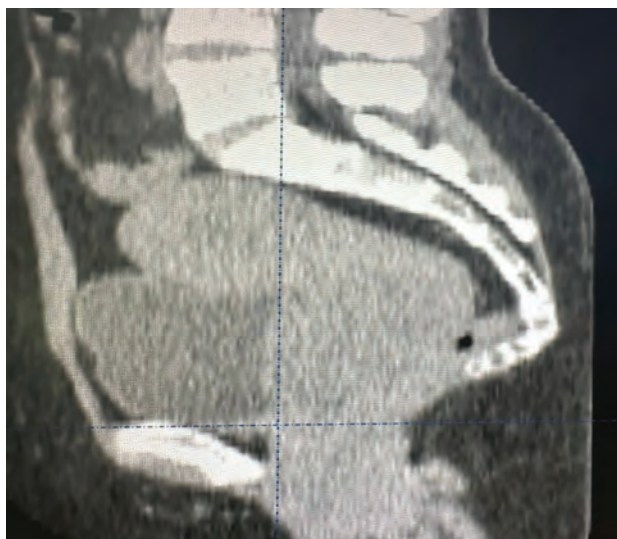


image before external beam radiation therapy

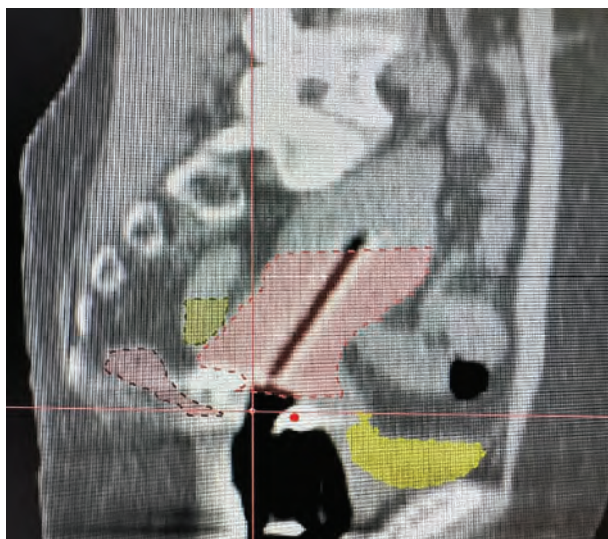


image after radiation therapy

Figure 1. Patient E. G. Born in 1979, diagnosed with cervical cancer. II b stage. T2bNxM0. Image before external beam radiation therapy image after radiation therapy



Image before external beam radiation therapy

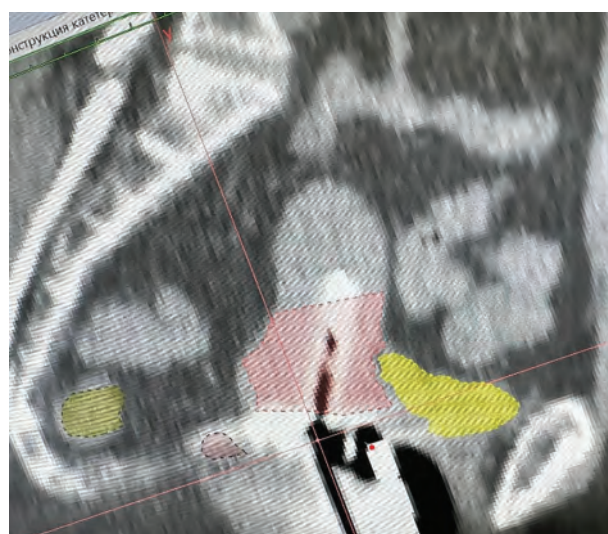


image after radiation therapy.

Figure 1. Patient U. C. Born in 1974, diagnosed with cervical cancer. III a stage. T3aNxM0.

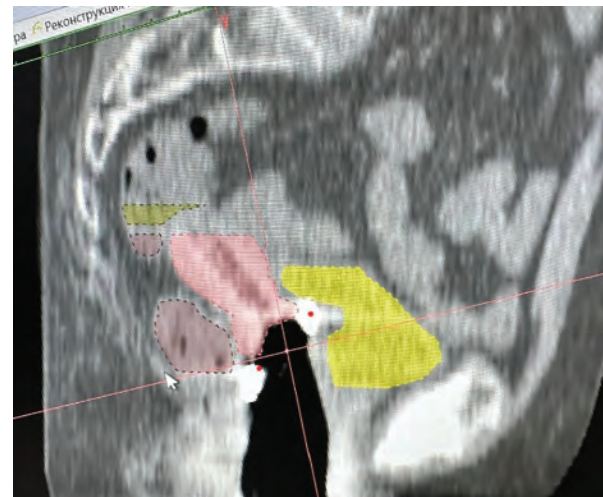
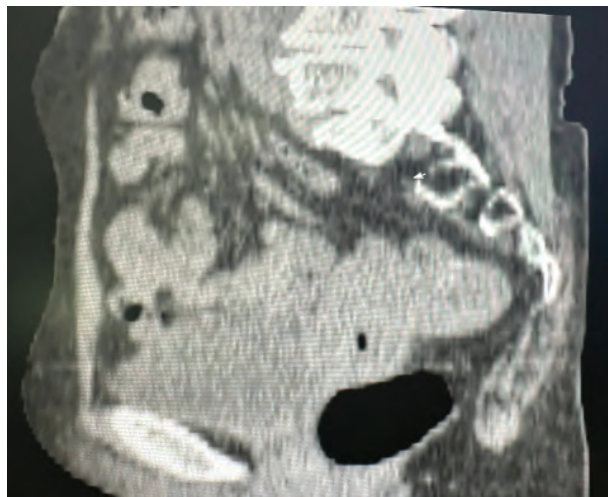


Image before external beam radiation therapy.

Image after radiation therapy.

Figure 3. Patient Kh.T., born in 1961, was diagnosed with cervical cancer. IV a stage. T4aNxM0.

Conclusions. Despite the implementation of annual screening programs, the percentage of cervical cancer incidence and diagnosis of advanced cases remains unchanged. To date, the introduction of new diagnostic techniques into clinical practice does not affect the incidence

and mortality rates of cervical cancer, which remain extremely high. The main goal of modern radiotherapy for cervical cancer is to achieve radiotherapy without complications, elimination of recurrence and prolongation of survival. Our research continues in this direction.

References:

1. Arbyn M, Gultekin M, Morice P, Nieminen P, Cruickshank M, Poortmans P, Kelly D, Poljak M, Bergeron C, Ritchie D, Schmidt D. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer*. 2021;148(2):277-84. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33189>
2. Wilailak S, Kengsakul M, Kehoe S. Worldwide initiatives to eliminate cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(S1):102-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13879>
3. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world. *Biomedical Research and Therapy*. 2017;4(12):1795-811. DOI: <https://doi.org/10.15419/bmrat.v4i12.386>
4. Kakotkin VV, Semina EV, Zadorkina TG, Agapov MA. Prevention strategies and early diagnosis of cervical cancer: current state and prospects. *Diagnostics*. 2023;13(4):610. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040610>
5. Poondla N, Madduru D, Duppala SK, Velpula S, Nunia V, Kharb S, et al. Cervical cancer in the era of precision medicine: A perspective from developing countries. *Advances in Cancer Biology-Metastasis*. 2021;3:100015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adcanc.2021.100015>
6. Oripova M, Djurayev M, O'Rozov N. Analysis of locally advanced cervical cancer according to the Samarkand region of the republic of Uzbekistan. *Science and innovation*. 2023;2(2):173-6. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7671132>
7. Sharipova IP, Musabaev EI, Sadirova SS, Suyarkulova DT, Tashev SE, Akhmedova SK, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus genotypes among women in Uzbekistan, 2021-2023. *J Gynecol Oncol [Internet]*. 2024 [update 2024 Jun 24];36: e7. Available from: <https://ejgo.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2025.36.e7> DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2025.36.e7>
8. Rim CH, Lee WJ, Musaev B, Volichevich TY, Pazlitdinovich ZY, Lee HY, et al. Comparison of breast cancer and cervical cancer in Uzbekistan and Korea: the first report of the Uzbekistan–Korea Oncology Consortium. *Medicina*. 2022;58(10):1428. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58101428>
9. Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical cancer screening: a review. *Jama*. 2023;330(6):547-58. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13174>
10. Guzel S, van Sten-van't Hoff J, de Kok IM, Govorukhina NI, Boychenko A, Luider TM, Bischoff R. Molecular markers for cervical cancer screening. *Expert Rev Proteomics*. 2021;18(8):675-91. DOI: <https://doi.org/10.1080/14789450.2021.1980387>
11. Teixeira JC, Vale DB, Campos CS, Bragança JF, Discacciati MG, Zeferino LC. Organization of cervical cancer screening with DNA–HPV testing impact on early–stage cancer detection: a population–based demonstration study in a Brazilian city. *Lancet Reg Health Am*. 2022;5:100084. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100084>
12. Gennigens C, De Cuyper M, Hermesse J, Kridelka F, Jerusalem G. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2021;21(6):657-71. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1879646>
13. Zhou Y, Rassy E, Coutte A, Achkar S, Espenel S, Genestie C, et al. Current standards in the management of early and locally advanced cervical cancer: update on the benefit of neoadjuvant/adjuvant strategies. *Cancers*. 2022;14(10):2449. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14102449>
14. Gennigens C, De Cuyper M, Hermesse J, Kridelka F, Jerusalem G. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(6):657-71. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1879646>
15. Lichter KE, Levinson K, Hammer A, Lippitt MH, Rositch AF. Understanding cervical cancer after the age of routine screening: characteristics of cases, treatment, and survival in the United States. *Gynecol Oncol*. 2022;165(1):67-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gyno.2022.01.017>
16. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *Jama*. 2019;321(3):288-300. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
17. Radzishavska YeB, Sukhina OM, Vasylyev LYa, Sukhin VS, Nemaltsova KV, Kulinich HV, et al. Treatment strategy and clinical characteristics of patients with cervical cancer as prognostic parameters of survival. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(3):65-78. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2022.65-78>

18. Sangwa-Lugoma G, Mahmud S, Nasr SH, Liaras J, Kayembe PK, Tozin RR, et al. Visual inspection as a cervical cancer screening method in a primary health care setting in Africa. *Int J Cancer*. 2006;119(6):1389-95. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.21972>
19. Lawal IO, Ololade K, Popoola GO, Ankrah AO, Vorster M, Maes A, Mokgoro NP, Van de Wiele C, Sathekge MM. 18F-FDG-PET/CT imaging of uterine cervical cancer recurrence in women with and without HIV infection. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;66(1):52-60. DOI: <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.19.03156-X>
20. Eilu E, Akinola SA, Tibyangye J, Adeyemo RO, Odoki M, Adamu AA, Onkoba SK, Kemunto MJ, Abyola IA, Kato CD. Assessment of alternative approaches of primary cervical cancer screening among women in low-income environments. *J Cancer Research Exper Oncol*. 2021;13(1):1-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.5897/JCREO2020.0168>
21. Ryzhov A, Corbex M, Pineros M, Barchuk A, Andreasyan D, Djanklich S, et al. Comparison of breast cancer and cervical cancer stage distributions in ten newly independent states of the former Soviet Union: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(3):361-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30674-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30674-4)

АНАЛІЗ РЕГІОНАЛЬНО-МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ЗА ДАНИМИ САМАРКАНДСЬКОЇ ОБЛАСТІ РЕСПУБЛІКИ УЗБЕКИСТАН

М. Оріпова¹, І. Юнусов², С. Давлатов³

Самаркандський державний медичний університет¹

(Самарканд, Узбекистан),

Самаркандська філія Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру онкології та радіології²

(Самарканд, Узбекистан),

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно³

(Бухара, Узбекистан)

Резюме.

На сьогоднішній день рак шийки матки є найважливішою глобальною медико-соціальною проблемою.

Мета дослідження. Вивчити захворюваність на рак шийки матки та проаналізувати результати лікування III-IV стадії захворювання в Самаркандській області.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі Самаркандської філії Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру онкології та радіології Республіки Узбекистан. Збір даних дослідження включав аналіз амбулаторних карт та анамнезу пацієнок, які надійшли з діагнозом регіонарно-метастазуючих форм РШМ, даних хворих зі злоякісними новоутвореннями та занедбаними випадками злоякісних новоутворень – обліково-звітної форми. Інтерпретаційна робота проводилася за віковими категоріями. Паралельно використовувалися та оброблялися дані гістологічних та цитологічних звітів у контрольній групі хворих на рак шийки матки III-IV стадій, пролікованих у період з 2020 по 2022 роки.

Результати дослідження. Причиною першого звернення до гінеколога на момент встановлення діагнозу переважно є біль внизу живота та попереку, кров'янисті виділення зі статевих шляхів у неменструальні дні та після контакту, які є ознаками запущеного захворювання. Акушерський анамнез показав, що 56 (53,3 %) жінок взагалі не зверталися до гінеколога після останніх пологів, і всі пацієнтки мали від одного до п'яти медикаментозних абортів. Тридцять вісім (36,2 %) пацієнок раннього репродуктивного віку перебували на обліку в ендокринолога з діагнозом дифузний зоб. У 46 % пацієнок менархе настало у віці 12-13 років, у 50 % – у віці 14-16 років, у 4 % – у віці 18-19 років.

Висновок. Основною метою сучасної променевої терапії раку шийки матки на сьогоднішній день є проведення променевої терапії без ускладнень, виключення рецидиву та подовження виживаності. Наші дослідження продовжуються в цьому напрямку.

Ключові слова: рак шийки матки; поширені пухлинні процеси; своєчасна діагностика; лікування; прогноз.

Contact information:

Mehriniso Oripova – Assistant, Department of Oncology, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan).

e-mail: mehriniso1181@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9052-6754>

Islom Yunusov – radiation oncologist in the Samarkand branch of the Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Samarkand, Uzbekistan).

e-mail: doctor.mp_islom@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-3301-855X>

Salim Davlatov – associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: pro.ilmij@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Контактна інформація:

Оріпова Мехрінісо Рахмонівна – асистент кафедри онкології Самаркандського державного медичного університету (м. Самарканд, Узбекистан).

e-mail: mehriniso1181@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9052-6754>

Юнусов Іслом Асатуллаєвич – лікар-радіолог-онколог Самаркандської філії Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру онкології та радіології (м. Самарканд, Узбекистан).

e-mail: doctor.mp_islom@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-3301-855X>

Давлатов Салім Сулаймонович – доцент кафедри факультетської та госпітальної хірургії Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан).

e-mail: pro.ilmij@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>



UDC 618.3-06:616.379-008.64] – 056.257:618.4
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.14

PERINATAL ASPECTS OF DELIVERY
OF WOMEN WITH OBESITY
AND GESTATIONAL DIABETES

**O. Zhelezniakov, V. Lazurenko, I. Vasylieva,
T. Frolova, P. Safonov, O. Liashchenko,
O. Ovcharenko**

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary

Obesity increases the likelihood of hypertension and pre-eclampsia and increases the risk of thrombosis in pregnant women, which can lead to thromboembolism and maternal and fetal death. Obesity most commonly increases the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM) in pregnant women. GDM in the setting of obesity can complicate the process of childbirth, causing difficulties during delivery of the fetus (shoulder dystocia, birth trauma, fetal distress, etc.) and increase the rate of cesarean section (CS) delivery.

The aim of the study was to determine the characteristics of the delivery of women with obesity and gestational diabetes mellitus and to optimize the provision of obstetric care to them in order to reduce perinatal complications.

Materials and methods of the study. Examination, antepartum preparation and delivery of 136 pregnant women were performed, including 33 (24.3 %) obese women (group 1), 35 (25.7 %) obese women and GDM (group 2), 38 (27.9 %) with GDM (group 3) and 30 (22.1 %) women with physiological pregnancy formed the 4th (control) group. The traditional method (PG E2 – dinoprostone intravaginally) followed by induction and the complex method (insertion of a Foley catheter into the cervical canal followed by oral administration of prostaglandin E1 (PG E1) were used to prepare for childbirth.

The study was conducted in accordance with the principles of good clinical practice (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 Medical Research with Human Subjects (1964-2008), and the Order of the Ministry of Health of Ukraine from 23.09.2009 № 690 (amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine from 12.07.2012 № 523). The draft of the study was discussed and approved at the meeting of the Medical Ethics Committee of KhNMU (Protocol 1 23 of November 13, 2024).

Statistics. Statistical processing was performed using the MS Excel software package. The Mann-Whitney U test, mean and standard deviation ($M \pm m$), and standard error (p) were used to compare quantitative data. At the level of probability of error ($p < 0.05$), the results of comparisons were considered reliable.

The work was carried out within the framework of the research plan of the Department of Obstetrics and Gynecology No.2 of KhNMU: «Improvement of diagnostic and therapeutic measures and prevention of pregnancy complications and gynecological diseases in women with extragenital pathology (state registration number 0124U002218).

Results. Doppler examination of the hemodynamics of the fetoplacental complex in pregnant women revealed signs of uteroplacental and fetoplacental circulation disorders in 5 (15.5 %) obese pregnant women, in 8 (22.9 %) women with combined pathology (GDM in the setting of obesity), in 4 (10.5 %) women with GDM, which was considered as placental dysfunction. Fetal anomalies according to CTG with STV (short-term variation) were observed in 6 (18.2 %) obese pregnant women, 5 (15.2 %) women with obesity, and 4 (10.5 %) women with GDM.

According to the results of ultrasound cervicometry in pregnant women in the control group, the average length of the cervix was 18.7 ± 2.3 mm, which is considered promising for spontaneous delivery. The size of the cervical canal in pregnant women with GDM and obesity was 30.1 ± 2.7 mm, in pregnant women with GDM – 27.3 ± 2.6 mm, in obese women – 25.2 ± 2.9 mm, significantly different from the control group ($p < 0.05$).

Conclusions. Childbirth in women with obesity and GDM is associated with several obstetric complications, in particular premature rupture of membranes, weakness of labor, fetal distress, clinically narrow pelvis, ineffective induction of labor leading to a high percentage of cesarean sections, and perinatal morbidity (neonatal asphyxia, diabetic fetopathy, hypoglycemia, CNS disorders). Effective completion of pregnancy and delivery without maternal and neonatal complications in women with GDM and obesity depends mainly on the state of the cervix before delivery, which is assessed by various methods (Bishop's scale, cervicometry, optimally using elastography). The best way to prepare for childbirth is a comprehensive process with a Foley catheter and PGE1, and induction with a half dose of oxytocin combined with epidural anesthesia, which reduces the rate of cesarean section and perinatal complications for both mother and fetus.

Keywords: Pregnancy; Obesity; Gestational Diabetes Mellitus; Ultrasound Examination; Elastography; Cervicometry; Induction of Labor; Perinatal Complications.

Introduction

Today, both worldwide and in Ukraine, much attention is paid to the study of pregnancy and childbirth in obese women, who are at high risk for obstetric and perinatal pathology [1, 2, 3]. The incidence of obesity in pregnant women reaches 15-35 % [4, 5]. In recent years, despite martial law, there has been an increase in the incidence of

obesity in pregnant women, which is probably associated with stress factors, extragenital pathology, nutritional disorders, etc.

During pregnancy and childbirth, obesity can pose several potential dangers to both mother and child [2, 4, 6]. Obesity increases the likelihood of hypertension and pre-eclampsia, and increases the risk of thrombosis in pregnant

women, which can lead to thromboembolism and maternal and fetal death [4, 7]. In obese women, independent labor activity does not occur until almost 41-42 weeks, leading to miscarriage requiring induction of labor [8, 9, 10]. The risk of developing obesity in pregnant women is three times higher than in women of normal weight [11]. The incidence of cesarean section, which is caused by clinically narrow pelvis, weakness of labor, and fetal distress, increases in proportion to the degree and type of obesity [7]. Obese women have an immature cervix, are 4 times more likely to have a delayed delivery, and are 3 times more likely to have a surgical delivery (especially in the third degree of obesity) than non-obese women [12]. Pregnancy loss in obese women is caused by the accumulation of progesterone in adipose tissue and a 3-4 fold decrease in estrogen levels, a decrease in stress-related hormones, and changes in placental hormone levels. Perinatal morbidity and mortality increase with pregnancy loss [1].

Obesity most commonly increases the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM) in pregnant women [13, 14, 15], and its rates increase in parallel with obesity rates [4,16,17,18]. Women with GDM may develop cardiac and cerebrovascular disease, placental dysfunction, preterm or late delivery during pregnancy, and type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease in the postpartum period [19, 20, 21, 22, 23, 24]. It is known that GDM can lead to complications not only for the mother but also for the fetus, including fetal developmental abnormalities, diabetic fetopathy, macrosomia, placental dysfunction, and hypoglycemia, in particular, increasing the risk of developing obesity and impaired glucose tolerance in the future [25, 26, 27, 28]. GDM in the setting of obesity can complicate the process of childbirth, causing difficulties during delivery of the fetus (shoulder dystocia, birth trauma, fetal distress, etc.) and increasing the rate of cesarean delivery (CS) [4, 7, 29].

Effective delivery by natural means requires a mature cervix, since stimulation of uterine activity with an immature cervix leads to fetal distress, weakness or discoordination of uterine activity, and birth trauma for both mother and newborn [5, 8, 9, 10].

Therefore, the study of the processes of preparation for labor and delivery of pregnant women with GDM in the setting of obesity, taking into account the condition of the mother and fetus, is an urgent task of modern obstetrics.

The study aims to determine the peculiarities of delivery of women with obesity and gestational diabetes mellitus, to optimize the provision of obstetric care to them to reduce perinatal complications.

Materials and methods

Examination, antepartum preparation, and delivery were performed in 136 pregnant women, including 33 (24.3 %) obese women (group 1), 35 (25.7 %) obese women and GDM (group 2), 38 (27.9 %) with GDM (group 3), and 30 (22.1 %) women with physiologic pregnancy forming group 4 (control). The degree of obesity was determined by body mass index (BMI) at the time of registration at the antenatal clinic (up to 12 weeks of pregnancy). A woman

with a BMI of 25-29.9 kg/m² was considered overweight²; first degree obesity – 30-34.9 kg/m²; second degree – 35-39.9 kg/m²; third degree – 40 kg/m² and above. The diagnosis of GDM was made in accordance with the Uniform Clinical Protocol of Primary and Specialized Medical Care «Type 2 Diabetes Mellitus in Adults», approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine ¹ 1300 of July 24, 2024. The test for GDM was performed at 24-28 weeks' gestation in women who had not previously been diagnosed with diabetes using a one-step strategy, and glycated hemoglobin (HbA1c) was also determined [30,31]. Together with an endocrinologist, we developed tactics for the management of pregnant women and the treatment of GDM (diet, exercise, insulin therapy), which are in line with international guidelines [32, 33, 34]. All women were admitted to the Department of Pregnancy Pathology of the Regional Clinical Hospital for evaluation and delivery. All pregnant women underwent a complete clinical, laboratory and instrumental examination according to the standards of medical care «Normal pregnancy» approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine ¹ 1437 dated August 9, 2022. To determine the status of the fetoplacental complex (FPC), fetal biophysical profile (FPBP), and cervical status (cervicometry, elastography), ultrasound (US) was performed on pregnant women with Doppler ultrasound using a Toshiba (Canon) Xario 200 (Japan). Cardiotocography (CTG) with computer analysis was performed with fetal monitoring, with interpretation of the results according to the Dawes-Redman criteria using the Sonicaid Team 3 device (Huntleigh Healthcare Ltd, UK). Cervical amenability was assessed using the modified Bishop's scale (J. Burnett, 2008), taking into account the following parameters: position of the cervix relative to the anterior axis of the pelvis, its consistency and length, opening of the external cervical os, and position of the fetal head. The cervix was considered mature if the total score was more than 8-13 points, insufficiently mature – 6-7 points, and immature – 0-5 points.

Ultrasound cervicometry is considered a more objective method of cervical assessment at the current stage of obstetrical development. In our study, we followed the developed and standardized methodology for transvaginal measurement of cervical length (The Fetal Medicine Foundation. Cervical assessment) [35] and ISUOG, 2015 [36].

Quantitative measurements of strain elastography were based on the values obtained with the elastography software. Tissue strain within each area of interest was determined by the compression elastography software, presented as a strain curve, and automatically calculated as strain T1 (anterior cervical lip), strain R (posterior cervical lip), and strain T2 (internal cervical ostium). All measurements were performed by an FMF-certified specialist in transvaginal cervicometry and elastography.

Two approaches were used to prepare for childbirth:

- traditional (PG E2 – dinoprostone intravaginally) followed by induction of uterine contractility by intravenous oxytocin 1 ml (5 IU) in 0.9 % sodium chloride solution 500 ml against the background of early amniotomy under the control of CTG in accordance with Appendix

28 to the Standards for the Organisation of Obstetric and Gynaecological Care and Clinical Guidelines [6, 8, 10];

– complex (insertion of a Foley catheter into the cervical canal followed by oral administration of prostaglandin E1 (PG E1))

The results were processed on a PC using the Statistica 10 statistical software.

The study was conducted in accordance with the principles of good clinical practice (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 medical research with human subjects (1964-2008), and the Order of the Ministry of Health of Ukraine from 23.09.2009 № 690 (amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine from 12.07.2012 № 523). The draft of the study was discussed and approved at the meeting of the Medical Ethics Committee of KhNMU (Protocol ¹ 23 of November 13, 2024).

Statistics. Statistical processing was performed using MS Excel software package. The Mann-Whitney U test, mean and standard deviation ($M \pm m$), and standard error (p) were used to compare quantitative data. At the level of probability of error ($p < 0.05$), the results of comparisons were considered reliable.

The work was carried out in accordance with the research plan of the Department of Obstetrics and Gynecology No.2 of KhNMU: «Improvement of diagnostic and therapeutic measures and prevention of pregnancy complications and gynecological diseases in women with extragenital pathology (state registration number 0124U002218).

Results of the study and their discussion

All pregnant women lived in Kharkiv region or Kharkiv city, which are considered to be the frontline areas. The age of the studied women was 33.7 ± 2.4 years in group 1, 37.5 ± 3.8 years in group 2, 34.2 ± 4.1 years in group 3, and 28.9 ± 3.6 years in the control group. Among the studied pregnant women of group 1 the third degree of adiposity prevailed (45.5 %), in group 2 the second degree (48.6 %). Gestational age at the time of examination and delivery

ranged from 33 to 42 weeks. In group 1, gestational age was mainly 38-42 weeks (93.9 %), in groups 2 and 3 – mainly 34-37 weeks (77.1 % and 78.9 %, respectively), due to complications of GDM and other extragenital or obstetric pathologies (hypertension, thyroid pathology, pre-eclampsia, placental dysfunction, diabetic fetopathy, etc.).

Ultrasound examination of pregnant women revealed that all pregnant women had breech fetuses. Macrosomia was found in 4 (12.1 %) women in group 1, 12 (34.3 %) in group 2, and 6 (15.8 %) in group 3. Diabetic fetopathy was detected in 10 (28.6 %) obese and GDM pregnant women and 3 (7.9 %) GDM pregnant women, respectively, indicating a negative impact of GDM in the setting of obesity on the development of diabetic fetopathy in the fetus, increasing its risk by 3.6 times. Placental dysfunction was diagnosed in 5 (15.5 %) obese pregnant women and in 8 (22.9 %) women with comorbidities (GDM with obesity); in women with GDM, placental dysfunction was found in 10.5 % of cases. Preeclampsia and pre-eclampsia in pregnant women were determined by amniotic index (AI), which was significantly different from the control group ($p < 0.05$). The AI was significantly higher in 11 (33.3 %) women in group 2 compared to 8 women with GDM (21.1 %) and 6 obese pregnant women (18.2 %) who had pre-eclampsia.

Doppler examination of the hemodynamics of the fetoplacental complex in pregnant women revealed signs of uteroplacental and fetoplacental circulatory disorders in 5 (15.5 %) obese pregnant women, 8 (22.9 %) women with comorbidities (GDM in the setting of obesity), and 4 (10.5 %) women with GDM, which was considered placental dysfunction.

Examination of the pregnant women revealed a decrease in fetal biophysical profile (FPBP) compared to the control group due to decreased fetal tone, decreased water, decreased respiratory movements and decreased fetal motor activity in 10.9 %, mainly in obese pregnant women.

Fetal abnormalities according to CTG data with STV (short-term variation) were observed in 6 (18.2 %) obese pregnant women, 5 (15.2 %) women with obesity and 4 (10.5 %) women with GDM (Fig. 1, Fig. 2).

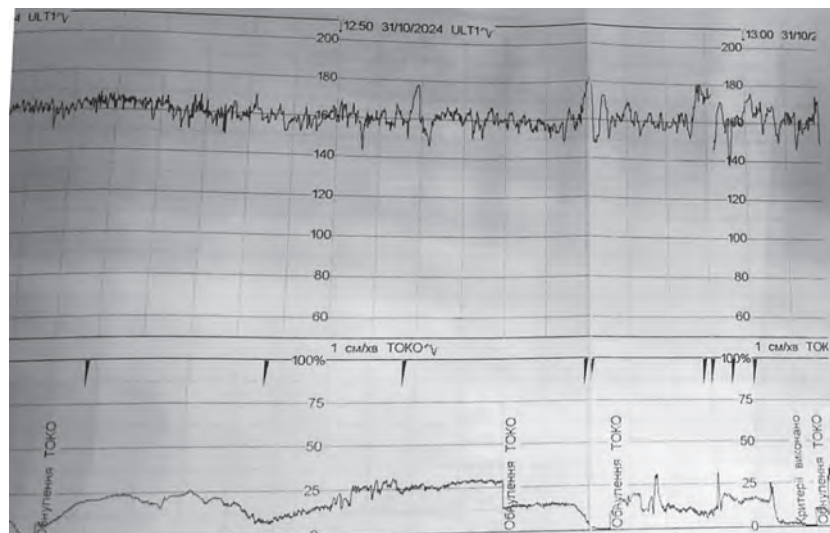


Fig. 1. CTG of the fetus of an obese pregnant woman.

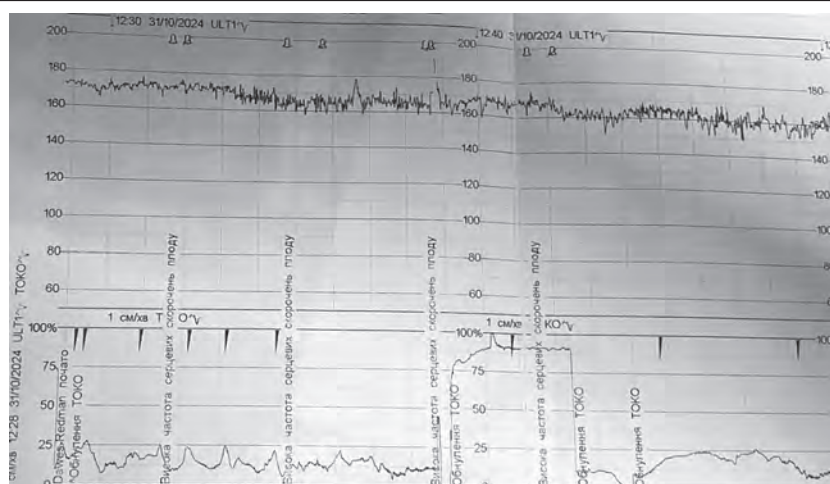


Fig. 2. CTG of the fetus of an obese pregnant woman with GDM.

Thus, according to the results of instrumental examination of pregnant women with obesity and GDM, the presence of diabetic fetopathy, placental dysfunction, fetoplacental and uteroplacental circulatory disorders was determined, which required the need to decide on the timing and method of delivery in order to avoid or reduce the number of perinatal complications.

It is known that for effective delivery it is important to determine the condition of the cervix and its readiness for labor. The cervical condition according to the Bishop-Barnett scale in most pregnant women was less than 7 points, indicating insufficient cervical maturity, with an average score of 4.5 ± 0.4 points. In particular, in obese women the average score was 5.1 ± 0.3 points, in women with GDM – 4.8 ± 0.5 points, in women with GDM and obesity – 3.6 ± 0.3 points. In the control group, this indicator was more than 8 points in all pregnant women. After pre-induction with PGE2, the cervical condition improved by 5.6 ± 0.5 points on average: in obese women, the average score was 5.9 ± 0.2 points, in women with GDM – 6.1 ± 0.3 points, in women with GDM and obesity – 4.8 ± 0.3 points.

After pre-induction by Foley catheter with oral administration of PGE1, the condition of the cervix improved significantly: in obese women, the average score was 9.1 ± 0.3 points, in women with GDM – 10.4 ± 0.2 points, in women with GDM and obesity – 8.5 ± 0.4 points, with an average of 9.3 ± 0.5 points. Thus, preparation for childbirth by the complex method of combining a Foley catheter and PGE1 is more effective and can significantly improve the degree of cervical maturity.

Ultrasound cervicometry is considered a more objective method of cervical assessment at the current stage of obstetrical development. According to the results of ultrasound cervicometry in pregnant women in the control group, the average length of the cervix was 18.7 ± 2.3 mm, which is considered promising for self-delivery. The length of the cervical canal in pregnant women with GDM and obesity was 30.1 ± 2.7 mm, in pregnant women with GDM – 27.3 ± 2.6 mm, in obese women – 25.2 ± 2.9 mm, significantly different from the control group ($p < 0.05$).

After preinduction by the standard and our proposed methods, the results are presented in Table 1.

Table 1

Results of ultrasound cervicometry (mm)

Groups	Before preinduction	Preinduction of PGE2	Foley catheter + PGE1
1st (n=33)	$25,5 \pm 2,9$	$20,1 \pm 1,8$	$14,9 \pm 1,1^*$
2nd (n=35)	$30,1 \pm 2,7$	$23,4 \pm 2,2$	$18,2 \pm 1,5^*$
3rd (n=38)	$27,3 \pm 2,6$	$17,5 \pm 2,1$	$12,3 \pm 2,4^*$
Average value	$27,6 \pm 2,3$	$22,6 \pm 2,3$	$15,1 \pm 1,9^*$

* $p < 0.05$ – significantly compared to pre-induction values

According to cervicometric data, the use of a comprehensive pre-induction method promotes more effective cervical maturation in obese pregnant women with GDM.

Ultrasound cervicometry helps to objectify the measurement of cervical length but does not characterize cervical density, which is important for the outcome of labor.

To objectively determine cervical density, pregnant women underwent ultrasound elastography. In each group, a qualitative and quantitative assessment of cervical density was performed before and after pre-induction using different methods of ultrasound elastography.

Before preinduction, the entire cervix or a part of it was stained blue, indicating its density (Fig. 3), after effective preinduction it changed color to green (Fig. 4), yellow or red, depending on the degree of its elasticity (Fig. 5).

It should be noted that after the application of PGE2 there was a greening of the tissue, but the blue color was still present, indicating the density of the cervix and the unsatisfactory effect of the preparation for labor. After using the mechanical method (Foley catheter) in combination with PGE1, the cervix had an almost uniform green color (Fig. 5), which was confirmed by quantitative indicators (Fig. 6).

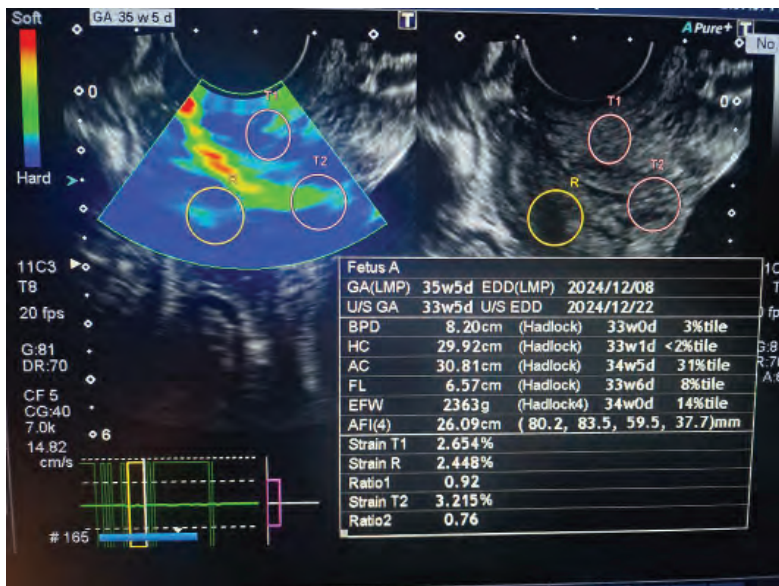


Fig. 3. Elastography before induction.

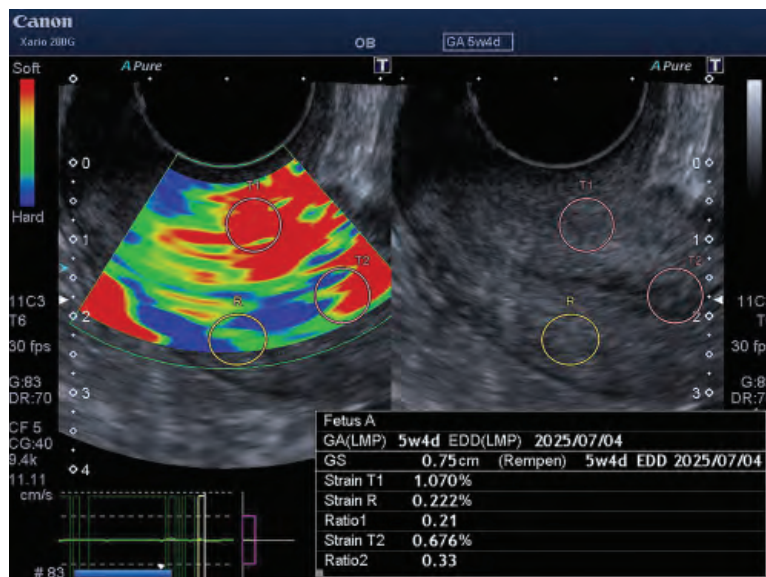


Fig. 4. Elastography after induction of PGE2.

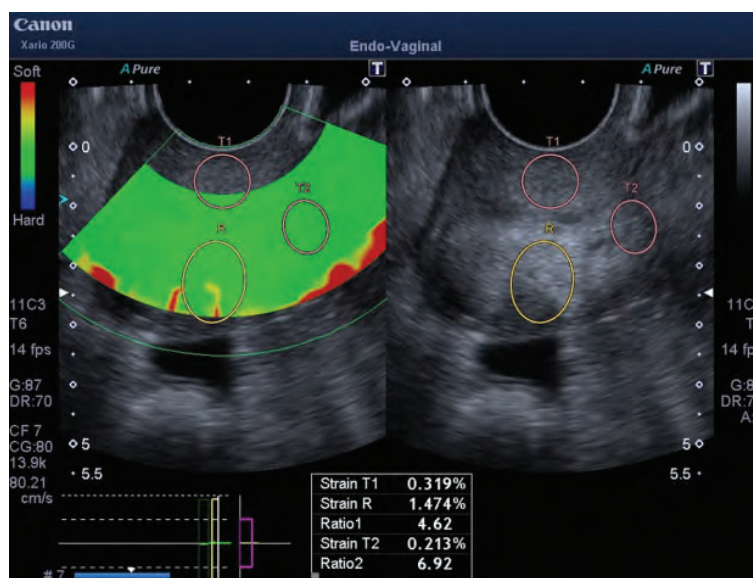


Fig. 5. Elastography after induction by the complex method (Foley catheter + PGE1).

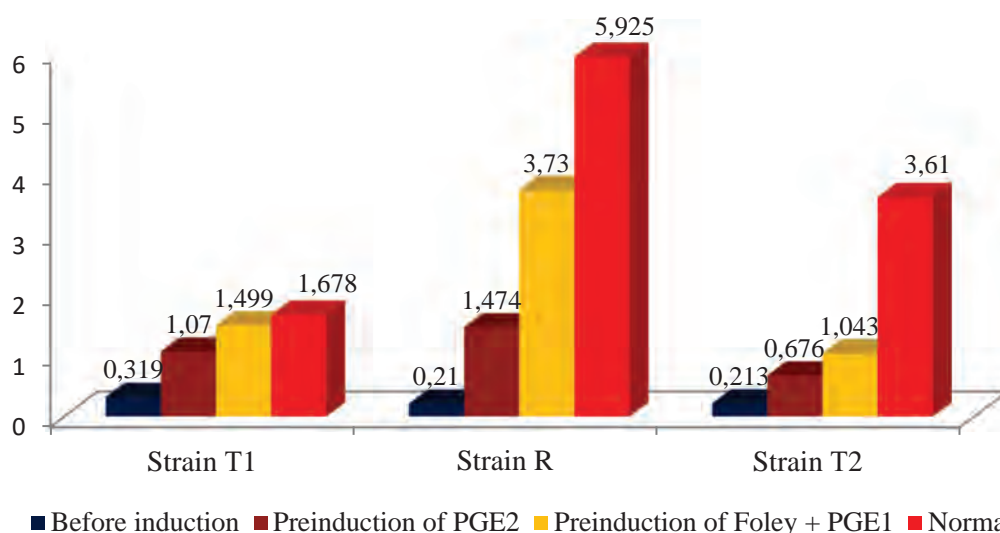


Fig. 6. Quantitative indicators of cervical density before and after pre-induction, %.

Notes: Strain T1 (anterior cervical lip), Strain R (posterior cervical lip), Strain T2 (inner eye).

Thus, sonoelastographic examination in combination with ultrasound measurement of cervical length provides clinically reliable and objective information in predicting the results of preparation for childbirth in pregnant women with GDM and obesity.

Thus, cervicometry more reliably determines the position of the cervix, its length and cervical dilatation, and elastography indicates the degree of cervical tissue density. Together, these methods allow objective determination of cervical maturity, lack of maturity or immaturity on the eve of labor in comparison with the Bishop's scale, which may be due to both the subjectivity of the examination and obesity, which makes vaginal examination difficult.

Thus, cervicometry in combination with elastography can be considered a more reliable and objective method of assessing pre-term cervical maturity, especially in obese pregnant women. The use of a complex method using a Foley catheter with oral administration of PGE1 significantly improves the condition of the cervix compared to the use of PGE2 alone.

As a result of labor preparation with PGE2 (1 mg dinoprostone in the posterior vaginal vault), spontaneous labor began within 24 hours of the method in 4 (12.1 %) women in group 1, 6 (18.2 %) in group 2, and 8 (21.1 %) in group 3. In total, spontaneous labor began in 18 (17 %) women who were prepared with PGE2. As a result of pre-induction with the complex method (Foley catheter followed by PGE1), spontaneous labor started in 10 (30.3 %) women in group 1, 10 (28.6 %) in group 2, and 13 (34.2 %) in group 3. A total of 18 (17 %) women went into spontaneous labor. A total of 33 (31.1 %) pregnant women went into spontaneous labor after using the complex method, which is almost twice as effective as the use of PGE2.

If labor did not start spontaneously, induction of labor was performed. In total, 30 (28.3 %) pregnant women who received PGE2 for labor preparation and 25 (23.6 %) women who received 2.5 IU of oxytocin with epidural anesthesia against the background of a comprehensive

method of cervical preparation received oxytocin induction (5 IU). After induction, 16 (29.1 %) women who received PGE2 and 17 (30.9 %) women who received the complex method gave birth spontaneously.

Cesarean section was performed in 14 pregnant women (25.5 %) after PGE2 and in 8 (14.6 %) after the combined method. The reasons for cesarean section were weakness of labor – 7 cases, clinically narrow pelvis, mainly due to macrosomia – 5 cases, and fetal distress – 10 cases, mainly in obese women. It should be noted that fetal distress was most common in pregnant women with GDM and obesity. Depending on the method of preparation for labor and its induction, fetal distress was detected in 7 (23.3 %) fetuses when PGE2 was used and in 3 (12 %) fetuses when the complex method was used, which was an indication for cesarean section.

As a result, cesarean delivery was performed due to ineffective labor stimulation or fetal distress, and obesity increases the percentage of induction and cesarean delivery. My own experience shows that the use of a comprehensive method of labor preparation followed by induction with a half dose of oxytocin (2.5 IU) under epidural anesthesia reduces the rate of cesarean section by 1.75 times.

Thus, the majority of women delivered by cesarean section and induction of labor were obese pregnant women, which is consistent with the data of other researchers [33,36]. The effectiveness of using the Foley catheter in combination with PGE1 was manifested in a greater number of deliveries via the natural birth canal.

A total of 136 newborns were born, including 70 (51.5 %) boys and 66 (48.5 %) girls. Birth weight exceeded 4000 g in 11 (31.4 %) women with GDM and obesity, with a mean of 4170 ± 325 g. Birth weight exceeded 4000 g in 6 (17.1 %) women with GDM, with a mean of 3810 ± 345 g, and in 5 (15.2 %) obese women, with a mean of 3795 ± 365 g.

Assessing the condition of the newborns according to the Apgar score, 11 (31.4 %) infants were born with

asphyxia of varying severity in pregnant women with GDM and obesity, 5 (13.2 %) in the group with GDM and 3 (9.1 %) in the group with obesity.

Fetal shoulder dystocia in labor was noted in 7 (6.6 %) women with pregnancy pathology caused by fetal macrosomia. Newborn complications in pregnant women with GDM and obesity are most often caused by diabetic fetopathy, which was diagnosed in 13 (12.3 %) newborns. Other perinatal complications in newborns included hypoglycemia (13.2 %), CNS damage (9.4 %), respiratory distress syndrome (8.5 %), and jaundice (5.7 %).

Thus, our results are consistent with those of V. M. Zaporozhan and co-authors [4, 18], who reported that the rates of GDM in pregnant women increase in parallel with the rates of overweight or obesity detected in women before pregnancy. Weight gain and increases in BMI during pregnancy do not affect the development of GDM.

In addition, women with GDM and obesity during pregnancy are at high risk of developing hypertensive disorders and pre-eclampsia, which is consistent with data from other investigators [4, 21]. Pregnant women with GDM often show signs of placental dysfunction, pre-eclampsia, large for gestational age, and weakness of labor, which has been demonstrated in the study of pregnant women with diabetes mellitus [5, 25].

Obese pregnant women have longer labor times, which increases the risk of induction of labor and unplanned cesarean section, especially in first-time mothers, which is consistent with other researchers [4, 9, 11, 12].

At the same time, there are conflicting data regarding the preparation of the cervix for labor and the characteristics of induction (method, time of induction, dose of oxytocin, analgesia) in obese women with GDM [5, 6].

Thus, for the diagnosis of perinatal fetal complications, ultrasound examination of the fetoplacental complex in obese pregnant women with GDM allows us to determine the main ultrasound signs of diabetic fetopathy, placental dysfunction, fetal, fetal-placental, and utero-

fetal circulatory disorders. Timely delivery of pregnant women at risk of perinatal complications depends on the condition of the fetus, which is best determined by CTG with STV control, and the condition of the cervix, which is controlled by ultrasound cervicometry and elastography. The effectiveness of preparation for childbirth in pregnant women with GDM and obesity using PGE2 is not always effective, further induction of labor using oxytocin (5 IU) often causes fetal distress, which indicates the need to optimize delivery by natural means by developing effective means of preparing pregnant women for labor using a mechanical method (Foley catheter) in combination with PGE1, which causes independent labor activity and does not require further induction, or induction using a lower dose of oxytocin (2.5 IU) under epidural anesthesia, which helps to reduce labor complications, such as fetal distress, abnormal labor activity and the frequency of cesarean section, which in turn reduces the number of perinatal complications.

Conclusions. Childbirth in women with obesity and GDM is associated with a number of obstetric complications, in particular, premature rupture of membranes, weakness of labor, fetal distress, clinically narrow pelvis, ineffective induction of labor leading to a high percentage of cesarean section, and perinatal morbidity (neonatal asphyxia, diabetic fetopathy, hypoglycemia, CNS disorders). Effective completion of pregnancy and delivery without maternal and neonatal complications in women with GDM and obesity depends mainly on the state of the cervix before delivery, which is assessed by various methods (Bishop's scale, cervicometry, optimally using elastography). The best way to prepare for childbirth is to use a comprehensive method with a Foley catheter and PGE1, and induction with a half dose of oxytocin combined with epidural anesthesia, which reduces the rate of cesarean section and perinatal complications for both mother and fetus.

References:

1. Tyshko K, Hnatko O. Osoblyvosti perebihu polohiv u vahitnykh z ozhyrinniam [Characteristics of labour progression in pregnant obese women]. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2020;1:9-17. DOI: [https://doi.org/10.32345/usmyj.1\(115\).2020.9-17](https://doi.org/10.32345/usmyj.1(115).2020.9-17) (in Ukrainian)
2. Vdovichenko SYu, Fakhrutdinova TD. Prophylaxis of obstetric and perinatal pathology at women with pathological increase of body weight during pregnancy. Health of woman. 2018;3:77-9. DOI: <https://doi.org/10.15574/hw.2018.129.77>
3. Shao Y, Qiu J, Huang H, Mao B, Dai W, He X, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):400. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1567-2>
4. Zaporozhan VM, Marichereda VH, Berlins'ka LI, Petrovs'kyi YuLu, Pavlovs'ka OM, Lavrynenko HL. Uskladnennia pid chas vahitnosti na tli nadmirnoi vahy ta ozhyrinnia [Complications during pregnancy on the background of overweight and obesity]. Odes'kyi medychnyi zhurnal. 2024;1:68-74. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-11> (in Ukrainian)
5. Hassan MF, Rund NMA. Labor outcome among obese postdate women undergoing labor induction. J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2022;11(4):1048-53. DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20220882>
6. Ellis JA, Brown CM, Barger B, Carlson NS. Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Midwifery Womens Health. 2019;64(1):55-67. DOI: <https://doi.org/10.1111/jmwh.12935>
7. Tyshko KM, Drozd OO. Osoblyvosti perebihu polohiv u zhinok z riznymi typamy ozhyrinnia [Peculiarities of childbirth in women with different types of obesity]. In: International scientific and practical conference; 2021 Apr 23-24; Czestochowa. Scientific progress of medicine and pharmacy of the EU countries. 2021:100-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-26-075-9-25> (in Ukrainian)
8. Hautakangas T, Uotila J, Kontiainen J, Huhtala H, Palomaki O. Impact of obesity on uterine contractile activity during labour: A blinded analysis of a randomised controlled trial cohort. BJOG. 2022;129(10):1790-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17128>
9. Bjorklund J, Wiberg-Itzel E, Wallstrom T. Is there an increased risk of cesarean section in obese women after induction of labor? A retrospective cohort study. PLoS One. 2022;17(2): e0263685. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263685>

10. Slack E, Best KE, Rankin J, Heslehurst N. Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):434. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2585-z>
11. Melchor I, Burgos J, Del Campo A, Aiartzaguen A, Gutierrez J, Melchor JC. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: a historical cohort study. *J Perinat Med*. 2019;47(6):625-30. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0103>
12. Carlhall S, Kallen K, Blomberg M. The effect of maternal body mass index on duration of induced labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(5):669-78. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13795>
13. Yen IW, Lee CN, Lin MW, Fan KC, Wei JN, Chen KY, et al. Overweight and obesity are associated with clustering of metabolic risk factors in early pregnancy and the risk of GDM. *PLoS One*. 2019;14(12): e0225978. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225978>
14. Wang MC, Shah NS, Petito LC, Gunderson EP, Grobman WA, O'Brien MJ, et al. Gestational Diabetes and Overweight/Obesity: Analysis of Nulliparous Women in the U.S., 2011-2019. *Am J Prev Med*. 2021;61(6):863-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2021.05.036>
15. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43(5):763-93. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac003>
16. Traniidou A, Magriplis E, Tsakiridis I, Pazaras N, Apostolopoulou A, Chourdakis M, et al. Effect of Gestational Weight Gain during the First Half of Pregnancy on the Incidence of GDM, Results from a Pregnant Cohort in Northern Greece. *Nutrients*. 2023;15(4):893. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15040893>
17. Wierzchowska-Opoka M, Grunwald A, Rekowska AK, Lomza A, Mekler J, Santiago M, et al. Impact of Obesity and Diabetes in Pregnant Women on Their Immunity and Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(7):1247. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11071247>
18. Zhang S, Liu H, Li N, Dong W, Li W, Wang L, et al. Relationship between gestational body mass index change and the risk of gestational diabetes mellitus: a community-based retrospective study of 41,845 pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):336. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04672-5>
19. Xie W, Wang Y, Xiao S, Qiu L, Yu Y, Zhang Z. Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;378: e070244. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070244>
20. Ray GW, Zeng Q, Kusi P, Zhang H, Shao T, Yang T, et al. Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2024;15:1399694. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1399694>
21. Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):3-14. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0335>
22. Choi MJ, Choi J, Chung CW. Risk and Risk Factors for Postpartum Type 2 Diabetes Mellitus in Women with Gestational Diabetes: A Korean Nationwide Cohort Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022;37(1):112-23. DOI: <https://doi.org/10.3803/enm.2021.1276>
23. Neuwahl SJ, Sharma AJ, Zhang P, Hoerger TJ. Postdelivery Intervention to Prevent Type 2 Diabetes and the Cost-Effectiveness of Screening Criteria for Gestational Diabetes. *Prev Chronic Dis*. 2022;19: E89. DOI: <https://doi.org/10.5888/pcd19.220055>
24. Zhang CH, Zhang PL. Adverse perinatal outcomes complicated with gestational diabetes mellitus in preterm mothers and preterm infants. *Exp Ther Med*. 2023;26(3):425. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12124>
25. Lazurenko VV, Tertyshnyk DIu, Borzenko IB, Ostapenko VR, Tischenko OM. Perebih vahitnosti ta polohiv u zhinok iz tsukrovym diabetom ta platsentarnoiu dysfunksiieiu [Pregnancy and childbirth course in women with diabetes and placental dysfunction]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*. 2022;28(1):29-34. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-6> (in Ukrainian)
26. Musa E, Salazar-Petres E, Arowolo A, Levitt N, Matjila M, Sferruzzi-Perri AN. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. *J Physiol*. 2023;601(7):1287-306. doi: <https://doi.org/10.1113/jp284139>
27. Dluski DF, Ruzsala M, Rudzinski G, Pozarowska K, Brzuszkiewicz K, Leszczynska-Gorzela B. Evolution of Gestational Diabetes Mellitus across Continents in 21st Century. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15804. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192315804>
28. Klymchuk Yulu. Chastota ta ryzyky vynyknennia nespriyatlyvykh naslidkiv, asotsiiiovanykh z hestatsiinym tsukrovym diabetom u novonarodzhennykh [Frequency and risks of adverse outcomes associated with gestational diabetes mellitus in neonates]. *Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny*. 2022;28(1):29-34. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.2.30> (in Ukrainian)
29. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377: e067946. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>
30. Todi S, Sagili H, Kamalanathan SK. Comparison of criteria of International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) with National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(1):47-52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05564-9>
31. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109050. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>
32. Teede HJ, Bailey C, Moran LJ, Bahri Khomami M, Enticott J, Ranasinha S, et al. Association of Antenatal Diet and Physical Activity-Based Interventions With Gestational Weight Gain and Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2022;182(2):106-14. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6373>
33. Ueno M, Takagi K, Tachibana Y, Morita Y, Nagano H, Muraoka M, et al. Quantitative analysis of exercise among pregnant women with impaired glucose tolerance using pedometer data: An observational study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(3):396-404. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.14164>
34. Wang J, Xie Z, Chen P, Wang Y, Li B, Dai F. Effect of dietary pattern on pregnant women with gestational diabetes mellitus and its clinical significance. *Open Life Sci*. 2022;17(1):202-7. DOI: <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0006>

35. FMF Certification. Cervical assessment. The Fetal Medicine Foundation [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 10]. Available from: <https://fetalmedicine.org/cervical-assessment-1>

36. Sonek J. How to measure cervical length? International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology (ISUOG) [Internet]. 2015 [cited 2024 Nov 10]. Available from: <https://www.isuog.org/resource/how-to-measure-cervical-length.html>

ПЕРИНАТАЛЬНІ АСПЕКТИ РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА ГЕСТАЦІЙНИМ ДІАБЕТОМ

О. Железняков, В. Лазуренко, І. Васильєва, Т. Фролова, Р. Сафонов, О. Ляценко, О. Овчаренко

Харківський національний медичний університет
(Харків, Україна)

Резюме.

Ожиріння збільшує ймовірність гіпертензивних розладів, прееклампсії, провокує ризик тромбозу у вагітних, що може призвести до тромбоемболії та смерті матері та плода. Найчастіше ожиріння підвищує частоту гестаційного цукрового діабету (ГЦД) у вагітних жінок. ГЦД на тлі ожиріння може ускладнювати процес пологів, викликаючи труднощі під час народження плода (дистоція плечиків, пологовий травматизм, дистрес плода та інші), підвищувати розродження за допомогою кесаревого розтину.

Метою дослідження було визначення особливостей розродження жінок із ожирінням та гестаційним цукровим діабетом (ГЦД) та оптимізація надання їм акушерської допомоги для зниження перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження. Проведено обстеження, підготовка до пологів та розродження 136 вагітних, із яких 33 (24,3 %) жінки з ожирінням, 35 (25,7 %) жінок з ожирінням та ГЦД, 38 (27,9 %) – з ГЦД, ще 30 (22,1 %) жінок із фізіологічною вагітністю склали контрольну групу. Для підготовки до пологів використовували традиційний метод (ПГ Е2 інтравагінально) з наступною індукцією та комплексний (введення катетера Фолея в цервікальний канал із наступним пероральним прийомом простагландину Е1 (ПГ Е1)).

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 досліджень 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 № 23 від 13 листопада 2024 р.).

Статистична обробка проведена з використанням пакету програм MS Excel. Для порівняння кількісних даних використовували U-критерій Манна-Уїтні, середнє значення та середньоквадратичне відхилення ($M \pm m$), стандартну похибку (p). При значенні ймовірності похибки ($p < 0,05$) результати порівнянь вважали достовірними.

Робота виконана згідно плану НДР кафедри акушерства та гінекології № 2 ХНМУ: «Удосконалення діагностичнолікувальних заходів та профілактики ускладнень вагітності та гінекологічних захворювань у жінок з екстрагенітальною патологією (№ державної реєстрації 0124U002218).

Результати. Допплерометричне дослідження гемодинаміки фетоплацентарного комплексу у вагітних дозволило виявити ознаки порушень матковоплацентарного та фетоплацентарного кровообігу у 15,5 % вагітних із ожирінням, у 22,9 % жінок зі сполученою патологією (ГЦД на тлі ожиріння), у 10,5 % жінок з ГЦД, що було розцінено як плацентарна дисфункція. Порушення стану плода за даними КТГ із урахуванням STV (short-term variation) спостерігалися у 18,2 % вагітних із ожирінням, у 15,2 % жінок із ГЦД на тлі ожиріння та 10,5 % жінок із ГЦД.

За результатами ультразвукової цервікометрії у вагітних контрольної групи довжина шийки матки у середньому становила $18,7 \pm 2,3$ мм, що вважається перспективною для самостійного розродження. Довжина цервікального каналу у вагітних з ГЦД та ожирінням дорівнювала $30,1 \pm 2,7$ мм, у вагітних з ГЦД – $27,3 \pm 2,6$ мм, у вагітних з ожирінням – $25,2 \pm 2,9$ мм, вірогідно відрізняючись від контрольних показників ($p < 0,05$).

Якісна та кількісна оцінка щільності шийки матки оцінювалася за допомогою ультразвукової еластографії. До преіндукції вся шийка матки або її частина була забарвлена в синій колір, що свідчило про її щільність, після ефективної преіндукції вона змінювала колір на зелений, жовтий або червоний в залежності від ступеню її еластичності.

Усього спонтанна пологова діяльність розпочалася у 17 % жінок, яким підготовку проведено за допомогою ПГЕ2 і у 31,1 % вагітних після застосування комплексного методу. Якщо пологова діяльність не розпочалася самостійно проводили індукцію пологів окситоцином (5 МО) або його половинною дозою (2,5 МО) окситоцину з епідуральною анестезією на тлі комплексного методу підготовки шийки матки.

У стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 31,4 % малюків у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, 13,2 % – у групі з ГЦД та 9,1 % – в групі з ожирінням. Дистоція плечиків плода в пологах була виявлена у 6,6 % роділь, діабетична фетопатія діагностована у 12,3 % новонароджених від вагітних з ГЦД. Серед інших перинатальних ускладнень у новонароджених зустрічалися гіпоглікемія (13,2 %), ураження ЦНС (9,4 %), респіраторний дистрес синдром (8,5 %), жовтяниця (5,7 %).

Висновки. Пологи у жінок із ожирінням та ГЦД супроводжуються рядом акушерських ускладнень, зокрема, передчасний розрив плодової оболонки, слабкість пологової діяльності, дистрес плода, клінічно вузький таз, неефективність пологозбудження, що зумовлює високий відсоток кесаревого розтину та перинатальної захворюваності (асфіксія новонародженого, діабетична фетопатія, гіпоглікемія, порушення ЦНС). Ефективне завершення вагітності та пологів без ускладнень з боку матері та новонародженого у жінок з ГЦД на тлі ожиріння залежить переважно від стану шийки матки напередодні пологів, оцінку якого проводять різними методами (шкала Бішопа, цервікометрія, оптимально – з використанням еластографії). Підготовку до пологів краще проводити за допомогою комплексного методу з використанням катетера Фолея та ПГЕ1, а індукцію – половинною дозою окситоцину в комплексі з епідуральною анестезією, що в результаті знижує відсоток кесаревого розтину та перинатальні ускладнення з боку матері та плода.

Ключові слова: вагітність; ожиріння; гестаційний цукровий діабет; ультразвукове дослідження; еластографія; цервікометрія; індукція пологів; перинатальні ускладнення.

Contact Information:

Zhelezniakov Oleksandr – 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>

Lazurenko Viktoriya – 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>

Vasylieva Iryna – Candidate of Medical Sciences, Specialists Of Ultrasound Diagnostics at the Regional Clinical Hospital (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: iavasylieva1@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0007-8672-4497>

Frolova Tetiana – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6861-8902>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57204251212>

Safonov Roman – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: ra.safonov@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-4415>

Liashchenko Olha – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: oa.liashchenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7118-9961>

Ovcharenko Olha – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: ob.ovcharenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-568X>

Контактна інформація:

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>

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>

Васильєва Ірина Анатоліївна – кандидат медичних наук, лікар ультразвукової діагностики КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (Харків, Україна)

e-mail: iavasylieva1@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0007-8672-4497>

Фролова Тетяна Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії № 1 Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)

e-mail: tv.frolova@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6861-8902>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57204251212>

Сафонов Роман Анатолійович – доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 2, Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)

e-mail: ra.safonov@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-4415>

Лященко Ольга Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 2, Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)

e-mail: oa.liashchenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7118-9961>

Овчаренко Ольга Борисівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 2, Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)

e-mail: ob.ovcharenko@knmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-568X>



Received for editorial office on 09/06/2024

Signed for printing on 15/09/2024

УДК 618.36:614.876:618.39-021.3-085:615.332
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.15

PECTIN THERAPY IS A METHOD OF
PREVENTION OF REPRODUCTIVE LOSSES
ASSOCIATED WITH INTRAPLACENTARY
ACCUMULATION OF RADIONUCLIDES

*A. Zhyvetska-Denysova, I. Vorobiova,
N. Skrypchenko, L. Lozova, O. Shamaieva,
N. Rudakova, S. Stryzhak*

State Institution «All-Ukrainian Centre of Motherhood
and Childhood of the National Academy of Medical
Sciences of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary

To date, environmental factors play a decisive role in the pathogenesis of miscarriage. The ecology of Ukraine suffered due to the accident at the Chornobyl NPP, which has no analogs in terms of the number of radionuclides that entered the environment, the area affected, and the consequences. In modern conditions, people are exposed to radioactive substances through food. Among the 200 radionuclides that have entered the environment, ¹³⁷Cs represent the greatest danger in the long term due to soil and water contamination. Internal radiation is one of the causes of reproductive losses. The accumulation of ¹³⁷Cs in the placenta disrupts its architecture, functionality, and peroxide hemostasis. Detox defects due to ¹³⁷Cs require correction to prevent reproductive losses.

Aim of the study: *to determine the effectiveness of pectin therapy in preventing reproductive losses associated with the incorporation of ¹³⁷Cs into the placenta.*

Materials and methods. *According to the study design, the first (research) group included 153 women with reproductive losses in anamnesis and signs of termination of the current pregnancy; the second (control) group included 30 women with an uncomplicated history and pregnancy. The article is based on the results of past studies, which relate to the peculiarities of the functioning of the detox system in the event of miscarriage due to the accumulation of ¹³⁷Cs in the placenta. We found a connection between the redox processes, pregnancy scenarios, and ¹³⁷Cs activity in the placenta. Taking into account that one cause of miscarriage is the reaction of the placenta to ¹³⁷Cs, measures preventing reproductive losses included «Apple Pectin Antioxidant» («APA») with high sorption potential. The effectiveness of therapy was evaluated by dividing pregnant women into subgroups: 1A – without «APA» and 1B – with «APA». The criteria for treatment effectiveness were indicators of antioxidant protection and pregnancy scenarios.*

Statistical data analysis was performed using Microsoft Excel (2016) and Fisher angular transformation. The difference between comparative values was considered significant at $p < 0.05$ (probability index greater than 95 %).

Permission to conduct research was obtained from the Medical Ethics Committee of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (protocol No 3 of 07.06.2017).

Scientific research work: «Develop the latest and improve existing technologies for diagnosis, prevention, and treatment of premature termination of pregnancy in women with miscarriage taking into account the passport of the placenta» (2018-2020). Code VN.20.00.02.18, state registration number 0118U000039, KPKV 6561040.

Research results. *It has been established that internal irradiation with incorporated radiocesium disrupts the architecture and functional capacity of the placenta. Accumulation in the placenta up to 1.0 Bq/kg of ¹³⁷Cs does not affect the course of pregnancy. The compensatory capacity of the placenta remains preserved with the accumulation of 1.1 to 4.4 Bq/kg of ¹³⁷Cs. Internal irradiation with an activity of 4.5-10.4 Bq/kg ¹³⁷Cs damages the maternal stroma of the placenta and premature birth at 28-36⁺ weeks. As a result of the accumulation of more than 10.4 Bq/kg of ¹³⁷Cs, maternal and fetal structures of the placenta are damaged, which leads to early premature birth and antenatal death of the fetus.*

The biochemical amplifier of the radiation effect is the activation of lipid peroxidation (LPO). Malondialdehyde is an indicator of LPO activation. An increase in the content of MDA in blood in the 1st trimester by 8.7 % against the reference values is acceptable. An increase in MDA by 17.4 % is a trigger for late preterm labor. An increase in MDA by 23.4 % indicates a high probability of early preterm birth. Superoxide dismutase is a powerful antioxidant capable of neutralizing POL products. A manifestation of oxidative stress and a trigger for premature birth is a decrease in the activity of SOD in the blood by more than 11.1 % against the reference values. Decreased activity of SOD in the blood in 2nd trimester by 26.3 % indicates decompensation of antioxidant protection, which leads to early premature birth and antenatal fetal loss.

Conclusions. *It is impossible to develop optimal measures for the treatment and prevention of miscarriage with universal effectiveness due to the multifactorial nature of pathology. Using «APA» as part of the pathogenetic therapy of miscarriage allows you to count on its high efficiency. The effectiveness of «APA» is explained by the minimization of the radiation effect on the placenta due to the accelerated removal of ¹³⁷Cs while maintaining the functional capacity of the placenta. Against the background of «APF», there is a decrease in the deficiency of SOD and the excess of MDA in the blood, an increase in the number of timely births by 27.9 %, and a decrease in cases of premature births by 11.4 %, and spontaneous abortions by 11.0 %, and halt develop of the embryo by 5.5 %. Thanks to «APA» it was possible to get rid of early preterm births, which led to a 0.9 % increase in the frequency of late preterm births. At the same time, the minimum gestation age for premature births has been increased to 34 weeks, which improves the prospects of newborns. It is advisable to prescribe «APA» from the pre-gravid period and during pregnancy to all women, regardless of the region of residence.*

Keywords: *Pregnancy Failure; Placenta; ¹³⁷Cs; Internal Radiation; Lipid Peroxidation; Antioxidant Protection; Pectin Therapy.*

Introduction

To this day, miscarriage remains an actual problem of practical obstetrics. The frequency of miscarriage in Ukraine reaches 25 % [1-3]. The causes of miscarriage are various [1-11]. Despite a wide range of known factors, it is impossible to establish the reason for the termination of pregnancy in 41,2 % of women [1, 2]. The high frequency of miscarriage inspires the search for new links in the pathogenesis of this pathology. In modern, there is a connection between pregnancy failure and environmental and social factors [2, 9, 10].

Ecology in Ukraine suffered due to an accident at the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) [12-17]. In April 1986, more than 200 isotopes were released into the environment. The area of radiation pollution reached 53.5 thousand km². Radiation pollution of ecosystems is a source of human exposure. After 38 years, the ecological condition of Ukraine has improved due to the decay and redistribution of isotopes in the environment. Despite this, the question of the remote effects of the Chernobyl disaster has not lost its relevance for the population.

The most dangerous long-term due to contamination of soil, drinking water, and products of plant origin is radiocesium – a radionuclide of the chemical element cesium with atomic number 55 and mass number 137. Radiocesium is the main component of technogenic radioactive contamination of the biosphere, formed by the fission of uranium, plutonium, and thorium nuclei under the influence of thermal and fast neutrons.¹³⁷Cs is a beta and gamma emitter with a half-life of 30 years and a biological half-life of 100 days in adults and 20-50 days in children.¹³⁷Cs is intensively sorbed by soil and bottom sediments. The behavior of radiocesium corresponds to the chemical properties of alkali metal and a powerful reducing agent [18-20].

38 years after the accident at the ChNPP, radioactive exposure to humans is possible through food. Sources of¹³⁷Cs for humans are milk, meat, eggs, wild berries, and mushrooms. The radioactive contamination of these products is still high [13-17, 20]. In connection with the exchange of products between regions, living in radiation-free territories does not guarantee the absence of radionuclides in food. In the body,¹³⁷Cs accumulate in organs and systems with increased radiosensitivity. One of them is the placenta, whose compensatory capacity determines pregnancy scenarios. Decompensation of placental capacity is the cause of reproductive losses.

The absence of evolutionary resistance to radioactive substances in pregnant contributes to functional and organic disorders in the «mother-placenta-fetus» system. Accumulation of¹³⁷Cs in the placenta causes tension in the sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary-adrenal systems. Internal exposure to¹³⁷Cs disrupts the architecture of the placenta, redox processes, hormone synthesis, and uterine-placental and placental-fetal microcirculation. The consequences depend on the dose of¹³⁷Cs, the intensity of removal from the body, and adequate antioxidant protection [9, 10].

Any pathological process develops against the background of pro-oxidant reactions, which requires the

mobilization of antioxidant protection. Numerous studies confirm the role of radiation-induced oxidative stress in pregnancy failure [21-23].

The system of antioxidant protection consists of four stages. In the first stage, toxic substances are transformed into oxygen and water with the participation of catalase, superoxide dismutase (SOD), and ceruloplasmin. In the second stage, hydrophilic metabolites bind to glutathione. Enzymes of the second phase detoxification are arylamine acetyl-, methyl-, glucuronosyl- and glutathione-S-transferase. Conjugation reactions with glutathione are the basis of antioxidant protection. Depletion of its endogenous reserves slows down detoxification. The third stage is the elimination of conjugated derivatives from the body through the lungs, kidneys, and intestines. The fourth stage is associated with the reparative regeneration of damaged molecules [24, 25].

Pectins provide the necessary support for the proper functioning of the detoxification system. Thanks to complex formation, they can remove radionuclides from the body. Placental response to internal radiation requires radioprotection to prevent pregnancy loss. With this in mind, attention was paid to pectinotherapy [26-29].

Purpose. Determinate the effectiveness of pectin therapy in preventing reproductive losses associated with the incorporation of¹³⁷Cs into the placenta.

Materials and methods

The article is based on the results of previous research on the functioning of the detox system in the case of miscarriage due to the accumulation of¹³⁷Cs in the placenta [9, 10, 22, 23].

According to the research plan, pregnant women were divided into groups: the first included 153 women with reproductive losses in anamnesis and signs of termination of the current pregnancy. Control group included 30 women with uncomplicated anamnesis and physiological pregnancy. Most women were from Kyiv and the region (69.4 %); from the western, eastern, and central of Ukraine – 8.2 %, 5.5 %, and 16.9 % of pregnant women, respectively. The average age of the examined was 33.4 ± 5.2 years. More than 37.3 % of women in the first group suffered from habitual miscarriage. They had from 2 to 9 recurrent miscarriages, mostly in the 1st trimester. Almost 20.9 % of women had previously given birth prematurely. There were 4.6 % of women with experience of antenatal losses at 34, 36, and 38 weeks of gestation. Each unsuccessful pregnancy contributed to the depletion of the reproductive reserve. Earlier, hormonal dysfunction was detected in 73.3 % of women, thrombophilia – in 30.1 % of cases, infection – in 53.0 % of patients, and cervical insufficiency – in 33.3 % of people. Combinations of factors were observed in 90 % of cases. In this regard, on the eve of conception and during pregnancy, women were prescribed therapy to correct disorders, not always with a positive effect. The answer to the question about different pregnancy scenarios against the background of similar factors was the detection of¹³⁷Cs in placentas. Its effects are associated with disruption of

the histological structure of the placenta, microcirculation, redox, hormonal, and immune processes. Extreme effects depend on the activity of ^{137}Cs and the compensatory capacity of the placenta [22, 23].

So, according to the data of β -spectrometry, the accumulation of ^{137}Cs up to 1.0 Bq/kg was found in the placentas of the control without damage to their architectonics. Histological changes in the placentas of the first group depend on the absorbed dose of ^{137}Cs . The activity of 1.1-4.4 Bq/kg of ^{137}Cs disrupts microcirculation and leads to dystrophic changes in the placenta. At the same time, the placenta remains functionally capable. Carrying a pregnancy is considered promising. Internal exposure to 4.5-10.4 Bq/kg of ^{137}Cs is a trigger for late preterm birth due to damage to the maternal surface of the placenta. Internal exposure with an activity of more than 10.4 Bq/kg of ^{137}Cs due to damage to the maternal and fetus structures of the placenta is the most likely cause of early premature birth and antenatal fetal death [9, 10].

The severity of radiation damage is proportional to the rate of removal of radionuclides from the body. The main principle of etiotropic therapy is to stop or reduce the radiation load on the responsible organ [30]. Among the means of individual radioprotection, special attention is paid to pectins, which form complexes with radionuclides for elimination from the body [26, 27]. Based on this, «Apple Pectin Antioxidant» («APA») was included in the complex therapy of miscarriage. «APA» contains apple pectin, rose hip, nettle, mint, echinacea, and stevia extracts. «APA» was prescribed to women before conception three pills per day for a month. The number of such courses is not limited. During pregnancy, treatment was carried out in the 1st, 2nd, and 3rd trimesters. The effectiveness of therapy was evaluated by dividing pregnant into subgroups: 1A – without «APA» and 1B – with «APA». Criteria for treatment effectiveness were indicators of antioxidant protection and pregnancy scenarios. Peculiarities of redox processes in pregnant women of the first group were studied using biochemical research.

Statistical data analysis was performed using Microsoft Excel (2016) and Fisher angular transformation. The difference between comparative values was considered significant at $p < 0.05$ (probability index greater than 95 %).

Permission to conduct research was obtained from the Medical Ethics Committee of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (protocol No 3 of 07.06.2017).

Scientific research work: «Develop the latest and improve existing technologies for diagnosis, prevention, and treatment of premature termination of pregnancy in women with miscarriage taking into account the passport of the placenta» (2018-2020). Code VN.20.00.02.18, state registration number 0118U000039, KPKV 6561040.

Results and discussion

Placental failure accompanies almost all gestational complications, the basis of which are anatomical disorders and abnormal angiogenesis. The functioning of cell membranes is related to the state of peroxide hemostasis. Radiation in the human body causes oxidative stress. The level of diene conjugates (DK), lipid hydroperoxides, malondialdehyde (MDA), and anion-radical oxygen increases in blood women of the 1A subgroup from 1st trimester. High concentrations of reactive oxygen in the intervillous cause damage to the chorionic tree, hemorrhages, and placental infarcts. Depletion of the antioxidant protection system activates the arachidonic cascade and synthesis of prostaglandins. Excessive expression of CO_2 causes protein denaturation, tissue destruction, and intrauterine death of the fetus. The absorbed dose of radiation plays a decisive role [9, 10, 22, 23].

Malondialdehyde is an indicator of lipid peroxidation (LPO) activation. Its level in the blood of pregnant women is significant for predicting pregnancy outcomes. A high content of MDA in the blood at the beginning of pregnancy indicates the probability of placental dysfunction, premature birth, and intrauterine fetal loss. An increase in MDA by 8.7 % compared to the control in pregnant women of the 1A subgroup up to 12 weeks was acceptable, as their pregnancy ended with a timely delivery (TD). An increase of MDA in the 1st trimester by 17.4 % is a trigger for late preterm labor (LPL). An increase in MDA in the 1st trimester by 23.4 % compared to the control increases the risk of early preterm birth (EPB) (Table 1, Fig. 1) [23].

Table 1

Dynamics of MDA depending on pregnancy scenarios and treatment method, $M \pm m$

Group & subgroups before 12 weeks		MDA, $\mu\text{mol/ml}$		
		13-24 weeks	25-28-36 weeks	
1A	TD (n=38)	139.6 \pm 4.1 ¹	137.6 \pm 2.9	144.5 \pm 3.2
	LPL (n=13)	150.8 \pm 2.6 ^{1,2}	144.0 \pm 2.0 ^{1,2}	152.1 \pm 2.9 ^{1,2}
	EPB (n=9)	158.4 \pm 4.2 ^{1,2,3}	151.6 \pm 2.9 ^{1,2,3}	160.0 \pm 3.2 ^{1,2,3}
1B	TD (n=64)	135.5 \pm 4.1	134.7 \pm 2.9	141.3 \pm 3.2
	LPL (n=15)	151.2 \pm 3.4 ¹	145.4 \pm 2.5 ¹	153.0 \pm 3.1 ¹
Control group (n=30)		128.4 \pm 3.7	136.4 \pm 2.9	142.6 \pm 3.6

Notes:¹the probability of difference with control, $p < 0.05$;

²the probability of difference with control and subgroup 1A (TD), $p < 0.05$;

³the probability of difference with subgroup 1A (LPL), $p < 0.05$;

^{NB!} for EPB – 25-27⁺⁶ weeks.

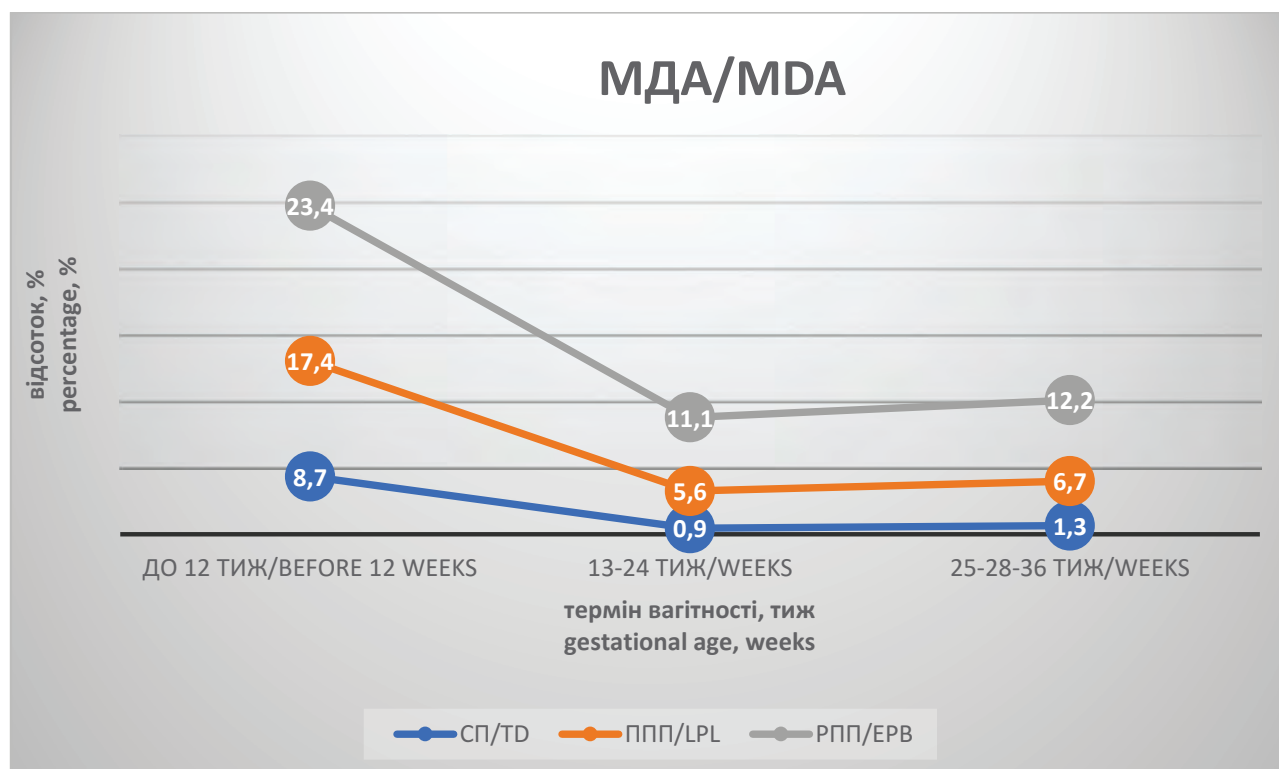


Fig. 1. The percentage increase in the level of MDA in the blood of the pregnant 1A subgroup relative to the control.

Maintaining adequate levels of antioxidants is critical to prolonging pregnancy. Research [18, 19] shows that enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase, and reduced glutathione play a vital role in ensuring proper antioxidant protection of the body. However, catalase, reduced glutathione, glutathione peroxidase, and SOD deficiency were detected in the blood of pregnant women of the 1A subgroup from 1st trimester [24, 25, 28]. Exhaustion of the reserve of reduced glutathione leads to the accumulation of free radicals in the body. Intensification of reactive oxygen species production leads to oxidative stress and cell death. The antioxidant system neutralizes its destructive effect.

The compensatory capabilities of the «mother-placenta-fetus» system are associated with the activity of SOD. A decrease in the activity of SOD in pregnant women of the 1A subgroup in the 1st trimester against the background of a high level of MDA in the blood indicates a violation of the detoxification mechanism and the formation of primary placental insufficiency. A manifestation of oxidative stress and a trigger of premature birth in pregnant women of the 1A subgroup was a decrease in SOD activity in the blood by 11.1 %. A 26.3 % decrease in blood SOD activity in the 2nd trimester indicates the decompensation of adaptation mechanisms, which results in early premature birth and antenatal fetal loss (Table 3, Fig. 2).

Table 2

Dynamics of SOD depending on the pregnancy scenario and treatment method, $M \pm m$

Group & subgroups before 12 weeks		SOD, um. od. act/ml/min		
		13-24 weeks	25-28-36 weeks	
1A	TD (n=38)	51.0 ± 2.6	57.6 ± 2.7	57.9 ± 2.3
	LPL (n=13)	47.7 ± 2.8	54.2 ± 2.9 ¹	51.7 ± 2.4 ¹
	EPB ^{NBI} (n=9)	44.8 ± 2.7 ^{1,2}	45.1 ± 2.8 ^{1,2,3}	39.8 ± 2.2 ^{1,2,3}
1B	TD (n=64)	53.6 ± 2.8	60.3 ± 2.9	60.2 ± 2.4
	LPL (n=15)	50.6 ± 2.8	57.2 ± 2.9	52.1 ± 2.4 ¹
Control group (n=30)		54.8 ± 3.6	61.2 ± 1.4	62.4 ± 2.6

Notes:¹the probability of difference with control, $p < 0.05$;

²the probability of difference with control and subgroup 1A (TD), $p < 0.05$;

³the probability of difference with subgroup 1A (LPL), $p < 0.05$;

^{NBI} for EPB – 25-27⁺⁶ weeks.

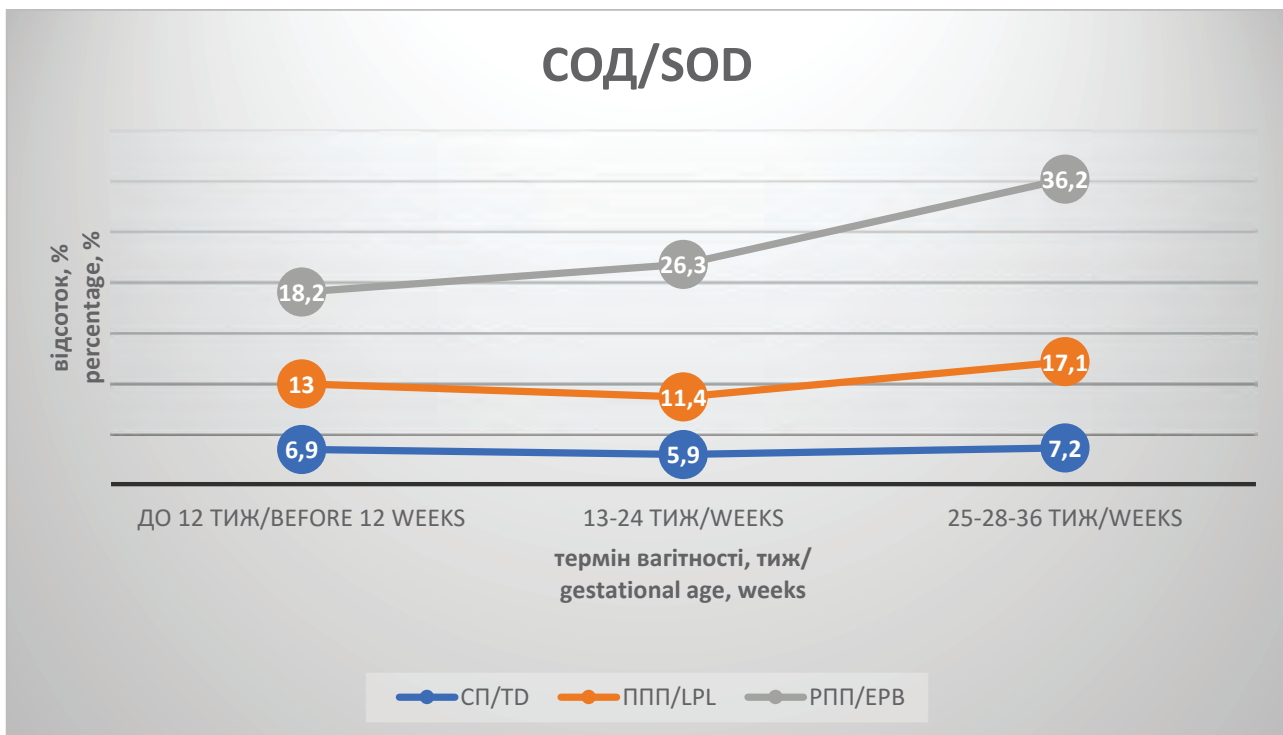


Fig. 2. The percentage of SOD deficiency in the blood of pregnant women of the 1A subgroup relative to the control.

Thus, defects in POL and antioxidant protection cause organ and tissue hypoxia. An increase in the content of malondialdehyde in the blood and a decrease in the activity of superoxide dismutase are associated with the severity of radiation damage. The accumulation of reactive oxygen destroys cells. Overexpression of CO2 triggers pregnancy termination mechanisms: arachidonic cascade and prostaglandin synthesis [9, 25]. In 38 women of the 1A subgroup, the pregnancy ended in timely childbirth, in 13 people in late preterm labor, and in 9 women – early premature birth.

Minimizing the impact of internal radiation is related to limiting the entry of radionuclides into the human body, blocking their absorption, and accelerating excretion. Determining ways of reducing the number of radionuclides during migration through trophic chains is an urgent problem of radiobiology and radioecology. Medicine aims to develop mechanisms for accelerated radionuclide removal from the body. Sorption is an effective means of removing radionuclides. Pectins have a high sorption potential, which adsorbs up to 30-40 % of ^{137}Cs , reducing its destructive effect. The healing properties of pectins are determined by their complex-forming ability, which depends on the presence of carboxyl groups [26-29].

Based on this, it is recommended to include «Apple pectin antioxidant» («APA») in treatment and preventive measures aimed at preserving pregnancy. «APA» increases redox, phagocytic activity, resistance to infections, and detoxification function of the liver. «APA» triggers events that induce the expression SOD, catalase, glutathione-S-transferase (GST), and glutathione peroxidase. Glutathione (GSH) neutralizes the excess reactive oxygen species formed in the pregnant woman's body radiation stress. Hydrophilic glutathione binds to

hydrophobic toxic substances for excretion in the bile. GST catalyzes conjugation reactions with glutathione. In the erythrocytes of pregnant women of the 1B subgroup, GST activity was 1.8 times higher than in the 1A subgroup (3.32 ± 0.18 CHDNB-SG $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein/min vs. 1.88 ± 0.16 CHDNB-SG $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein/min; $p < 0.05$). This confirms the effectiveness of APA».

Internal exposure disrupts placental architecture. The consequences depend on the duration of radiation exposure and the compensatory ability of the placenta. Superoxide dismutase is a powerful antioxidant agent that inactivates free radicals at the site of formation, preventing their diffusion. Information on the dynamics of SOD and MDA depending on the pregnancy scenario and treatment method is given in Tables 1 and 2 and supplemented by Figures 2 and 4. A significant decrease in SOD deficiency and MDA excess in the blood was observed in pregnant women who took «APA».

Therapy with the «APA» improves pregnancy scenarios (Table 3). «APA» as a part of the pathogenetic therapy of HB contributed to an increase in the number of timely births by 27.9 % due to a decrease in cases of premature births by 11.4 %, spontaneous abortions by 11.0 %, and halting the development of the embryo by 5.5 %. With «APA» it became possible to avoid early premature births. However, this led to an increase in the frequency of late premature births by 0.9 %. At the same time, the term of premature birth increased to 34 weeks, which improved the prospects for newborns (Table 4). An increase in the gestational age of premature birth contributed to a decrease in the frequency of severe asphyxia in newborns by 18.7 %, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system by 13.5 %, respiratory distress by 17.3 %, intraventricular hemorrhage of the II-III degree by 12, 7 %.

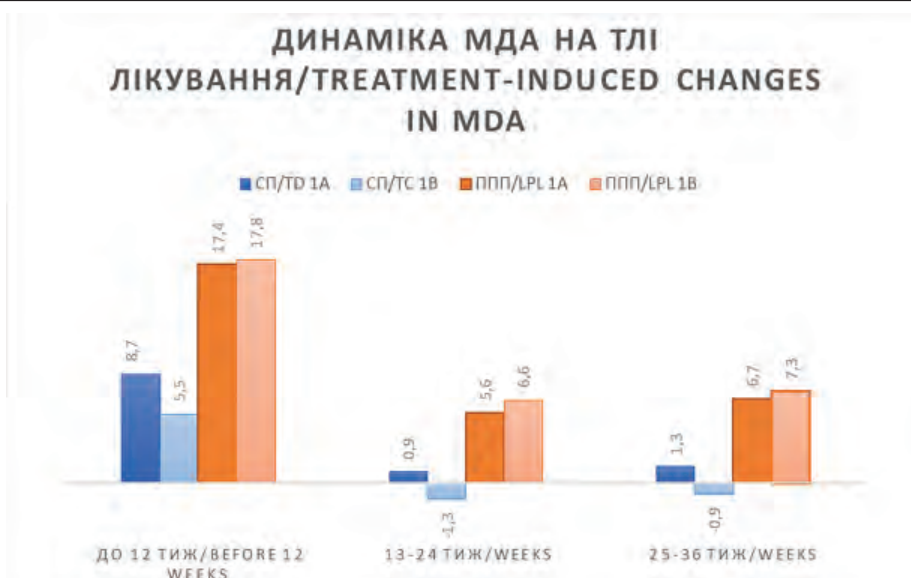


Fig. 3. Dynamics of MDA level relative to control in the blood of pregnant of the first group under the influence of treatment, in percent.

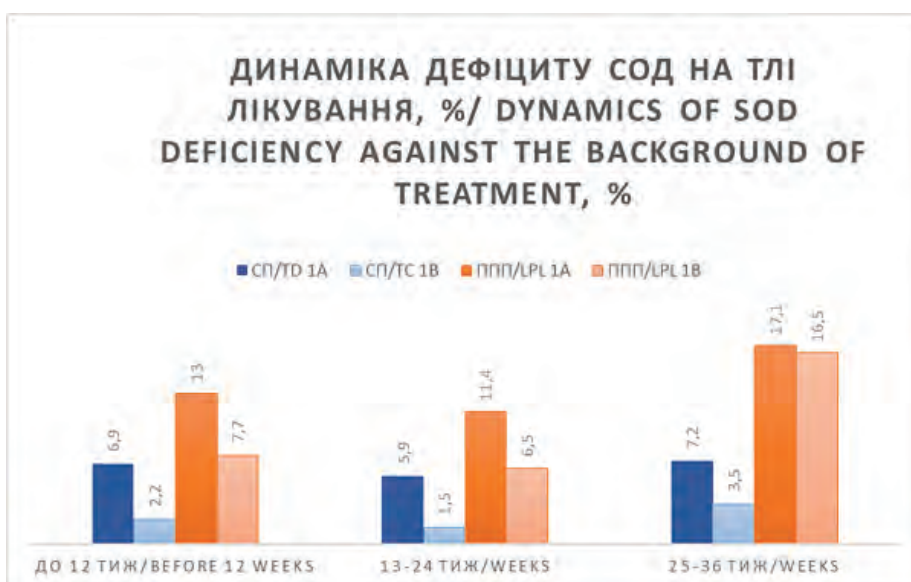


Fig. 4. Dynamics of SOD deficiency relative to control in the blood of pregnant of the first group against the background of treatment, in percent.

Table 3

Indicators of the effectiveness of therapy according to pregnancy outcomes, abs., (%)

Pregnancy scenarios	Subgroup		Efficiency, %
	1A (n=73)	1B (n=80)	
Timely delivery	38 (52,1)	64 (80,0)	+ 27,9
Premature birth:	22 (30,1)	15 (18,7)	- 11,4
early preterm birth (EPB)	9 (12,3)	-	- 12,3
late preterm labor (LPL)	13 (17,8)	15 (18,7)	+ 0,9
Spontaneous abortions:	9 (12,3)	1 (1,3)	- 11,0
a) in the 1st trimester	4 (5,5)	1 (1,3)	- 4,2
б) in the 2nd trimester	5 (6,8)	-	- 6,8
Termination of embryo development	4 (5,5)	-	- 5,5

Table 4

Indicators of effectiveness therapy according to the condition of newborns, abs., (%)

Pathological conditions	Subgroup		Efficiency, %
	1A (n=57)	1B (n=79)	
Severe asphyxia	15 (26.3)	6 (7.6)	- 18.7
Moderate asphyxia	10 (17.5)	5 (6.3)	- 11.2
Hypoxic-ischemic damage of the central nervous system	12 (21.1)	6 (7.6)	- 13.5
Syndrome of oppression	13 (22.8)	6 (7.6)	- 15.2
Arousal Syndrome	2 (3.5)	-	- 3.5
Congenital pneumonia	17 (29.8)	19 (24.1)	- 5.7
Intraventricular hemorrhage of the 1st degree	4 (7.0)	3 (3.8)	- 3.2
Intraventricular hemorrhage of the 2nd and 3rd degrees	8 (14.0)	1 (1.3)	- 12.7
Subependymal hemorrhage	9 (15.8)	3 (3.8)	- 12.0
Respiratory distress syndrome	12 (21.1)	3 (3.8)	- 17.3
Intrauterine fetal growth retardation	13 (22.8)	6 (7.6)	- 15.2

Thus, intraplacental exposure to ¹³⁷Cs causes oxidative stress, which disrupts the architecture and functional capacity of the placenta. «Apple Pectin Antioxidant» as part of complex pathogenetic therapy of pregnancy preservation demonstrates high efficiency. «APA» helps reduce the destructive effect of radiocesium by decorporation and accelerated removal from the body. The prevention of placental dysfunction is a reliable way to preserve pregnancy and the health of future generations.

Conclusions.

1. The biochemical enhancer of the action of ¹³⁷Cs incorporated into the placenta is the activation of lipid peroxidation (LPO).

2. The level of malondialdehyde is an indicator of LPO activation. An increase in the content of MDA in blood in the 1st trimester by 8.7 % against the reference values is acceptable since pregnancy ends with timely delivery. An increase in MDA by 17.4 % is a trigger for late preterm labor. An increase in MDA by 23.4 % indicates a high probability of early preterm birth.

3. Superoxide dismutase, as a powerful antioxidant, neutralizes the effects of LPO. The compensatory ability of the «mother-placenta-fetus» system is related to SOD activity. A manifestation of oxidative stress and a trigger for premature birth is a decrease in the activity of SOD in the blood by more than 11.1 % against the reference values. Decreased activity of SOD in the blood in 2nd trimester by 26.3 % indicates decompensation of antioxidant

protection which leads to early premature birth and antenatal fetal loss.

4. The effects of «APA» are based on decorporation and accelerated removal of radiocesium from the body. «APA» reduces the deficiency of SOD and the excess of MDA in the blood. «APA» improves pregnancy scenarios. With the use of «APA», the number of timely deliveries increased by 27.9 % due to a decrease in cases of premature births by 11.4 %, spontaneous abortions by 11.0 %, and halting of embryo development by 5.5 %. With «APA» it is possible to avoid early premature births. Increasing the gestational age during premature births to 34 weeks improves the prospects of newborns.

5. Due to the multifactorial nature of miscarriage, it is impossible to develop optimal therapeutic and preventive measures with universal effectiveness. The high efficiency of «APA» can be considered only as part of the complex pathogenetic therapy of miscarriage. It is advisable to prescribe «APA» from the pre-gravid and during pregnancy for all women, regardless of the region of residence.

Prospects for further research are aimed at solving the problem of miscarriage.

Financing was carried out with state funds (registration number 0118U000039).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

References:

1. Sharhorods'ka YeV, Melenchuk LM. Nevynoshuvannia vahitnosti: suchasnyi pohliad [Miscarriage: a modern view]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrain's'koi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2022;22(2):116-21. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.116> (in Ukrainian)

2. Veropotveljan PN. Reproduktyvnoe zdorov'e zhenshhiny – odna iz vazhnejshih problem gosudarstva [Female reproductive health – one of the most important state problems]. Medychni aspekty zdorov'ia zhinky. 2017;3:34-46. (in Ukrainian)

3. Vorobiova II, Skrypchenko NIa, Livshyts' LA, Zhyvets'ka-Denysova AA, Pysarieva SP, Tkachenko VB, ta in. Imuno-henetychni pidkhody do diahnozyky nevyynoshuvannia vahitnosti yak mul'tyfaktorial'noho zakhvoriuvannia (metodychni rekomendatsii) [Immunogenetic approaches to the diagnosis of miscarriage as a multifactorial disease (guidelines)]. Kyiv; 2016. 36s. (in Ukrainian)

4. Zhyvets'ka-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NIa, Tolkach SM, Razdaibiedin SM, Bondarenko Yu M. Platsentarni markery nevyynoshuvannia vahitnosti [Placental markers of miscarriage]. Patolohiia. 2021;18(3):328-39. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.232302> (in Ukrainian)

5. Shurpiak SO, Pyrohova VI. Sporadyczne ta zvyчне nevnynoshuvannia – suchasni svitovi pidkhydy do diahnostryky ta likuvannia (systemnyi ohliad)[Sporadic and habitual miscarriage – current global approaches to diagnosis and treatment (systematic review)]. *Zdorov'ia zhinky*. 2017;10:122-7. (in Ukrainian)
6. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J*. 2015;91(1073):151-62. DOI: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-132672>
7. Frazier T, Hogue CJR, Bonney EA, Yount KM, Pearce BD. Weathering the storm; a review of pre-pregnancy stress and risk of spontaneous abortion. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;92:142-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.001>
8. Zhyvets'ka-Denysova AA, Vorobiova II, Tkachenko VB, Podol's'kyi VV, Tykha VH. Platsenta yak dzerkalo vahitnosti (ohliad literatury) [Placenta – mirror of pregnancy (Literature review)]. *Zdorov'ia zhinky*. 2019;3:101-6. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2019.139.101> (in Ukrainian)
9. Zhyvets'ka-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NIa, Zadorozhna TD, Tkachenko VB, Bondarenko YuM, Stryzhak SK. Morfolohichni ta immuno-histokhimichni osoblyvosti poshkodzhennia platsenty vnaslidok inkorporuvannia 137Cs [Morphological and immunohistochemical features of placental damage due to the incorporation of 137Cs]. DOI: <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-474-494> (in Ukrainian)
10. Zhyvetska-Denysova AA, Vorobiova II, Skrypchenko NYa, Tolkach SM, Rudakova NV, Bondarenko Yu M. Peculiarities of the formation of the functional system «mother-placenta-fetus» by the influence of small doses of radiation. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2022;12(4):21-30. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.4>
11. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-5. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1251816>
12. Bazyka DA, redaktor. Trydtsiat' piat' rokiv Chornobyl's'koi katastrofy: radiolohichni ta medychni naslidky, stratehii zakhystu ta vidrodzhennia: Natsional'na dopovid' Ukrainy [Thirty-five Years of the Chernobyl Disaster: Radiological and Medical Consequences, Protection and Recovery Strategies: National Report of Ukraine]. Kyiv; 2021. 283s. (in Ukrainian)
13. Omel'ianets' MI, Khomenko IM. Otsinka stanu normatyvno-pravovoho rehuliuвання pytan' protyradiatsiinoho zakhystu naseleennia u zv'iazku z Chornobyl's'koiu katastrofoiu [Assessment of the state of regulatory and legal regulation of radiation protection of the population in connection with the Chernobyl disaster]. *Medychni perspektyvy*. 2011;1:104-8. (in Ukrainian)
14. Khomenko IM. Dozy oprominennia ta otsinka zakhodiv radiolohichnoho zakhystu naseleennia naibil'sh radioaktyvno zabrudnenykh terytorii Ukrainy [Irradiation doses and evaluation of measures of radiological protection of population dwelling in the most radioactively contaminated territories of Ukraine]. *Medychni perspektyvy*. 2014;19(3):92-6. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2014.3.30410> (in Ukrainian)
15. Hun'ko NV, Ivanova OM, Korotkova NV. Radiatsiino zabrudneni terytorii Chernihiv's'koi oblasti Ukrainy: radiatsiino-ekolohichne ta medyko-demografichne mynule ta suchasne [Radiation Contaminated Territories of the Chernihiv Region of Ukraine: Radiation, Ecological, Medical and Demographic Past and Present]. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii*. 2022;27:167-87. DOI: <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-167-187> (in Ukrainian)
16. Vasylenko VV, Kuriata MS, Morozov VV, Lytvynets' LO, Kramarenko MS, Mischenko LP. Kompleksnyi radiatsiino-hihienichniy monitoryng meshkansiv radioaktyvno zabrudnenykh terytorii Zhytomyr's'koi oblasti u 2021 rotsi [Comprehensive radiation and hygienic monitoring of residents of radioactively contaminated areas of Zhytomyr region in 2021]. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii*. 2022;27:150-66. DOI: <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-150-166> (in Ukrainian)
17. Korzun VN. Zakhody z minimizatsii dozy vnutrishn'oho oprominennia naseleennia (ohliad literatury, povidomlennia) [Measures to minimize the internal dose to the public (literature review, reports)]. *Dovkillia ta zdorov'ia*. 2012;1:13-20. (in Ukrainian)
18. Pylypenko MI. Radiatsiina medytsyna: navchal'nyi posibnyk [Radiation medicine: a textbook] [Internet]. Kyiv: Medytsyna; 2013 [cited 2024 May 2]. 224s. Available from: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/2847> (in Ukrainian)
19. Zaporozhan VM, redaktor. Osnovy radiatsiinoi medytsyny: navchal'nyi posibnyk [Fundamentals of radiation medicine: a textbook]. Odesa: Odes'kyi meduniversytet; 2002. 208c. (in Ukrainian)
20. Dopustymi rivni vmistu radionuklidiv 137Cs, 90Sr v produktakh kharchuvannia: Hihienichniy normatyv HN 6.6.1.1-130-2006 [Permissible levels of 137Cs and 90Sr radionuclides in food: Hygienic standard GN 6.6.1.1-130-2006]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2006. 22 c. (in Ukrainian)
21. Dmytruk SM. Lipidno-lipoproteinovi obmin v uchasnykh likvidatsii naslidkiv avarii na Chornobyl's'kii AES (ohliad literatury) [Lipid-lipoprotein metabolism in participants of the liquidation of the Chernobyl accident consequences (literature review)]. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii*. 2012;17:379-92. (in Ukrainian)
22. Zhyvets'ka-Denysova AA, Vorobiova II, Rudakova NV, Lozova LA, Shamaieva OV, Stryzhak SK. Profilaktyka reproduktyvnykh vtrat, pov'iazanykh z vnutrishn'o-platsentarnym nakopychenniam radionuklidiv [Prevention of reproductive losses associated with intraplantar accumulation of radionuclides]. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii*. 2023;28:468-85. DOI: <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2023-28-468-485> (in Ukrainian)
23. Zhyvets'ka-Denysova AA, Vorobiova II, Lozova LA, Tkachenko VB, Voloshyn OA, Tolkach SM, ta in. Osoblyvosti funkcionuvannia systemy detoksykatsii pry zahrozi pereryvannia vahitnosti yak naslidok nakopychennia 137Cs [Features functioning of the detoxification system at the threat termination of pregnancy as a consequence of accumulation of 137Cs]. 2024;14(1):76-83. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.11>
24. Pasiashvili LM, Zheleznjakova NM, Pasiashvili TM. Antioksidantnaja sistema v norme i pri patologii [Antioxidant system: norm and pathology]. *Skhidnoevropeis'kyi zhurnal vnutrishn'oi ta simeinoi medytsyny*. 2021;1:40-6. DOI: <http://www.internalmed-journal.in.ua/en/archives/2330> (in Russian)
25. Zhukov VI, Vasil'eva IM, Vinnik JuA, Belevcov Ju P. Sostojanie antiradikal'noj i antiperekisnoj zashhity u bol'nykh gastrokancerogenezom [The state of antiradical and antiperoxide defense in patients with gastrocancerogenesis.]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*. 2013;4(1):126-31. (in Russian)
26. Vas'ko LM, Pocherniaieva VF, Bashtan VP. Zasoby zakhystu orhanizmu vid dii ionizoval'noho vyprominiuvannia: navchal'nyi posibnyk [Means of protecting the body from the effects of ionizing radiation: a study guide]. Kyiv:»Medytsyna»; 2019. 112s. (in Ukrainian)
27. Saidova (Mirzoeva) RS. Sorbcionnaja aktivnost' pektinovykh polisaharidov k ionam dvuhvalentnykh metallov [Sorption activity of pectin polysaccharides to divalent metal ions][dissertacija]. Dushanbe: NAN Tadjikistana; 2021. 124c. (in Russian)

28. Kozak Yu S. Mekhanizmy dii antyoksydantiv u moduliatsii terapevtychnoho efektu protypukhlynykh preparativ na modeliakh eksperymental'nykh pukhlyn u myshi [Mechanisms of antioxidant action in modulating the therapeutic effect of antitumor drugs in experimental tumor models in mice][dissertacion]. L'viv: L'vivs'kyi natsional'nyi universytet imeni Ivana Franka; 2019. 216s. (in Ukrainian)

29. Paul P, Unnikrishnan M, Nagappa A. Phytochemicals as radioprotective agents – a review. Indian Journal of Natural Products and Resources. 2011;2(2):137-50.

30. Bazyka DA, Lytvynenko OO. Klasyfikatsiia medychnykh zasobiv protyradiatsiinoho zakhystu [Classification of medical equipment for anti-radiation protection]. Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii. 2022;27:84-106. DOI: <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-84-106> (in Ukrainian)

ПЕКТИНОТЕРАПІЯ – МЕТОД ПРОФІЛАКТИКИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ІНТРАПЛАЦЕНТАРНИМ НАКОПИЧЕННЯМ РАДІОНУКЛІДІВ

А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. Я. Скрипченко, Л. А. Лозова, О. В. Шамасва, Н. В. Рудакова, С. К. Стрижак

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»
(м. Київ, Україна)

Резюме.

На сьогоднішній день фактори зовнішнього середовища відіграють вирішальну роль у патогенезі невиношування вагітності. Екологія України постраждала через аварію на Чорнобильській АЕС, яка не має аналогів за кількістю радіонуклідів, що потрапили у довкілля, площею ураження і наслідками. У сучасних умовах люди піддаються впливу радіоактивних речовин через їжу. Серед 200 радіонуклідів, які потрапили в навколишнє середовище, ¹³⁷Cs становить найбільшу небезпеку в довгостроковій перспективі через забруднення ґрунту та води. Внутрішнє опромінення є однією з причин репродуктивних втрат. Накопичення ¹³⁷Cs у плаценті порушує її архітектуру, функціональну здатність та перекисний гемостаз. Дефекти детоксикації, викликані ¹³⁷Cs, потребують корекції для запобігання репродуктивним втратам.

Мета дослідження: визначити ефективність пектинової терапії щодо попередження репродуктивних втрат, пов'язаних із інкорпорацією ¹³⁷Cs у плаценту.

Матеріали і методи. Відповідно до плану дослідження до першої (дослідної) групи увійшли 153 жінки з репродуктивними втратами в анамнезі та ознаками переривання поточної вагітності; до другої (контрольної) групи – 30 жінок з неускладненим анамнезом і вагітністю. Стаття базується на результатах наших попередніх досліджень, які стосуються особливостей функціонування системи детоксикації при невиношуванні вагітності внаслідок накопичення ¹³⁷Cs у плаценті. Встановлено зв'язок між перебігом редокс-процесів, сценаріями вагітності та активністю ¹³⁷Cs у плаценті. Враховуючи те, що однією з причин передчасного переривання вагітності є реакція плаценти на опромінення ¹³⁷Cs, до заходів профілактики репродуктивних втрат включено «Яблуект антиоксидантний» («ЯПА»), що має високий сорбційний потенціал. Ефективність терапії оцінювали шляхом поділу вагітних на підгрупи: 1А – без «ЯПА» і 1В – з «ЯПА». Критеріями ефективності лікування були показники антиоксидантного захисту та сценарії вагітності.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою Microsoft Excel (2016) та кутового перетворення Фішера. Різницю між порівняльними значеннями вважали достовірною при $p < 0,05$ (індекс вірогідності більше 95 %).

Дозвіл на проведення досліджень отримано від Комісії з медичної етики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 3 від 07.06.2017).

НДР «Розробити новітні та вдосконалити існуючі технології діагностики, профілактики та лікування передчасного переривання вагітності у жінок з невиношуванням з урахуванням паспорту плаценти» (2018-2020 рр.). Шифр ВН.20.00.02.18, № держреєстрації 0118U000039, КПКВ 6561040.

Результати дослідження. Було встановлено, що внутрішнє опромінення ¹³⁷Cs порушує архітектоніку та функціональну здатність плаценти. Накопичення в плаценті до 1,0 Бк/кг ¹³⁷Cs не впливає на перебіг вагітності. Компенсаторна здатність плаценти залишається збереженою при накопиченні від 1,1 до 4,4 Бк/кг ¹³⁷Cs. Внутрішнє опромінення з активністю 4,5-10,4 Бк/кг ¹³⁷Cs призводить до пошкодження материнської стромы плаценти та передчасних пологів у 28-36+ 6 тижнів. Внаслідок накопичення понад 10,4 Бк/кг ¹³⁷Cs пошкоджуються материнські та плодові структури плаценти, що призводить до ранніх передчасних пологів та антенатальної загибелі плода.

Біохімічним підсилювачем променевої дії є активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Малоновий діальдегід є індикатором активації ПОЛ. Підвищення вмісту МДА в крові в I триместрі на 8,7 % від референтних значень допустимо. Збільшення МДА на 17,4 % є тригером пізніх передчасних пологів. Збільшення МДА на 23,4 % вказує на високу ймовірність ранніх передчасних пологів. Потужним антиоксидантом, здатним нейтралізувати продукти ПОЛ є супероксиддисмутаза. Проявом оксидативного стресу та тригером передчасних пологів є зниження активності СОД у крові більше ніж на 11,1 % від референтних значень. Зниження активності СОД крові в II триместрі на 26,3 % свідчить про декомпенсацію адаптаційних механізмів, що призводить до ранніх передчасних пологів і антенатальної втрати плода.

Висновки. Розробити оптимальні заходи лікування і профілактики НВ з універсальною ефективністю неможливо через багатofакторність патології. Використання «ЯПА» у складі патогенетичної терапії НВ дозволяє розраховувати на його високу ефективність. Ефективність «ЯПА» пояснюється мінімізацією променевого впливу на плаценту за рахунок прискореного виведення ¹³⁷Cs при збереженні функціональної здатності плаценти.

На фоні «ЯПА» спостерігається зменшення дефіциту СОД та надлишку МДА в крові, збільшення кількості своєчасних пологів на 27,9 %, зменшення випадків передчасних пологів на 11,4 %, та спонтанних абортів на 11,0 %, зупинки розвитку ембріона на 5,5 %. Завдяки «ЯПА» вдалося позбутися ранніх передчасних пологів, що призвело до збільшення частоти пізніх передчасних пологів на 0,9 %. Водночас мінімальний гестаційний термін передчасних пологів збільшено до 34 тижнів, що покращує перспективи новонароджених. «ЯПА» доцільно призначати з прегравідарного періоду та під час вагітності всім жінкам незалежно від регіону проживання.

Ключові слова: невиношування вагітності; плацента; ¹³⁷Cs; внутрішнє опромінення; перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист; пектинотерапія.

Contact information:

Alla A. Zhyvetska-Denysova – MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv.

*e-mail: alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8418-5740>

Iryna Vorobiova – MD, DSc, Head of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv.

e-mail: doctor.irina.v@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-5845>

Nataliia Skrypchenko – MD, DSc, Professor, Head of the Department of Introduction and Research of Modern Medical Technologies Effectiveness in Obstetrics and Perinatology, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv.

e-mail: skrypchenko.nataliia@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2849-8499>

Liliia Lozova – Junior Researcher of the Department of Introduction and Research of Modern Medical Technologies Effectiveness in Obstetrics and Perinatology, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv.

e-mail: lilya.lozova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7118-6899>

Olena Shamaieva – MD, Ph.D., Senior Researcher of the Department of Introduction and Research of Modern Medical Technologies Effectiveness in Obstetrics and Perinatology, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv.

Nadiia Rudakova – MD, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv.

e-mail: nadiyarudakova2020@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7605-8792>

Svitlana Stryzhak – Researcher, Laboratory of Endocrinology and Biochemistry, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv.

e-mail: llanalana1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8331-4050>

Контактна інформація:

Живецька-Денисова Алла Антонівна – канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8418-5740>

Воробйова Ірина Іванівна – д-р мед. наук, завідувачка відділенням наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: doctor.irina.v@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-5845>

Скрипченко Наталія Яківна – доктор медичних наук, завідувачка відділенням сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: skrypchenko.nataliia@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2849-8499>

Лозова Лілія Анатоліївна – молодший науковий співробітник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: lilya.lozova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7118-6899>

Шамасва Олена Володимирівна – канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

Рудакова Надія Валеріївна – канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: nadiyarudakova2020@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7605-8792>

Стрижак Світлана Костянтинівна – науковий співробітник, лабораторія ендокринології та біохімії, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна).

e-mail: llanalana1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8331-4050>



Received for editorial office on 11/06/2024

Signed for printing on 15/09/2024

УДК 618.5-005.1-089+618.56-06
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.16

PLACENTA ACCRETA
SPECTRUM: СУЧАСНИЙ ШЛЯХ
ДО ОРГАНОЗБЕРЕЖЕННЯ

В. П. Лакатош^{1,2}, П. В. Лакатош²,
Н. П. Бондаренко¹, В. І. Купчік¹,
М. І. Антонюк¹, О. Л. Дола²

Національний медичний університет імені
О. О. Богомольця¹,
Перинатальний центр м. Києва²
(м. Київ, Україна)

Резюме

Патологічно інвазивна плацента становить проблему акушерства вже протягом декількох століть. Останнім часом її актуальність зростає, оскільки збільшується кількість жінок із попередньо оперованою або скомпromетованою маткою, що є прямим фактором ризику вродження плаценти у рубець. Окрім неприємного розвитку подій при веденні пологів для акушера-гінеколога, ця патологія складає небезпеку для здоров'я матері. І це не дивно, адже навіть при швидких діях хірурга та запобіганні масивній крововтраті, після проведення гістеректомії – класичного оперативного втручання для вродження плаценти – такі жінки втрачають репродуктивний орган, що може стати причиною соціального та психологічного дискомфорту для них. Тому сьогодні ведеться розробка органозберігаючих операцій, результати оцінки ефективності однієї з яких наведено в даній роботі.

Мета: Порівняти ефективність пропонованої органозберігаючої методики CLAP у жінок з placenta accreta spectrum відносно класичної гістеректомії.

Матеріали і методи. Було проведено розродження жінок із placenta accreta spectrum шляхом кесарського розтину та використання у жінок основної (n=19) групи методики CLAP і класичної гістеректомії у жінок контрольної групи (n=18). Порівнювали кількість крововтрати, стан новонароджених та тривалість знаходження в стаціонарі. Статистичний аналіз проводився за допомогою MedStat та Microsoft Excel. Права пацієнтів були дотримані відповідно до Гельсінської декларації та Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО). Усі вагітні підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати. Групи не відрізнялись за віком, анамнезом та наявністю супутньої патології. Було встановлено статистично меншу крововтрату у основній групі (2377±322 мл проти 3339±358 мл у контрольній групі, p<0,001), при відсутності різниці у стані новонароджених, породіллі і тривалості знаходження у стаціонарі.

Висновок: Використання методики CLAP дозволяє у порівнянні з гістеректомією досягти, окрім збереження репродуктивного органу у жінки, меншої крововтрати під час оперативного розродження патологічно інвазивної плаценти, при відсутності змін у стані новонародженого, породіллі чи тривалості знаходження у стаціонарі. При цьому, у порівнянні із іншими органозберігаючими методиками, CLAP дозволяє уникнути використання спеціального додаткового устаткування та може бути виконана у будь-якому лікувальному закладі при достатній кваліфікації хірурга.

Ключові слова: передлежання плаценти; вродження плаценти; placenta accreta spectrum; органозберігаючі операції; кесарський розтин; акушерські кровотечі; гістеректомія.

Вступ

Однією із найтяжчих патологій в акушерстві, але разом з цим і однією з найбільш актуальних та «винахідницьких» в оперативному плані на сьогоднішній день є проблематика плацентарного вродження. Статистика патологічно інвазивної плаценти була вперше опублікована у 1927 році Irving із співавторами, на тоді частота патології складала лише близько 0,12 на 1000 жінок [1]. За останні роки захворюваність PAS зросла приблизно в 13 разів через швидке зростання частоти кесаревого розтину з 5,8 % до 32,9 % [2], збільшуючи показник материнської захворюваності приблизно у 18 разів і складаючи близько 30 % причин материнської смертності; особливо тяжкий перебіг спостерігається за відсутності пренатальної діагностики [3].

Близько 2018 року після опублікування рекомендацій FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) [4] світова акушерсько-гінекологічна спільнота почала перехід від класичної класифікації патологічно інвазивної плаценти (placenta adherens, accreta, increta, percreta) до терміну Placenta Accreta Spectrum (PAS). У ньому поєднувались усі вищезгадані варіанти

інвазії, дозволяючи поставити швидкий діагноз, а безпосередньо ступінь (глибину) вродження уточнити вже після інтраоперативної клінічної оцінки та патогістологічного дослідження (мал.1) [5].

Класифікація PAS [6]:

Стадія 1 – щільне прикріплення плаценти (placenta accreta);

Стадія 2 – вродження у матковий м'яз до серозної оболонки (placenta increta);

Стадія 3 – вродження у серозну оболонку або вродження крізь tunica serosa з поширенням на сусідні органи/тканини:

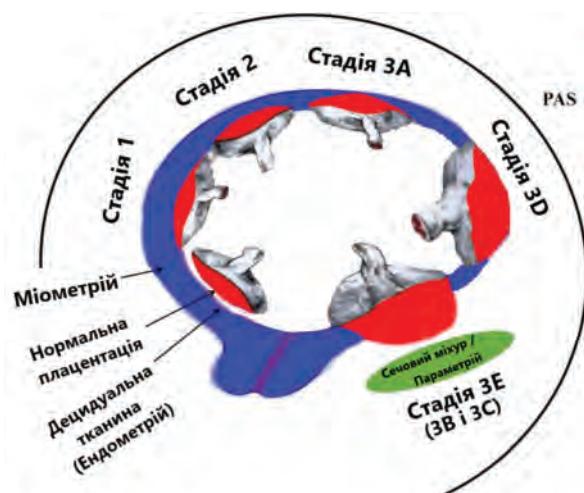
3a – глибока інвазія плаценти зі збереженням менше 25 % товщини міометрію;

3b – інвазія в сечовий міхур;

3c – інвазія плаценти в інші тканини/органи малого таза;

3d – глибока інвазія плаценти з порушенням серозної оболонки (placenta percreta);

3e – глибока інвазія плаценти в прилеглі органи/тканини та іншу позаматкову фіброзну жирову тканину в параметрії.



Мал. 1. Гістологічна класифікація placenta accreta spectrum залежно від глибини інвазії

На сьогоднішній день клініцисти багатьох країн ведуть активний пошук нових методик при кесарському розтині, які могли б зменшити крововтрату, а також допомогти зберегти репродуктивну функцію жінки і уникнути гістеректомії при патологічній інвазії плаценти, наприклад, методика Trippe-P у Великобританії, [7] TURIP у Японії [8], REVOA в США [9], турнікет на нижній сегмент матки у Польщі [10] тощо. Більшість з них вимагають застосування додаткового обладнання чи виробів медичного призначення, що ускладнює підготовку і проведення операції. Ми пропонуємо розроблену на кафедрі акушерства і гінекології № 1 професором Лакатошем В. П. методику CLAP [11], використання якої не потребує додаткового оснащення та є швидким та економічно вигідним методом органозберігаючої операції. Дослідження ефективності даної методики відносно класичної гістеректомії є метою цієї роботи.

Мета і завдання дослідження

Дослідити ефективність нової органозберігаючої методики CLAP у порівнянні з гістеректомією при розродженні жінок із PAS.

Матеріали і методи дослідження

У проведенні когортного проспективного дослідження взяли участь 37 вагітних із одноплідною вагітністю, ускладненою передлежанням та вращенням плаценти, яких було розроджено шляхом кесарського розтину у КНП «Перинатальний центр м. Києва» протягом 2015-2022 років. Жінок розподілили на 2 когорти:

– основну групу склали 19 жінок, у яких після кесарського розтину на 34-36⁺⁶ тижні було проведено органозберігаючу методику CLAP;

– контрольну групу склали 18 жінок, яким після вилучення плода була проведена гістеректомія на 36-37 тижні гестації (згідно до Наказу МОЗ України № 205 від 24 березня 2014 р.)

Усім жінкам основної групи було проведено профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода курсом бетаметазонової терапії згідно до стандарту.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм MedStat 5.2 і Microsoft Excel 2007. для перевірки

нормальності розподілу отриманих даних було використано критерій Шапіро-Уїлка. при нормальному законі розподілу величин використовувався критерій Стьюдента, а для закону розподілу відмінного від нормального – W-критерій Вілкоксона. Статистично значущими були прийняті відмінності на рівні достовірності $p \leq 0,05$. Для множинних порівнянь використано метод Шеффе.

Результати та їх обговорення

Середній вік жінок основної групи склав $31,1 \pm 2,2$ рік, контрольної – $30,5 \pm 2,3$ років без виявленої статистично значущої різниці між ними ($p=0,412$).

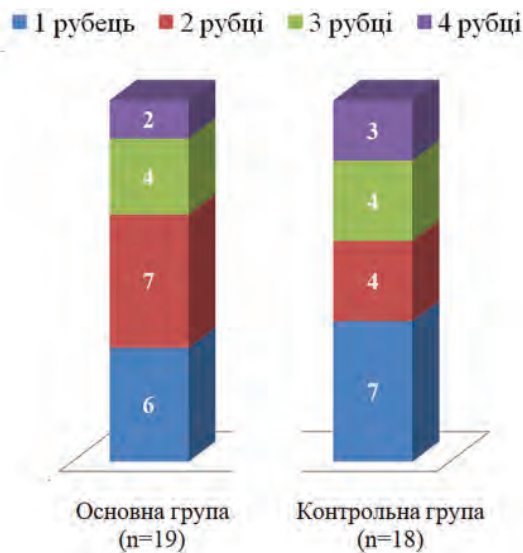
При зборі анамнезу звернула на себе увагу відсутність хронічних чи інтермітуючих захворювань, можна стверджувати, що обидві групи склались із практично здорових повторно народжуючих. Проте всі жінки у минулому перенесли операцію кесарського розтину, були наявні від 1 до 4 рубців на матці (мал.2).

У гінекологічному анамнезі були виявлені ендометрити (19 %), перенесені роздільні лікувально-діагностичні вишкрібання чи аборти (31 %), гістероскопії (14 %), порожнинні операції із проникненням в порожнину матки (8 %, мал.3).

У 19 жінок було успішно проведено методику CLAP, тоді як в 1 випадку попри плановану органозберігаючу операцію об'єм втручання довелося розширити до екстирпації матки без додатків у зв'язку із вращенням плаценти в шийку матки та продовженням кровотечі.

Стан новонароджених не відрізнявся: на 5-й хвилині життя всіма новонародженими з обох груп була отримана оцінка 7-10 балів за шкалою Апгар; маса при народженні склала 2585 ± 75 г у основній та 2675 ± 67 г у контрольній групі ($p=0,06$).

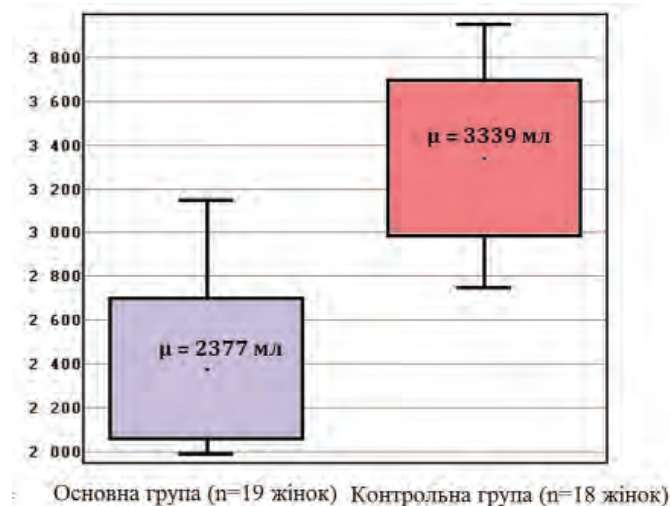
Достовірна різниця була знайдена у кількості крововтрати (мал. 4): для контрольної групи вона становила 3339 ± 358 мл, тоді як для основної – 2377 ± 322 мл ($p < 0,001$); така різниця може бути пояснена проведенням трансплацентарного доступу при гістеректомії, тоді як донний доступ при органозберігаючій методиці CLAP сприяє меншій крововтраті. Тим не менш, необхідність інтраопераційної гемотрансфузії виникала у обох групах.



Мал. 2. Кількість рубців на матці у пацієток обох груп (жінок)



Мал. 3. Структура сприяючих аномальній плацентації факторів у жінок обох груп, %



Мал. 4. Результати порівняння крововтрати у жінок досліджуваних груп, мл

Примітка: μ = середнє арифметичне

Тривалість перебування в стаціонарі не відрізнялась між групами і складала 7 ± 1 день у основній та 8 ± 2 дні у контрольній групах ($p=0,09$). Усім жінкам проводили профілактичне введення антибіотиків протягом 5-7 днів. Породіллі обох груп були виписані у задовільному стані на 8-10й день.

Встановити точні молекулярні причини інвазивної плацентації та шляхи впливу на нього остаточно до

кінця не вдалося, тому патогенез PAS досі залишається загадкою для науковців та клініцистів. Проте, враховуючи однозначно підтвержену залежність кількості втручань на матці та випадків PAS, кращою гіпотезою на сьогодні дефект межі між ендометрієм і міометрієм, що призводить до порушення децидуалізації в області рубця на матці та глибокого проникнення плацентарних ворсинок і трофобласту в шар міометрія матки. 12

Найнебезпечнішими факторами ризику сьогодні вважають проведення розродження шляхом кесарського розтину, передлежання плаценти та допоміжні репродуктивні технології. Додатково дослідники виділяють малі маткові операції (кюретаж, гістероскопію), вік матері більше 35 років, паління, гіпертензивні розлади. Ці фактори сприяють розвитку поєднаної механічно-імуннологічної недостатності нижнього сегмента матки: він слабшає, кесарів розтин може спричинити локальну втрату або пошкодження ендометрія, що призведе до локальної децидуальної дисплазії або відсутності формування децидуальної оболонки. Коли децидуальна оболонка відсутня або затримується в розвитку, імунний інтерфейс матері та плоду постійно знаходиться у незбалансованому стані, що призводить до неконтрольованого проникнення плацентарних ворсинок у глибокий шар міометрія та утворення PAS [13,14].

Питання діагностики PAS також є контроверсійним: для візуалізації надмірної інвазії використовують ультразвукову діагностику (УЗД) та магнітно-резонансну томографію (МРТ), але їх чутливість та специфічність не є ідеальною [15]. Незважаючи на досить високі можливості візуалізації, яку забезпечують вказані методи, точно встановити глибину інвазії іноді вдається лише після проведення оперативного розродження та гістологічного дослідження вилученого матеріалу. УЗД є широкозастосовуваним та низькоартісним діагностичним методом, проте його роздільна здатність є значно нижчою порівняно з МРТ, не кажучи про оператор-специфічність дослідження. Глибокі тканини можуть візуалізуватись нечітко, особливо це стосується випадків розташування плаценти по задній стінці матки, а також жінок із надмірною масою тіла. МРТ дозволяє чітко оцінити просторове положення плаценти і співвідношення між маткою та прилеглими органами і тканинами, проте його висока вартість може бути проблемою для майбутніх батьків. Але при встановленому діагнозі PAS, МРТ в будь-якому разі застосовують для передопераційної діагностики та планування хірургічного органозберігаючого втручання. Діагностичні ознаки, які оцінюються при обох методах дослідження, є майже однаковими (оцінка локалізації плаценти, її товщини, ретроплацентарної гіпоехогенної зони, лінії сечового міхура, наявність судинних лакунів), проте жоден з них, незважаючи на очевидно вищу чіткість зображення МРТ, не став «золотим стандартом» діагностики PAS, хоча деякі іноземні гайдлайни надають рекоменда-

цію до використання саме цього методу у терміні 28-32 тижні вагітності [16].

Після встановлення діагнозу вродження плаценти постає наступне питання – як розродити жінку максимально ефективно і безпечно для неї та малюка, зберегти матку та не допустити масивної втрати крові? Власне для цього і ведеться інтернаціональний пошук нових способів органозберігаючих операцій та методів зупинки маткової кровотечі. Ми пропонуємо метод під назвою CLAP (Cesarean section, Ligation of internal iliac arteries, Adherent placenta excision, lower uterine Pressure). Застосування цього методу передбачає виконання розрізу матки вище верхньої межі плаценти, відповідно, перед цим обов'язковим є якнайточніше визначення положення плаценти в матці за допомогою візуалізаційних методів. Далі, після перев'язки внутрішніх клубових артерій, висічення ділянки вродженої плаценти і метрoplastики, проводять компресію нижньоматкового сегмента методом КОНИС [17]. В порожнину матки встановлюється дренажна грубка з виведенням через цервікальний канал в піхву, цілісність операційного розрізу відновлюється, до катетера фіксують мірний мішок для подальшого визначення крововтрати.

Як можна побачити з опису операції та статистичного аналізу результатів дослідження жінок і новонароджених двох обстежуваних груп, CLAP не потребує застосування додаткового обладнання/медичних виробів, є економічно вигідним та ефективним способом розродження жінок із PAS, дозволяючи зберегти матку та зменшити крововтрату у жінок з інвазивною плацентою при відсутності впливу на стан новонародженого чи жінки в післяпологовому періоді.

Висновки

1. Частота розвитку патологічно глибокої інвазії плаценти останнім часом має тенденцію до зростання, що потребує створення нових методик боротьби із ускладненнями даної патології.

2. Методика CLAP є новітнім шляхом оперативного органозберігаючого розродження жінок із патологічно інвазивною плацентою, що не потребує використання додаткового устаткування.

3. При використанні CLAP у порівнянні із класичною гістеректомією з'являється шанс на збереження матки як репродуктивного органа, а також вдається ефективно знизити крововтрату матері без впливу на стан новонародженого чи жінки.

Література:

1. Bartels HC, Postle JD, Downey P, Brennan DJ. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. *Dis Markers*. 2018;2018:1507674. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1507674>
2. Ayati S, Pournali L, Pezeshkird M, Seilanian Toosi F, Nekooei S, Shakeri MT, et al. Accuracy of color Doppler ultrasonography and magnetic resonance imaging in diagnosis of placenta accreta: A survey of 82 cases. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(4):225-30. DOI: <https://doi.org/10.29252/ijrm.15.4.225>
3. Shazly SA, Hortu I, Shih J, Melekoglu R, Fan S, Ahmed FU, et al. Prediction of success of uterus preserving management in women with placenta accreta spectrum (CON-PAS score): A multicenter international study. *Int J Gynecol Amp Obstet*. 2020;154(2):304-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13518>
4. Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, Woodward P, Hubinont C, Collins S. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. *Int J Gynecol Amp Obstet*. 2018;140(3):274-80. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12408>

5. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Introduction. *Int J Gynecol Amp Obstet.* 2018;140(3):261-4. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12406>
6. Arakaza A, Zou L, Zhu J. Placenta Accreta Spectrum Diagnosis Challenges and Controversies in Current Obstetrics: A Review. *Int J Womens Health.* 2023;15:635-54. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S395271>
7. Pinas-Carrillo A, Chandraran E. Conservative surgical approach: The Triple P procedure. *Best Pract Amp Res Clin Obstet Amp Gynaecol.* 2021;72:67-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.009>
8. Nii M, Ikeda T. Tourniquet, Uterine Inversion, and Placental dissection (TURIP) procedure as a novel hemostatic technique to preserve fertility for placenta accreta spectrum disorders without placenta previa. *Am J Obstet Amp Gynecol MFM.* October. 2023;5(12):101185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101185>
9. Whittington JR, Pagan ME, Sharawi N, Hughes DS, Sandlin AT. REBOA placement for placenta accreta spectrum: patient selection and utilization. *J Matern Fetal Amp Neonatal Med.* 2022;35(25):6440-1. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1914580>
10. Staniczek J, Manasar-Dyrbus M, Skowronek K, Winkowska E, Stojko R. Foley Catheter as a Tourniquet for Peripartum Hemorrhage Prevention in Patients with Placenta Accreta Spectrum – A Two Case Report and a Review of the Literature. *Medicina.* 2023;59(4):641. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59040641>
11. Лакатош ВП, Лакатош ПВ, Купчик ВІ, Антонюк МІ, Дола ОЛ. CLAP – нова методика органозберігальної операції при передлежанні та істинному вросненні плаценти в рубець матки після попереднього кесаревого розтину. *Репродуктивна ендокринологія.* 2021;60:15-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.15-19>
12. Liu X, Wang Y, Wu Y, Zeng J, Yuan X, Tong C, et al. What we know about placenta accreta spectrum (PAS). *Eur J Obstet Amp Gynecol Reprod Biol.* 2021;259:81-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.001>
13. Zhou J, Chen H, Xu X, Liu Y, Chen S, Yang S, et al. Uterine damage induces placenta accreta and immune imbalance at the maternal-fetal interface in the mouse. *Placenta.* 2022;119:8-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.01.002>
14. Загородня ОС, Луеш ССТ, Венцківська ІБ. Вагінальні пологи після попереднього кесарева розтину. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;1:66-9. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229718>
15. Ye C, Ling L, Li S, Zhang Z, Zhang X. Comparisons of the diagnostic accuracy of the ultrasonic sign-score method and MRI for PA, PI and PP in high-risk gravid women: a retrospective study. *Ann Transl Med.* 2023;11(2):81. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-22-6508>
16. Jha P, Poder L, Bourgioti C, Bharwani N, Lewis S, Kamath A, et al. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders. *Eur Radiol.* 2020;30:2604-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06617-7>
17. Лакатош ВП, Лакатош ПВ, Купчик ВІ, Костенко ОЮ, Антонюк МІ. Компресія нижньоматкового сегмента (КОНИС) – нова методика зупинки кровотечі під час кесаревого розтину на фоні передлежання плаценти. *Репродуктивна ендокринологія.* 2020;4:67-71. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.67-71>

PLACENTA ACCRETA SPECTRUM: MODERN APPROACH TO ORGAN-PRESERVATION

V. Lakatos^{1,2}, P. Lakatos², N. Bondarenko¹, V. Kupchik¹, M. Antoniuk¹, O. Dola²

**Bogomolets National Medical University¹,
Kyiv Perinatal Centre²
(Kyiv, Ukraine)**

Summary.

Pathologically invasive placenta has been a problem in obstetrics for several centuries. Recently, its importance has increased due to the growing number of women with a previously operated or compromised uterus, which is a direct risk factor for placenta accreta. In addition to the unpleasant development of events during childbirth for the obstetrician-gynecologist, this pathology is a danger to the mother's health. And this is not surprising, because even with quick action of the surgeon and prevention of massive blood loss after hysterectomy – a classic surgical procedure for implantation of the placenta – such women lose their reproductive organ, which can cause social and psychological discomfort. That is why organ-preserving operations are being developed today, the results of the evaluation of the effectiveness of one of them are given in this work.

Aim: to compare the effectiveness of the proposed organ-preserving CLAP technique in women with placenta accreta spectrum compared to classic hysterectomy.

Materials and methods: Women with placenta accreta spectrum underwent cesarean section and CLAP in the main group (n=19) and classical hysterectomy in the control group (n=18). Blood loss, neonatal outcome, and length of hospital stay were compared. Statistical analysis was performed using MedStat and Microsoft Excel software. Patients' rights were respected in accordance with the Declaration of Helsinki and the Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO). All pregnant women signed an informed consent form to participate in the study.

Results: The two groups did not differ in terms of age, medical history and comorbidities. Statistically less blood loss was found in the main group (2377±322 ml vs. 3339±358 ml in the control group, p<0.001), while there was no difference in the condition of newborns, postpartum women, and length of hospital stay.

Conclusions: The use of the CLAP technique in comparison with hysterectomy allows, in addition to the preservation of the female reproductive organ, to achieve less blood loss during surgical delivery of a pathologically invasive placenta, without changing the condition of the newborn, the postpartum woman, or the length of hospital stay. At the same time, in comparison with other organ-preserving techniques, CLAP does not require the use of special additional equipment and can be performed in any medical institution with sufficient qualifications of the surgeon.

Key words: Placenta Previa; Placenta Accreta; Placenta Accreta Spectrum; Organ-Preserving Operations; Caesarean Section; Obstetrical Bleeding; Hysterectomy.

Контактна інформація:

Лакатош Володимир Павлович – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-1358>

Лакатош Павло Володимирович – PhD, лікар акушер-гінеколог КНП «Перинатальний центр м. Києва» (м. Київ, Україна)
e-mail: naturealwayswins8@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8301-5202>

Бондаренко Наталія Петрівна – доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3302-7560>

Купчік Владислава Ігорівна – PhD, асистент кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
e-mail: elanie92@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4394-260X>

Антонюк Мар'яна Іванівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7159-784X>

Дола Оксана Леонідівна – кандидат медичних наук, лікар акушер-гінеколог КНП «Перинатальний центр м. Києва» (м. Київ, Україна)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5646-1795>

Contact information:

Volodymyr Lakatosh – doctor of medical sciences, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-1358>

Pavlo Lakatosh – PhD, MD, Kyiv Perinatal Center (Kyiv, Ukraine)
e-mail: naturealwayswins8@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8301-5202>

Natalia Bondarenko – doctor of medical sciences, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3302-7560>

Vladyslava Kupchik – PhD, MD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
e-mail: elanie92@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4394-260X>

Maryana Antonyuk – candidate of medical sciences, MD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7159-784X>

Dola Oksana L. – candidate of medical sciences, MD, Kyiv Perinatal Center (Kyiv, Ukraine)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5646-1795>



Надійшло до редакції 11.06.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

UDC 611.43/44.013-053.13/31
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.17

MORPHOGENESIS OF BRANCHIOGENIC GLANDS OF THE NECK IN THE FETAL PERIOD OF ONTOGENESIS

O. Bilokyi, T. Khmara, D. Proniaiev, V. Bezruk

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Branchiogenic glands play an important role in the control of calcium and iodine levels and thus have a direct impact on muscle contraction and neurotransmission. Variations in the structure and ectopic location of parathyroid and thyroid glands increase the complexity of thyroid and parathyroid surgery.

Aim. *To study the variants of structure and anatomical features of the parathyroid and thyroid glands at different stages of fetal development.*

Materials and methods. *To study the anatomical variability of the branchiogenic glands of the neck in the fetal period of ontogenesis, we chose a set of classical methods of morphological research: morphometry, thin dissection under the control of a microscope, and photographic documentation. The material for the study were 48 preparations of human fetal cadavers from the 4th to the 10th month of intrauterine development. Digital parameters of organs and their correlation with neighboring organs and structures were grouped into appropriate age groups and processed by non-parametric methods of variation statistics with calculation of their arithmetic mean, its error and determination of probability of differences by Student's t-test using MS Excel and Biostatistics programs. The study was conducted in accordance with the main provisions of the Law of Ukraine¹ 1801-XII «Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care», GCP (1996-2016), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for the Ethical Principles of Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2013), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009, and therefore concluded that the proposed study should be recommended for publication.*

The article is a fragment of the research work of the Department of Surgery № 1 of Bukovinian State Medical University: 'Development, substantiation and implementation of new approaches to the diagnosis and treatment of some acute surgical diseases, prediction of their course and prevention of complications', state registration number – 0121U110501: 01.2021-12.2025.

Results. *At the beginning of the fetal period of human ontogenesis there is an intensive development of the parathyroid glands. Variability of morphology of upper and lower parathyroid glands was found in 15 fetuses of 4-5 months of age. During this period, the following forms were observed: elongated, oval, bean-shaped, crescent-shaped. In the study of 15 fetuses at the age of 6-7 months, the following variations in the shape of the upper and lower parathyroid glands were found: oval, elongated, round, crescent, lenticular, bean-shaped. Topographically, we found the following variations in the location of the upper parathyroid glands: 1) between the upper and middle thirds of the thyroid lobes; 2) at the level of the upper third of the thyroid gland; 3) at the level of the middle third of the thyroid gland; 4) in the parenchyma of the thyroid gland; 5) above the thyroid lobes – 40 % (20 cases), 36 % (18 cases), 10 % (5 cases), 8 % (4 cases), 6 % (3 cases), respectively.*

Conclusions. *1. The variants of the structure and topography of the thyroid gland, the upper parathyroid gland and the lower parathyroid gland, which we have identified, can be anatomical conditions for the development of both congenital pathology and variants of normal structure, which can nevertheless cause iatrogenic disorders during surgery. 2. In fetuses of 4-10 months of age, numerous variants of the structure and topography of the upper parathyroid gland and lower parathyroid gland are observed, which differ significantly from their typical structure. 3. The aplasia of the upper pineal gland detected in two human fetuses of 7 months of age is due to the peculiarities of their organogenesis and the formation of syntopia in the embryonic and prenatal periods of prenatal morphogenesis. 4. The obtained data on individual anatomical variability of the pineal glands should be taken into account by endocrinologists and ultrasonographers when performing diagnostic and surgical procedures.*

Key words: *Thyroid Gland; Parathyroid Glands; Neck; Anatomy; Fetus.*

Introduction

Specific diseases in thyroid surgery are a very acute problem both in Ukraine and in the world due to the large number of thyroid (TG) surgeries (in Ukraine – 11-12 thousand surgeries per year) and the steady trend of increasing incidence of diseases [1, 2]. The most frequent specific iatrogenic pathologies of thyroid surgery are laryngeal nerve damage with subsequent laryngeal paresis and hypoparathyroidism with hypocalcemic syndrome. Postoperative decrease in parathyroid hormone secretion, which occurs in 20-60 % of cases, is the most common type of adverse effects of surgery and causes a significant deterioration in the quality and duration of life [3-5]. Therefore, in order to avoid postoperative hypoparathyroidism, it is important to know the topographic

anatomy of the parathyroid glands (PTGs) and possible variations in their structure [6-9].

Identification of PTGs during surgery can be difficult due to their small size, number, anatomical variations, proximity to important structures, and unreliable visualization [10-13].

PTGs play an important role in controlling calcium levels and thus have a direct impact on muscle contraction and neurotransmission. Variations in the structure and ectopic location of PTGs increase the complexity of thyroid and parathyroid surgical procedures [11-14].

Heterotopy of PTGs due to aberrant migration in the early stages of development and the inability to identify it can lead to intraoperative errors on the thyroid and parathyroid glands, in the neck, and in the mediastinum.

According to anatomical studies, the prevalence of ectopic PTGs ranges from 2 to 43 % in patients with primary hyperparathyroidism and from 14 to 16 % in patients with secondary hyperparathyroidism. Most commonly, ectopic lower parathyroid glands (LPTG) are found in the anterior mediastinum. Abnormal locations of the upper parathyroid glands (UPTG) include their location in the tracheoesophageal groove or behind the esophagus [15-18].

Determination of patterns of structure formation and syntopic relations of organs and structures during the fetal period is important for interpretation of mechanisms of normal organ formation, occurrence of anatomical variants and congenital malformations [19-22]. The complex task of fetal anatomy is to study the forms of variant anatomy of organs and structures, especially glands of internal secretion, at each stage of fetal development. Scientific reports in periodicals sometimes contain data on the results of studies of anatomical variability of the thyroid and parathyroid glands, but they are rare and fragmentary [23-25]. As for comprehensive studies of fetal variant anatomy of branchiogenic glands of the neck, there is no information about them.

Relation to scientific programs, plans, themes

The article is a fragment of the research work of the Department of Surgery No. 1 of the Bukovinian State Medical University: «Development, substantiation and implementation of new approaches to diagnosis and treatment of certain acute surgical diseases, prediction of their course and prevention of complications», state registration number 0121U110501.

Aim. To study the variants of structure and anatomical features of the parathyroid and thyroid glands at different stages of fetal development.

Materials and methods of the study. To achieve this goal, we studied 50 preparations of human fetal cadavers of 4-10 months of prenatal development using a set of classical methods of anatomical research: morphometry, photographic documentation, and conventional and thin dissection under the control of a microscope. The experimental material (fetal cadaver preparations) was divided into 3 groups: Group I – fetuses of 4-5 months of intrauterine development; Group II – fetuses of 6-7 months of intrauterine development; Group III – 8-10 months of intrauterine development. To ensure adequate access to the neck organs, incisions were made along the upper and lower borders of the anterior neck: from the chin, along the lower edge of the mandible, to the mastoid process and down the outer edge of the trapezius muscle to the acromial end of the clavicle. The incision was then continued along the upper surface of the clavicle, medially to the jugular notch of the sternum. The skin with subcutaneous fat and subcutaneous muscle was removed.

The digital parameters of organs and their correlation with adjacent organs and structures were grouped into appropriate age groups and processed by nonparametric methods of variation statistics with the calculation of

their arithmetic mean, its error and determination of the significance of differences by Student's t test using MS Excel and Biostatistics software.

The study was performed in compliance with the main provisions of the Law of Ukraine No. 1801-XII 'Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care', GCP (1996-2016), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for the Ethical Principles of Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), Order of the Ministry of Health of Ukraine № 690 of 23.09.2009, and therefore concluded that the proposed study should be recommended for publication.

The theme of the complex research work «Development, justification and implementation of new approaches to the diagnosis and treatment of some acute surgical diseases, prediction of their course and prevention of complications (state registration number: 0121U110501, terms of execution: 01.2021-12. 2025).

Results and discussion

In a fetus with a PCL of 170.0 mm, an H-shaped thyroid was observed with an LPTG located below the inferior pole of the left lobe, which was 3.7 mm high and 4.6 mm wide, adjacent to the inferior end of the left thyroid lobe and located between the trachea and the right common carotid artery (Fig. 1). The remainder of the UPTG and LPTG had a classic topography. The isthmus of the thyroid was located at the level of the 3rd intercostal space. The left lobe of the thyroid was in contact with the lateral surface of the trachea, esophagus and cricoid cartilage.

In the other case, a horseshoe-shaped thyroid was observed in a 195.0 mm PCL fetus. The right LPTG was located 5 mm inferior to the left thyroid lobe and slightly lateral. It was characterized by an oval shape with dimensions of 7.2 mm in height and 3.3 mm in width. Its posterior surface was in contact with the trachea (Fig. 2).

At the beginning of the fetal period of human ontogenesis there is an intensive development of the thyroid gland. Variability in the morphology of the UPTG and LPTG was found in 15 fetuses of 4-5 months of age. During this period, the following forms of UPTG and LPTG were observed: elongated, oval, bean-shaped, crescent-shaped (Table 1).

In fetuses of 4-5 months the UPTG were located mainly at the level of the middle third of the posterior surface of the thyroid gland (6 cases, 40 %) or at the border of the upper and middle thirds of the thyroid gland (4 observations, 26.7 %), less frequently – at the level of the upper third of the thyroid lobe – 20 % (3 cases), between the middle and lower third of the thyroid – 6.6 % (1 case), in the thyroid parenchyma – 6.6 % (1 case). Topographically, both LPTG were located as follows: on the posterior surface of the lower third of the thyroid lobes – 33.3 % (5 cases), near the lower poles of the thyroid lobes – 26.7 % (4 cases), at the border of the middle and lower thirds of the thyroid lobes – 20 % (3 cases), between the components of the neurovascular bundles of the neck – 13.3 % (2 cases), in the thyroid parenchyma – 6.7 % (1 case).

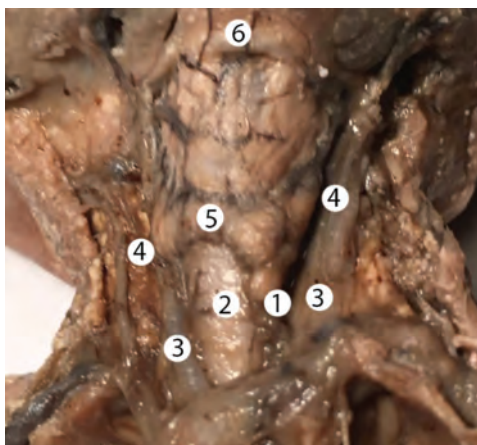


Figure 1. Fetal neck organs of a 170.0 mm PCL. Macroscopic view. Magnification $\times 2.6$:

- 1 – Left inferior parathyroid gland;
- 2 – Trachea;
- 3 – Common carotid arteries;
- 4 – Vagus nerve;
- 5 – Isthmus of thyroid gland;
- 6 – Cricoid cartilage arch;

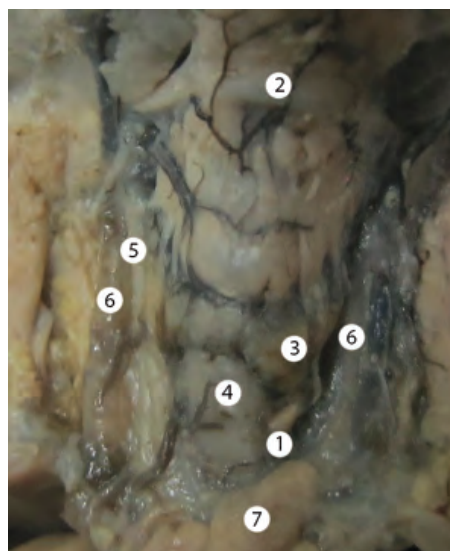


Figure 2. Fetal cervical organs of 190.0 mm PCL. Macroscopic view. Magnification $\times 2.7$:

- 1 – Left lower parathyroid gland;
- 2 – Isthmus of thyroid;
- 3 – Left lobe of thyroid;
- 4 – Trachea;
- 5 – Right vagus nerve;
- 6 – Common carotid arteries;
- 7 – Thymus.

Table 1

Anatomical variability inf the shape of the upper and lower parathyroid glands in the early fetal period of intrauterine development

UPTG form variants	Case number (%)
Oval	5 (33,3)
Bean-shaped	3 (20)
Elongated	7 (46,6)
LPTG form variants	
Rounded	7 (46,7)
Crescent-shaped	1 (6,7)
Elongated	3 (20)
Oval	4 (26,7)

In the study of 15 fetuses aged 6-7 months, aplasia of the parathyroid gland was detected in 2 observations (fetuses of 255.0 and 260.0 mm PCL). The following

variations in the shape of the UPTG and LPTG were observed: oval, elongated, rounded, crescent, lenticular, and bean-shaped (Table 2).

Table 2

Anatomical variability in the shape of the upper and lower parathyroid glands in fetuses at 6-7 months of fetal development

UPTG form variants	Case number (%)
Oval	5 (33,3)
Rounded	3 (20)
Elongated	4 (26,7)
Lenticular	1 (6,7)
Crescent-shaped	2 (13,3)
LPTG form variants	
Rounded	6 (40 %)
Lenticular	3 (20 %)
Bean-shaped	3 (20 %)
Elongated	1 (6,7 %)
Oval	2 (13,3 %)

In fetuses aged 6-7 months, UPTG are usually localized at the border of the upper and middle thirds of the posterior surface of the thyroid lobes – 6 cases (40 %) and at the level of the middle third of the thyroid lobe – 4 cases (26.7 %), less often – at the level of the upper third of the thyroid lobe – 3 cases (20 %) or within the neurovascular bundles of the neck, lateral to the thyroid lobes – 2 cases (13.3 %).

In 46.6 % (6 cases) LPTG were localized on the posterior surface of the lower third of the thyroid lobes. In 26.6 % (4 cases) the LPTG was located under the thyroid lobes. In 20 % (3 cases), LPTG was located between the middle and lower thirds of the thyroid lobes. In 6.7 % (1 case) the LPTG was located between the components of the neurovascular bundles of the neck. In another 6.7 % (1 case) – behind the sternum.

We found a variant in the structure of the thyroid gland and, accordingly, in the topography of the LPTG. Thus, in a 225.0 mm fetus, the L-shaped thyroid gland had a vertically placed right lobe and pyramidal process, and a horizontally placed isthmus and left lobe. The left LPTG was located between the left common carotid artery and the trachea, ventrally adjacent to the inferior border of the left thyroid lobe, and dorsally adjacent to the left recurrent laryngeal nerve. The left lenticular LPTG was

located below the left pole of the thyroid. Its dimensions: width – 6.0 mm, height – 3.0 mm.

In a fetus with a PCL of 240.0 mm, heterotopia of the left LPTG was noted, located within the left neurovascular bundle of the neck, between the left common carotid artery and the left internal jugular vein, and 4.0 mm below the left thyroid lobe. The left thyroid is oval in shape and its posterior surface is adjacent to the anterior surface of the left vagus nerve and the anterolateral surface of the left common carotid artery. The length of the left LPTG is 11.0 mm and the width is 5.5 mm. The thyroid gland is horseshoe-shaped, consisting of right and left lobes, which dorsally contact the cartilages I-III of the trachea.

In this case, the cricoid cartilage had a classic structure consisting of two symmetrical quadrangular lamellae joined at an obtuse angle. The cricoid cartilage is located above the isthmus of the TG and behind the right lobe with the pyramidal process. From the side, the right lobe of the thyroid was in contact with the right common carotid artery and the left lobe with the left vagus nerve and the left internal jugular vein.

We studied 20 fetuses of 8-10 months of intrauterine development. The anatomical variability of the LPTG and UPTG was demonstrated (Table 3).

Table 3

Anatomical variability in the shape of the upper and lower parathyroid glands in fetuses at 8-10 months of fetal development

UPTG form variants	Case number (%)
Oval	8 (40)
Rounded	6 (30)
Elongated	4 (20)
Flat	1 (5)
Droplet-shaped	1 (5)
LPTG form variants	
Rounded	10 (50 %)
Lenticular	6 (30 %)
Elongated	3 (15 %)
Oval	1 (5 %)

Topographically, we found the following variants of location of the UPTG: 1) between the upper and middle thirds of the thyroid lobes – 40 % (20 cases); 2) at the level of the upper third of the thyroid – 36 % (18 cases); 3) at the level of the middle third of the thyroid – 10 % (5 cases); 4) in the parenchyma of the thyroid – 8 % (4 cases); 5) above the thyroid lobes – 6 % (3 cases).

LPTG had the following topography behind the thyroid gland: 1) behind the lower third of the thyroid lobes – 40 % (20 cases); 2) under the poles of the thyroid lobes – 28 % (14 cases); 3) between the lower and middle thirds of the thyroid lobes – 14 % (7 cases); 4) in the parenchyma of the thyroid gland – 14 % (7 cases); 5) between the components of the neurovascular bundle of the neck – 4 % (2 cases). We found individual asymmetry of shape of left and right LPTG and UPTG.

We have identified cases of individual anatomical variability of the LPTG. In one case, a fetus with a PCL of 280.0 mm, the LPTG was observed to be displaced inferiorly and laterally in relation to the right lobe of the thyroid. The thyroid was butterfly-shaped. The right LPTG was located dorsally to the right common carotid artery and had a rounded shape with dimensions of 5.0 mm and 6.5 mm in height and width, respectively. It was located between the trachea and the right vagus nerve.

In all studied variants of the topography of the parathyroid glands, branches of the inferior thyroid artery were involved in their blood supply. In addition, the thyroid was supplied by branches of the superior thyroid artery and the arteries of the esophagus, trachea, and larynx. Venous

drainage was provided by the thyroid venous plexus of the anterior surface of the neck of the trachea and thyroid gland, the cricoid arch, and the laminae of the thyroid cartilage. The right and left inferior thyroid veins form the brachiocephalic veins, and the right and left superior and middle thyroid veins form the internal jugular veins.

Conclusions

1. The variants of the structure and topography of the thyroid gland, UPTG and LPTG, which we found, can be anatomical conditions for the development of both congenital pathology and variants of normal structure, which, however, can cause iatrogenic disorders during surgery.

2. In fetuses of 4-10 months of age, numerous variants of structure and topography of UPTG and LPTG are observed, which differ significantly from their typical structure.

3. The aplasia of the UPTG found in two human fetuses of 7 months of age is due to the peculiarities of their organogenesis and the formation of syntopia in the embryonic and prenatal period of prenatal morphogenesis.

4. The data obtained on individual anatomical variability of PTG should be regarded by endocrinologists and ultrasonographers when performing diagnostic and surgical procedures.

Prospects for further research. The study of prenatal morphogenesis of the parathyroid gland in fetuses of 4-10 months of age shows the need for further study and determination of its structural variants in newborns.

References:

1. Rao SS, Rao H, Moinuddin Z, Rozario AP, Augustine T. Preservation of parathyroid glands during thyroid and neck surgery. *Front Endocrinol.* 2023;14:1173950. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1173950>
2. An X, Gao Q, Han Y, Wu M. The «Hand as Foot» teaching method in the anatomy of the common carotid artery, internal jugular vein and thyroid gland. *Asian J Surg.* 2023;46(1):547-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.06.164>
3. Bilek R, Dvorakova M, Grimmichova T, Jiskra J. Iodine, thyroglobulin and thyroid gland. *Physiol Res.* 2020;69(S2): S225-S236. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934514>
4. Zhang L, Wang X, Zhai Z, Liu R. The «Hand as Foot» teaching method in thyroid anatomy. *Asian J Surg.* 2022;45(3):898-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.12.052>
5. Branca JJV, Lascialfari Bruschi A, Pilia AM, Carrino D, Guarnieri G, Gulisano M, et al. The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications. *Medicina.* 2022;58(1):137. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58010137>
6. Chen J, You H, Li K. A review of thyroid gland segmentation and thyroid nodule segmentation methods for medical ultrasound images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020;185:105329. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105329>
7. Wang B, Liu Z, Wu J, Liu Y, Wang P, Liu H, et al. Bioelectrical impedance spectroscopy can assist to identify the parathyroid gland during thyroid surgery. *Front Endocrinol.* 2022;13:963520. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.963520>
8. Cruz JC, Fabrezi M. Histology and microscopic anatomy of the thyroid gland during the larval development of *Pseudis platensis* (Anura, Hylidae). *J Morphol.* 2020;281(1):122-34. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmor.21085>
9. Sievert M, Koch M, Iro H, Thimsen V. Sonography of the neck-aspects of differential diagnosis. *HNO.* 2023;71(11):750-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00106-023-01375-x>
10. Fu B, Shi D, Wang Z, Liu R. The «Hand as Foot» teaching method for the non-recurrent laryngeal nerve in thyroid anatomy. *Asian J Surg.* 2022;45(11):2325-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.05.030>
11. Germano A, Schmitt W, Carvalho MR, Marques RM. Normal ultrasound anatomy and common anatomical variants of the thyroid gland plus adjacent structures – A pictorial review. *Clin Imaging.* 2019;58:114-28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.07.002>
12. Green ME, Bernet V, Cheung J. Thyroid Dysfunction and Sleep Disorders. *Front Endocrinol.* 2021;12:725829. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.725829>
13. Kara T, Ates F, Durmaz MS, Akyurek N, Durmaz FG, Ozbakir B, Ozturk M. Assessment of thyroid gland elasticity with shear-wave elastography in Hashimoto's thyroiditis patients. *J Ultrasound.* 2020;23(4):543-51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40477-020-00437-y>
14. Lam A, Kaufmann B, Cunningham K. Black thyroid gland and tracheal cartilage. *BMJ Case Rep.* 2023;16(1): e254384. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-254384>
15. Alayaaf AS, Kim YS. Thyroid gland injury after blunt neck trauma: a case report. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023;29(7):834-6. DOI: <https://doi.org/10.14744/tjtes.2023.77567>
16. Mio C, Grani G, Durante C, Damante G. Molecular defects in thyroid dysgenesis. *Clin Genet.* 2020;97(1):222-31. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13627>

17. Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *Neoreviews*. 2020;21(1): e30-6. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.21-1-e30>
18. Ostrowski P, Bonczar M, Iwanaga J, Michalczak M, Dziedzic M, Del Carmen Yika A, et al. The prevalence and anatomy of the pyramidal lobe of the thyroid gland: A meta-analysis with implications for thyroid surgery. *Clin Anat*. 2023;36(6):937-45. DOI: <https://doi.org/10.1002/ca.24062>
19. Alexander LF, Patel NJ, Caserta MP, Robbin ML. Thyroid Ultrasound: Diffuse and Nodular Disease. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(6):1041-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.07.003>
20. Richman DM, Frates MC. Ultrasound of the Normal Thyroid with Technical Pearls and Pitfalls. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(6):1033-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.06.006>
21. Freilinger A, Kaserer K, Zettinig G, Pruidze P, Reissig LF, Rossmann T, et al. Ultrasound for the detection of the pyramidal lobe of the thyroid gland. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(6):1201-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01748-z>
22. Zhang RJ, Yang L, Sun F, Fang Y, Ye XP, Song HD, et al. Three-dimensional microscopy and image fusion reconstruction analysis of the thyroid gland during morphogenesis. *FEBS Open Bio*. 2021;11(5):1417-27. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13150>
23. Spaletta G, Sofroniou M, Barbaro F, di Conza G, Mosca S, Toni R. A Computational Template for Three-Dimensional Modeling of the Vascular Scaffold of the Human Thyroid Gland. *Tissue Eng Part A*. 2023;29(1-2):47-57. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2022.0148>
24. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:883-90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1>
25. Russell MD, Orloff LA. Ultrasonography of the thyroid, parathyroids, and beyond. *HNO*. 2022;70(5):333-44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00106-022-01162-0>

МОРФОГЕНЕЗ БРАНХІОГЕННИХ ЗАЛОЗ ШІЇ В ПЛОДОВОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ

О. В. Білокий, Т. В. Хмара, Д. В. Проняєв, В. В. Безрук

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

Резюме.

Бранхіогенні залози відіграють важливу роль у контролі за рівнем кальцію та йоду, і відповідно, мають безпосередній вплив на скорочення м'язів та нейротрансмісію. Варіанти будови та ектопічне розташування прищитоподібних та щитоподібних залоз підвищують складність оперативних втручань на щитоподібній та прищитоподібній залозах.

Мета. Дослідити варіанти будови та анатомічні особливості прищитоподібних та щитоподібної залоз на різних етапах плодового періоду розвитку людини.

Матеріали та методи. Для дослідження анатомічної мінливості бранхіогенних залоз шії в плодовому періоді онтогенезу нами вибрано комплекс класичних методів морфологічного дослідження: морфометрія, тонке препарування під контролем мікроскопу, фотодокументування. Матеріалом для дослідження послужили 48 препаратів трупів плодів людини від 4-го до 10-го місяців внутрішньоутробного розвитку. Цифрові параметри органів та їх співвідношення з суміжними органами та структурами були згруповані у відповідні вікові групи та оброблені непараметричними методами варіаційної статистики з вираховуванням їх середньарифметичного значення, його похибки та визначенням вірогідності різниць за t критерієм Стьюдента за допомогою програм MS «Excel» та «Біостатистика». Дослідження виконані з дотриманням основних положень Закону України № 1801-ХІІ «Основи законодавства України про охорону здоров'я», ІСН GCP (1996-2016 рр.), Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., на підставі чого дійшла висновку: запропоноване дослідження рекомендувати до публікування. Стаття є фрагментом НДР кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету: «Розробка, обґрунтування і впровадження нових підходів до діагностики і лікування деяких гострих хірургічних захворювань, прогнозування їх перебігу та профілактики ускладнень», № держреєстрації – 0121U110501.

Результати. На початку плодового періоду онтогенезу людини відбувається інтенсивний розвиток парашитоподібної залози. У 15 досліджених плодів 4-5 місяців виявлена варіабельність морфології верхніх і нижніх прищитоподібних залоз. У даний період нам траплялись наступні їх форми: видовжена, овальна, бобоподібна, півмісяцева форми. При дослідженні 15 плодів 6-7 місяців встановлені такі різновиди форми верхніх і нижніх прищитоподібних залоз: овальна, видовжена, округла, півмісяцева, сочевицеподібна та бобоподібна. Топографічно нами виявлено такі варіанти розташування верхніх прищитоподібних залоз: 1) між верхньою та середньою третинами часток ЩЗ; 2) на рівні верхньої третини щитоподібної залози; 3) на рівні середньої третини щитоподібної залози; 4) в паренхімі щитоподібної залози; 5) над частками щитоподібної залози – 40 % (20 випадків), 36 % (18 випадків), 10 % (5 випадки), 8 % (4 випадки), 6 % (3 випадки) – відповідно. Стаття є фрагментом НДР кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету: «Розробка, обґрунтування і впровадження нових підходів до діагностики і лікування деяких гострих хірургічних захворювань, прогнозування їх перебігу та профілактики ускладнень», № держреєстрації – 0121U110501. терміни виконання: 01.2021-12.2025 рр.

Висновки. 1. Встановлені нами варіанти будови та топографії щитоподібної залози, верхньої прищитоподібної залози і нижньої прищитоподібної залози можуть бути анатомічними умовами розвитку як природженої патології, так і варіантів нормальної будови, які тим не менш можуть стати причиною ятрогенних порушень під час оперативних втручань. 2. У плодів 4-10 місяців спостерігаються численні варіанти будови та топографії верхньої прищитоподібної залози і нижньої прищитоподібної залози, що значно різняться з їх типовою будовою. 3. Виявлена у двох плодів людини 7 місяців аплазія верхньої прищитоподібної залози обумовлена особливостями їх органогенезу і становлення синтопії у ембріональному та передплодовому періодах пренатального морфогенезу. 4. Отримані дані щодо індивідуальної анатомічної мінливості прищитоподібних залоз слід враховувати хірургам-ендокринологам та лікарям ультразвукової діагностики під час виконання діагностичних і оперативних маніпуляцій.

Ключові слова: щитоподібна залоза; прищитоподібні залози; шия; анатомія; плід.

Contact Information:

Oleksandr Bilookyi – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Surgery № 1, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: bilookyi.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>

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: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209663496>

Researcher ID: C-9964-2017

Dmytro Proniaiev – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of M. H. Turkevych Human Anatomy of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: proniaiev@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226622413>

Researcher ID: D-4218-2017

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>,

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195352056>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

Контактна інформація:

Білокий Олександр Вячеславович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 1 закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: bilookyi.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>

Хмара Тетяна Володимирівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8023-5181>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209663496>

Researcher ID: C-9964-2017

Проняєв Дмитро Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: proniaiev@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226622413>

Researcher ID: D-4218-2017

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>,

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195352056>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>



Received for editorial office on 10/06/2024

Signed for printing on 15/09/2024

УДК: 611.833.37-024.63:611.134.4
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.18

ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ
ВЗАЄМОВІДНОШЕННЯ НЕРВІВ І АРТЕРІЙ
У М'ЯЗАХ ПІДВИЩЕННЯ ВЕЛИКОГО
ПАЛЬЦЯ КИСТІ

*І. Г. Бірюк., Т. В. Хмара., Т. В. Паньків,
І. Л. Куковська., Т. Б. Сикирицька,
В. І. Стефанчук*

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Кисть має високу функціональну значущість, і важливо відзначити, що сьогодні, особливо під час воєнних дій, вона часто піддається травмам. Крім того, травми кисті поширені як на виробництві, так і в повсякденному житті. Успіх реконструктивних операцій і відновлення рухових функцій кисті значною мірою залежить від того, наскільки вдається зберегти іннервацію та нормальне кровопостачання м'язів, що є вирішальним для подальшої реабілітації й повернення до нормального функціонування.

Мета. *Встановити топографо-анатомічні взаємовідношення нервів і артерій у м'язах підвищення великого пальця кисті у плодів людини.*

Матеріал і методи. *З'ясування внутрішньом'язового розподілу нервів та артерій у м'язах підвищення великого пальця кисті проведено на 32 препаратах кисті плодів людини 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) 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. Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсинської 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. та з урахуванням методичних рекомендацій МОЗ України «Порядок вилучення біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018 р.). Комісіяю з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 7 від 16.05.2024 р.) порушень морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено. Дослідження є фрагментом планової комплексної теми кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії і кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету «Закономірності статеві-вікової будови та топографоанатомічних перетворень органів і структур організму на пре- та постнатальному етапах онтогенезу. Особливості перинатальної анатомії та ембріотопографії» № державної реєстрації 0120U101571).*

Результати. *Проведене дослідження дозволило встановити, що у плодів людини кожен м'яз тенару має певне джерело іннервації та кровопостачання, ворота, що розташовуються у м'язах підвищення великого пальця у проксимальній їхній третині. Короткий м'яз-згинач великого пальця кисті у більшості плодів має подвійну іннервацію – від середнього нерву та глибокої гілки ліктьового нерву. Відвідний м'яз великого пальця, найчастіше отримує іннервацію від одного джерела – бічної гілки середнього нерву, і дуже рідко має додаткове джерело – від поверхневої гілки променевого нерву. Привідний м'яз великого пальця переважно іннервується 1-2 нервовими стовбурцями від глибокої гілки ліктьового нерву. У 3 випадках цей м'яз мав додаткове джерело іннервації у вигляді тоненької гілочки від середнього нерву.*

Висновки. *У плодів людини кожен м'яз підвищення великого пальця має певне джерело іннервації та кровопостачання; для деяких м'язів тенару характерна подвійна іннервація. Джерел кровопостачання, як правило, кілька; їх можна розділити на основні – постійні та додаткові – непостійні. Ворота входження нервів та артерій у м'язи підвищення великого пальця розміщені у їхній проксимальній третині. У короткому м'язі-згиначі великого пальця, відвідному м'язі великого пальця та привідному м'язі великого пальця ворота нервів та артерій не збігаються. У м'язах підвищення великого пальця, за винятком короткого м'яза-згинача великого пальця, напрямок внутрішньом'язових нервів не збігається з напрямком внутрішньом'язових артерій. У м'язах підвищення великого пальця артерії великого діаметра залягають глибше за нерви. У практичній роботі має бути врахована можливість різних варіантів іннервації м'язів підвищення великого пальця.*

Ключові слова: *кровопостачання; іннервація; м'язи підвищення великого пальця кисті; кисть; плід; людина.*

Вступ

Поряд із великою функціональною цінністю кисті слід зазначити, що на цей відділ опорно-рухового апарату припадає відносно велика кількість поранень у воєнних умовах сьогодення; травм на виробництві та у побуті [1-3]. Успіх виконання реконструктивних операцій та відновлення рухової функції кисті повністю залежить від збереження іннервації та кровопостачання клаптя м'яза [4]. Водночас необхідно зазначити, що питанням анатомічного обґрунтування міопластичних операцій, зокрема внутрішньом'язового розподілу нервів та артерій у м'язах підвищення великого пальця кисті, приділялося дотепер недостатньо уваги [5, 6].

Наввні в літературі роботи присвячені переважно вивченню питань позам'язових нервів та артерій [7, 8]. Робіт, присвячених вивченню взаємовідношень нервів і артерій у товщі м'язів тенару у плодів людини, ми у доступній нам літературі не знайшли. Водночас, як наголошував ще 75 років тому, основоположник вчення про типову та вікову анатомічну мінливість академік В. М. Шевкуненко (1949) «Важко говорити про одні нерви, вени, про одні артерії. Це єдина організація і неможливо собі уявити патологічний процес, який зачіпав би тільки нерви або тільки вени».

Тому для вирішення важливих теоретичних проблем, тісно пов'язаних з хірургією кисті, необхідно

знати топографо-анатомічні взаємовідношення нервів та артерій кисті, і особливості їхнього внутрішньом'язового розподілу [9, 10].

Мета. Встановити топографо-анатомічні взаємовідношення нервів і артерій у м'язах підвищення великого пальця кисті у плодів людини.

Матеріал та методи дослідження: З'ясування внутрішньом'язового розподілу нервів та артерій у м'язах підвищення великого пальця кисті проведено на 32 препаратах кисті плодів людини 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) 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.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсинської 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. та з урахуванням методичних рекомендацій МОЗ України «Порядок вилучення біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018 р.). Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 7 від 16.05.2024 р.) порушень морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Дослідження є фрагментом планової комплексної теми кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії і кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету «Закономірності статево-вікової будови та топографоанатомічних перетворень органів і структур організму на пре- та постнатальному етапах онтогенезу. Особливості перинатальної анатомії та ембріотопографії» № державної реєстрації 0120U101571).

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у плодів людини кожен м'яз тенара має певне джерело іннервації та кровопостачання, певні ворота, що розташовуються у м'язах підвищення великого пальця у проксимальній їхній третині.

Короткий м'яз – згинач великого пальця кисті у більшості плодів має подвійну іннервацію – від серединного нерва та глибокої гілки ліктьового нерва (рис. 1). У 5 спостереженнях іннервація обох головок короткого м'яза-згинача великого пальця здійснювалася за рахунок глибокої гілки ліктьового нерва. Нервовий стовбурець глибокої гілки ліктьового нерва, як правило, ще до занурення в товщу цього м'яза посилає гілку I порядку, яка переходить на долонну поверхню поверхневої головки короткого м'яза-згинача великого пальця і, з'єднуючись з гілкою від серединного нерва, утворює так званий «флексорний анастомоз». Нервовий стовбурець у короткому м'язі-згиначі великого пальця кисті переважно розгалужується за магістральною формою. Кровопостачання короткого м'яза-згинача великого пальця забезпечується 3-6 артеріальними стовбурцями від поверхневої гілки променевої артерії та поверхневої долонної артеріальної дуги (рис. 2).

Артеріальні гілки входять у короткий м'яз-згинач великого пальця кисті у ділянці його променевого та ліктьового країв із тильної поверхні. Основні артеріальні гілки після проникнення у короткий м'яз-згинач великого пальця перетинають, як правило, під прямим кутом м'язові пучки; у пізніх плодів гілки наступних порядків (II-IV), анастомозують між собою і утворюють артеріальну сітку з витягнутими по ходу м'язових пучків петлями. Ворота входження нервів та артерій у короткий м'яз-згинач великого пальця не збігаються. У пізніх плодів основні артеріальні гілки під різними кутами перетинають хід нервових гілок та м'язових пучків короткого м'яза-згинача великого пальця. Напрямок більшості внутрішньом'язових артерій II-IV порядків збігається з напрямком внутрішньом'язових нервових гілок і м'язових пучків короткого м'яза-згинача великого пальця.

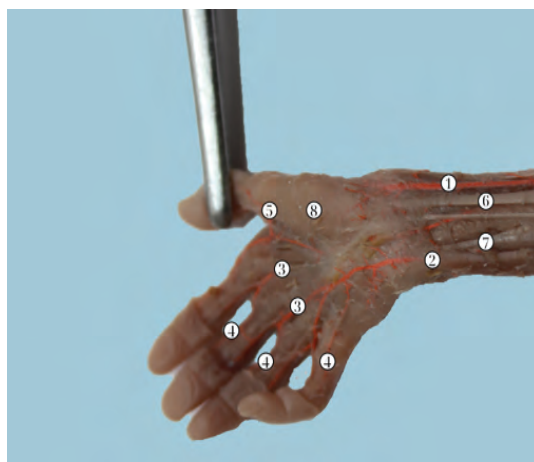
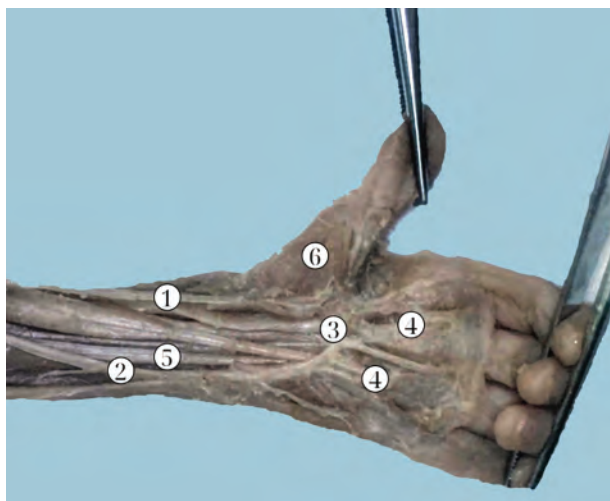


Рис. 1. Кровопостачання та іннервація долонної ділянки правої кисті плода 230,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. Зб. 2,2х:

1 – променева артерія; 2 – ліктьова артерія; 3 – загальні долонні пальцеві артерії; 4 – власні долонні пальцеві артерії; 5 – головна артерія великого пальця; 6 – серединний нерв; 7 – ліктьовий нерв; 8 – короткий відвідний м'яз великого пальця.



**Рис. 2. Кровопостачання та іннервація долонної ділянки лівої кисті плода 195,0 мм ТКД.
Фото макропрепарату. Зб. 2,4х:**

1 – променева артерія; 2 – ліктьова артерія; 3 – поверхнева долонна дуга; 4 – загальні долонні пальцеві артерії; 5 – серединний нерв; 6 – короткий відвідний м'яз великого пальця.

Відвідний м'яз великого пальця, найчастіше отримує іннервацію від одного джерела – бічної гілки серединного нерва, і дуже рідко (один випадок) має додаткове джерело – від поверхневої гілки променевого нерва. Основний нервовий стовбурець підходить до ліктьового краю відвідного м'яза великого пальця. Як правило, ще до вступу у відвідний м'яз великого пальця, нервовий стовбурець ділиться на дві гілки I порядку і входить з дорсальної поверхні цього м'яза, перетинаючи хід м'язових пучків під прямим кутом. До відвідного м'яза великого пальця від долонної гілки променевої артерії прямують від 3 до 7 артеріальних стовбурців. Основний стовбур артерії проникає у відвідний м'яз великого пальця, прямує до його ліктьового краю та перетинає хід м'язових пучків під гострим кутом, і віддає 2-3 низхідні гілки I порядку. Останні анастомозують між собою та утворюють крупнопетлисту сітку. Ворота вступу нервів та артерій у відвідний м'яз великого пальця не збігаються. Напрямок основних нервових стовбурів перпендикулярний до напрямку м'язових пучків та артеріальних гілок.

Привідний м'яз великого пальця переважно іннервується 1-2 нервовими стовбурцями від глибокої гілки ліктьового нерва. У 3 випадках цей м'яз мав додаткове джерело іннервації у вигляді тоненької гілочки від серединного нерва. Остання проникала у долонну поверхню привідного м'яза великого пальця та брала участь в іннервації його поверхневих шарів, утворюючи з однією з гілок ліктьового нерва так званий «аддукторний анастомоз». У 2 спостереженнях серединний нерв забезпечував іннервацію косої головки привідного м'яза великого пальця.

Основними джерелами кровопостачання привідного м'яза великого пальця є друга і третя долонні п'ясткові артерії, головна артерія великого пальця і глибока долонна артеріальна дуга (рис. 3). Ворота вступу нервів та артерій у привідний м'яз великого пальця не збігаються. У товщі прямої головки привідного м'яза великого пальця гілки основного стовбура артерії перетинають нервові стовбурці під прямим кутом. У товщі косої головки привідного м'яза великого пальця основний стовбур артерії у початкових відділах відповідає ходу нерва; потім віялоподібно галузиться, і гілки

прямують до променевого краю цього м'яза, перетинає під гострим кутом хід нервових гілок.

У досліджених плодів людини іннервація протиставного м'яза великого пальця забезпечується бічною гілкою серединного нерва. У кровопостачанні протиставного м'яза великого пальця беруть участь від 2 до 7 артеріальних гілок, джерелами яких є поверхнева долонна гілка променевої артерії, основний стовбур променевої артерії та головна артерія великого пальця. Основні стовбури артерій і нервів входять у проксимальну третину протиставного м'яза великого пальця разом уздовж його ліктьового краю. Ми спостерігали всі три форми внутрішньом'язового галузження нервів і артерій у протиставному м'язі великого пальця: розсіпну, магістральну та змішану. Слід зауважити, що спочатку нерви та артерії прямують паралельно м'язовим пучкам у напрямку променевого краю протиставного м'яза великого пальця; далі вони віялоподібно, або дихотомічно галузяться на гілки I порядку, що йдуть у дистальному та проксимальному напрямках. Артеріальні гілки у порівнянні з нервовими гілками досягають більш глибоких шарів протиставного м'яза великого пальця.

У джерелах літератури знаходимо описи рідкісних анатомічних варіантів іннервації та кровопостачання кисті не згаданих раніше [11, 12]. Сучасні дослідження зосереджені на деталізації анатомії нервових і судинних структур у м'язах великого пальця кисті, що є важливими для відновлення функціонування та рухливості пальця.

Результати проведеного дослідження співпадають з думкою окремих авторів, що варіанти топографії судин та нервів формують хірургічний підхід до лікування пошкоджень кисті, особливо під час мікрохірургічних операцій [13, 14]. Зокрема, дослідження Malekpour et al. [15] та Stecco et al. [16] підкреслюють значення знань про точну локалізацію судин для ефективного використання клаптів при реконструкціях [17]. Matejčík et al. [18] та Kainz et al. [19] детально вивчають будову артерій у м'язах тенара, показуючи їх вплив на хірургічне відновлення кисті. Існують також дослідження, які аналізують структури кисті з точки зору магнітно-резонансної томографії, зокрема Kreitner et al. [20].

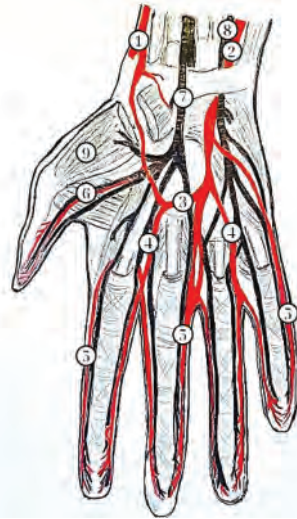


Рис. 3. Кровопостачання та іннервація долонної ділянки правої кисті плода 300,0 мм ТКД (схематичне зображення).

1 – променева артерія; 2 – ліктьова артерія; 3 – поверхнева долонна дуга; 4 – загальні долонні пальцеві артерії; 5 – власні долонні пальцеві артерії; 6 – головна артерія великого пальця; 7 – серединний нерв; 8 – ліктьовий нерв; 9 – короткий відвідний м'яз великого пальця.

LeBlanc і Cohn [21] зазначають важливість декількох джерел кровопостачання м'язів великого пальця, включаючи основні та додаткові артерії, що повністю співпадає з нашими даними про постійні та непостійні джерела кровопостачання.

Nakamura et al. [22] підтверджують, що ворота входження нервів та артерій до м'язів розташовані проксимально. Щодо розбіжності напрямків внутрішньом'язових нервів та артерій, дані Stark і Tsuge [23] акцентують увагу на відмінності у напрямках внутрішньом'язових структур у м'язах тенара. Розширення зон іннервації та взаємозаміщення між серединним і ліктьовим нервами зустрічається у працях деяких авторів [24, 25], описуються можливі компенсаторні механізми, пов'язані з варіативністю іннервації.

Kohonen-Corish et al. [26] вважають, що артерії більшого діаметра розташовані глибше за нерви у м'язах тенара, що узгоджується з отриманими нами результатами.

Багатогранне дослідження будови кисті зробило прорив у відновленні функції кисті після травм. Використання сучасних анатомічних атласів кисті та можливості комп'ютерного моделювання створюють умови для попередження ускладнень, покращення якості реабілітації та протезування верхньої кінцівки. Незважаючи, що анатомія – одна з перших медичних наук відомих людству, вона не перестає бути цікавою науковцям, а для практичних хірургів є надійним орієнтиром для проведення найбільш складних оперативних втручань.

Література:

1. Horak S. Wrist and thumb pain after a traumatic injury. JAAPA. 2024;37(9):47-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.jaa.0000000000000114>
2. Soe NH, Altiok T, Brogren E, Borch L, Dahlin LB. Acute fingertip and nail injuries in the hand. Ugeskr Laeger. 2024;186: V11230716. DOI: <http://dx.doi.org/10.61409/v11230716>
3. Ishii H, Moriya K, Narisawa H, Tsubokawa N, Maki Y, Shimada K. Long-term follow-up of hand-degloving injury treated by conventional methods. Plast Reconstr Surg Glob Open [Internet]. 2024;12(5): e5777. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/gox.0000000000005777>
4. Xiong Y, Xiong Q, Qing L-M, Wu P-F, Tang J-Y, Yu F. Special-form radial collateral artery perforator flaps for the reconstruction of complex hand defects. J Orthop Surg Res. 2024;19(1):533. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-024-05024-z>
5. Bacos JT, Sasor SE. From Simple to Complex: Preserving and Reconstructing the Traumatized Thumb. Clin Plast Surg. 2024;51(4):559-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2024.04.001>

Висновки

1. У плодів людини кожен м'яз підвищення великого пальця має певне джерело іннервації та кровопостачання; для деяких м'язів тенару характерна подвійна іннервація. Джерел кровопостачання, як правило, кілька; їх можна розділити на основні – постійні та додаткові – непостійні.

2. Ворота входження нервів та артерій у м'язи підвищення великого пальця розміщені у їхній проксимальній третині. У короткому м'язі-згиначі великого пальця, відвідному м'язі великого пальця та привідному м'язі великого пальця ворота нервів та артерій не збігаються.

3. У м'язах підвищення великого пальця, за винятком короткого м'яза-згинача великого пальця, напрямок внутрішньом'язових нервів не збігається з напрямком внутрішньом'язових артерій.

4. У м'язах підвищення великого пальця артерії великого діаметра залягають глибше за нерви.

5. Розширення зон іннервації та взаємне заміщення у зонах іннервації серединного та ліктьового нервів, а також виявлені зв'язки між цими нервами у м'язах підвищення великого пальця досліджених плодів людини є основою розвитку компенсаторних механізмів. У практичній роботі має бути врахована можливість різних варіантів іннервації м'язів підвищення великого пальця.

Перспективи подальших розробок. Встановити топографо-анатомічні взаємовідношення нервів і артерій у м'язах підвищення мізинця кисті у плодів людини.

6. Okazaki K, Hamasaki S, Koyama Y, Mukuda T, Nakane H, Taniguchi R, et al. An unusual configuration of two anomalies in the extensor digitorum profundus complex in a human. *Anat Sci Int.* 2024;99(3):326-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12565-024-00776-4>
7. Houziaux G, Seizeur R, Hu W, Forli A, Perruisseau-Carrier A. Cadaveric study of flexor digitorum profundus and superficialis and flexor pollicis longus innervation patterns for application in selective neurectomy. *Hand Surg Rehabil.* 2024;43(1):101629. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hansur.2023.12.003>
8. Rapp E, Di Sette P, Rapp EJ. Surgical denervation of the thumb CMC joint: anatomy, technique. *Hand Surg Rehabil.* 2021;40S: S33-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hansur.2020.09.011>
9. Tran J, Peng P, Ho L, von Schroeder H, Agur A. Innervation of thumb carpometacarpal joint: implications for diagnostic block and denervation procedures. *Reg Anesth Pain Med.* 2024;49(8):565-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/rapm-2023-105009>
10. Maincourt P, Ramiere J, Seizeur R, Hu W, Perruisseau-Carrier A. Anatomical cartography of the radial nerve at the elbow level for intraradial nerve transfers for finger extension reconstruction in spastic upper limb – A cadaveric study. *Ann Chir Plast Esthet.* 2024;69(5):343-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anplas.2024.07.005>
11. Wulbrecht R, Doarn M. Unique Transligamentous Variant of the Recurrent Motor Branch of the Median Nerve. *Eplasty [Internet].* 2024 [cited 2024 Oct 3];24: e39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11367162/>.
12. Kumar VD, Rajasekhar SSSN, Sankaranarayanan G. Superficial palmar branch of the radial artery in a fibromuscular tunnel: a case report. *Surg Radiol Anat.* 2020;42(3):277-80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00276-019-02372-y>
13. Frueh FS, Wong JK, Megerle K, Luria S, Farnebo S. Striving for scientific excellence in hand surgery. *J Hand Surg Eur Vol.* 2020;45(8):890-1. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753193420927581>
14. Yoo H, Kim BJ. History and recent advances in microsurgery. *Arch Hand Microsurg.* 2021;26(3):174-83. DOI: <https://doi.org/10.12790/ahm.21.0097>
15. Griffin M, Hindocha S, Malahias M, Saleh M, Juma A. Flap decisions and options in soft tissue coverage of the upper limb. *Open Orthop J.* 2014;8(1):409-14. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874325001408010409>
16. Guena B, Chaput B, Lopez R, Grolleau JL, Lupon E, Gandolfi S. Dynamic anatomical study of the posterior brachial artery perforator flap: Aesthetic refinement and clinical results. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2024;99:526-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2024.08.079>
17. Sinaga BD, Budi DPS, Sadabaskara M. Heterodigital flap as a solution for a thumb defect: a case report. *J Trauma Inj [Internet].* 2024 [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.jtraumainj.org/journal/view.php?doi=10.20408/jti.2024.0049> DOI: <https://doi.org/10.20408/jti.2024.0049>
18. Nguyen JD, Black AC, Duong H. Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Princeps Pollicis Artery. In: *StatPearls.* Treasure Island. 2023 [update 2024 Jan; cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536263/>.
19. O'hara N, Venus M. The surgical management of a symptomatic aberrant superficial palmar branch of the radial artery. *JHUM.* 2024;3(1):11-4. DOI: <https://doi.org/10.59452/jhum.v3i1>
20. Naik S, Mahanty S, Bhoi SK, Lahre Y, Bag ND, Mohakud S. MRI of wrist and diffusion tensor imaging of the median nerve in patients with carpal tunnel syndrome. *J Neurosci Rural Pract.* 2023;14(2):302-7. DOI: https://doi.org/10.25259/JNRP_57_2022
21. Miletin J, Sukop A, Baca V, Kachlik D. Arterial supply of the thumb: Systemic review. *Clin Anat.* 2017;30(7):963-73. DOI: <https://doi.org/10.1002/ca.22973>
22. Brown J, Cronin M, Dempsey AMK, Flynn PM, Toulouse A. Bilateral anatomical variations of the hand. A case report. *Transl Res Anat.* 2022;27:100189. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tria.2022.100189>
23. Moeller E, Krasnoff CC, Hathaway BA, Kamenko S, Burch S, Carboy J, et al. Predicting thenar motor branch anatomy for a safer carpal tunnel release. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024;246:108606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2024.108606>
24. Henry BM, Zwinczewska H, Roy J, Vikse J, Ramakrishnan PK, Walocha JA, et al. The Prevalence of Anatomical Variations of the Median Nerve in the Carpal Tunnel: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8): e0136477. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136477>
25. Natsis K, Tzika M, Paraskevas GK, Karanassos M, Lazaridis N. Double muscular thenar branch and anatomical variation of thenar muscle innervation observed in a cadaver. *Cureus.* 2019;11(10): e5859. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.5859>
26. Pulice L, Martinez-Hinojosa PA, Pangol-Lupi M, Trupia NM, Lopez-Mina MI, Gigena R, et al. Arco Palmar superficial: Redefiniendo un clasico. *Int J Morphol.* 2020;38(3):592-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022020000300592>

TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL RELATIONS OF NERVES AND ARTERIES IN THE THENAR MUSCLES

I. Biryuk, T. Khmara, T. Pankiv, I. Kukovska, T. Sykyrytska, V. Stefanchuk

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

Summary.

The hand has a high functional significance, and it is important to note that today, especially during military operations, it is often subject to injuries. In addition, hand injuries are common both at work and in everyday life. The success of reconstructive operations and restoration of motor functions of the hand largely depends on the extent to which it is possible to preserve the innervation and normal blood supply of the muscles, which is crucial for further rehabilitation and return to normal functioning.

Objective of the research. To establish the topographical-anatomical relationships of nerves and arteries in the thenar muscles of human fetuses.

Material and methods. Clarification of the intramuscular distribution of nerves and arteries in the muscles of the thenar eminence was carried out on 32 preparations of the hand of human fetuses of 81.0-375.0 mm parietococcygeal length (PCL) using macromicroscopic preparation, injection vessels, and morphometry without external signs of anatomical deviations or congenital malformations of the skeleton, fascial-muscular and vascular-nervous structures of the upper limbs. The study was conducted in accordance with the basic bioethical provisions of the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (4 April 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 of 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 the Bukovinian State Medical University (Protocol No. 7 dated 16.05.2024) did not find any

violations of moral and legal norms in the conduct of research. The research is a fragment of the planned comprehensive topic of the Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery and the Department of Human Anatomy named after M. H. Turkevich Bukovinian State Medical University «Regularity of gender-age structure and topographic-anatomical transformations of organs and structures of the body at the pre-and postnatal stages of ontogenesis. Peculiarities of perinatal anatomy and embryotopography» state registration No. 0120U101571).

Results. The research made it possible to establish that in human fetuses, each thenar muscle has a certain source of innervation and blood supply, a certain gate located in the thenar muscles in their proximal third. Flexor pollicis brevis in most fetuses has double innervation – from the median nerve and the deep branch of the ulnar nerve. Abductor pollicis, most often receives innervation from one source – the lateral branch of the median nerve, and very rarely has an additional source – from the superficial branch of the radial nerve. Adductor pollicis is mainly innervated by 1-2 nerve trunks from the deep branch of the ulnar nerve. In 3 cases, this muscle had an additional source of innervation in the form of a thin branch from the median nerve.

Conclusion. In human fetuses, each thenar eminence muscle has a specific source of innervation and blood supply; some thenar muscles are characterized by double innervation. There are usually several sources of blood supply; they can be divided into main – permanent and additional – non-permanent. The entry gates of nerves and arteries into the thenar muscles are located in their proximal third. In the flexor pollicis brevis, abductor pollicis, and adductor pollicis, the portals of nerves and arteries do not coincide. In the extensor pollicis muscles, except the flexor pollicis brevis muscle, the direction of the intramuscular nerves does not coincide with the direction of the intramuscular arteries. In the thenar muscles, large-diameter arteries lie deeper than the nerves. In practical work, the possibility of different innervation options for the thenar muscles should be taken into account.

Key words: Blood Supply; Innervation; Thenar Muscles; Hand; Fetus; Human.

Контактна інформація:

Бірюк Ігор Григорович – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8171-2808>

email: biryuk.igor@bsmu.edu.ua

Researcher ID: B-4028-2017

Scopus Author ID: 56063355900

Хмара Тетяна Володимирівна – д.мед.н., професор, професорка кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

email: khmara.tv.6@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-6600>

Researcher ID: C-9964-2017

Scopus Author ID: 57209663496

Паньків Тетяна Василівна – доктор філософії, асистентка кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

email: komar.tetiana.ls14@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-6729>

Researcher ID: <https://researchid.com/komartetiana>

Scopus Author ID: SC 581007892006507286431

Куковська Ірина Любомирівна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри медицини катастроф та військової медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

e-mail: i.kukovs@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2838-0135>

Researcher ID: D-2897-2016

Scopus Author ID: 57201442414

Сикирицька Тетяна Богданівна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри дитячої хірургії, оториноларингології та офтальмології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

e-mail: tatyana.sikiricka@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9386-8524>

Researcher ID: E-3867-2017

Scopus Author ID: 57202013933

Стефанчук Василь Іванович – підполковник медичної служби запасу, заступник завідувача, начальник навчальної частини кафедри медицини катастроф та військової медицини

e-mail: stefanchuk.vasil@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9535-4378>

Researcher ID: E-2184-2017

Contact information:

Igor Biryuk – PhD, associate professor, head of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; Ukraine.

email: biryuk.igor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8171-2808>

Researcher ID: B-4028-2017

Scopus Author ID: 56063355900

Tatiana Khmara – MD, professor, professor of the Department of Human Anatomy named after MG Turkevich of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

email: khmara.tv.6@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-6600>

Researcher ID: C-9964-2017

Scopus Author ID: 57209663496

Tetiana Pankiv – PhD, assistant of the Department of Pathological Anatomy of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

email: komar.tetiana.ls14@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-6729>

Researcher ID: <https://researchid.com/komartetiana>

Scopus Author ID: SC 581007892006507286431

Iryna Kukovska – PhD, associate professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: i.kukovs@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2838-0135>

Researcher ID: D-2897-2016

Scopus Author ID: 57201442414

Tatyana Sykrytska – PhD, associate professor of the Department of Pediatric Surgery, Otorhinolaryngology and Ophthalmology Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: tatyana.sikiricka@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9386-8524>

Researcher ID: E-3867-2017

Scopus Author ID: 57202013933

Vasyl Stefanchuk – Lt Col of the medical service, deputy head, head of the educational department of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: stefanchuk.vasil@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9535-4378>

Researcher ID: E-2184-2017

Надійшло до редакції 11.06.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.



UDC: 611.81.013:[575.16+575.86]
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.19

FEATURES OF THE EARLY MORPHOGENESIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**T. Khmara, O. Tsyhykalo, I. Zamorskii,
T. Pankiv, T. Komshuk, O. Smetaniuk**

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

One of the urgent tasks of modern medicine is the prevention of brain damage during the human fetal period and the creation of conditions that ensure proper brain development.

Objective of the research. *To find out the features of the early morphogenesis of the central nervous system in the embryonic and early pre-fetal periods of human ontogenesis.*

Methods. *The study of the early stages of the formation of the brain and spinal cord was carried out on 14 embryos and 12 human fetuses with 4.5-20.0 mm parietal-caudal length (PCL) by the methods of microscopy, three-dimensional computer reconstruction, morphometry, and statistical processing of digital data.*

The investigations were performed keeping to the major regulations of the Resolution of the First National Congress on Bioethics «General Ethic Principles of Experiments on Animals» (2001), ICH GCP (1996), the European Union Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (18.03.1986), the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), EU Directives № 609 (24.11.1986), the Orders of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23.09.2009, № 944 dated 14.12.2009, № 616 dated 03.08.2012.

The work is carried out within the framework of the initiative research work of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Institution of the Bukovinian State Medical University «Structural and functional peculiarities of tissues and organs in ontogenesis, regularities of variant, constitutional, sex-, age-related and comparative human morphology». State registration number: 0121U110121. Terms of execution: 01.2021-12.2025.

Results. *There is a close relationship between the development of the cerebral cavity, in particular, its ventricles, and the morphogenesis of the corresponding parts of the brain. In the process of complications in the structure of the ventricles of the brain, namely during the formation of the vascular plexus, disturbances can occur, which cause defects in the subsequent stages of ontogenesis. On the basis of the above, this period (the 6th week of embryonic development) can be classified as critical.*

Conclusion. *In embryos of 6.0-8.0 mm PCL, the formation of primitive, without the formation of corresponding parts, lateral ventricles and the third ventricle of approximately elliptical shape is determined. In embryos of 9.0-12.0 mm PCL, the contours of the medulla oblongata are defined, which is a continuation of the spinal cord, the central channel of which forms the cavity of the fourth ventricle in the shape of a diamond. At the end of the embryonic period (embryos 12.0-13.5 mm PCL), accelerated development of the terminal and hindbrain is observed, which leads to a change in the configuration of the brain cavity, in which the anterior and lower horns of the lateral ventricles can be distinguished. At 16.0-18.0 mm PCL of human fetuses, the formation of the cerebral vascular plexus begins, which is represented by insignificant folds with barely noticeable protrusions on the ependymal membrane of the brain cavity.*

Key words: *Central Nervous System; Brain; Spinal Cord; Development; Embryo; Fetus; Human.*

Introduction

It is known that the quality of future life depends on the correct formation of organs and systems. The processes of the birth of a new life and the peculiarities of the development of the embryo and fetus have always attracted the attention of anatomists, since it is obvious that in this prenatal period, which is hidden from the eyes, very important processes of morphogenesis of tissues and organs take place [1]. Difficulties in studying the characteristics of embryo and fetogenesis – the intimate aspects of the birth of a new life and the taboo of using the human being as an «experimental» model have hindered the acquisition of comprehensive information about the prenatal ontogenesis of a person [2]. As a result, there are a number of gaps in human embryology and fetal anatomy that have been attempted to be filled by research on laboratory animals [3-5].

Without a detailed study of the correct development of the fetus, without knowledge of neurogenesis, conditions and causes of intrauterine developmental disorders,

prevention and correction of birth defects is impossible [6-8]. The study of the characteristics of the sources and the chronological sequence of the formation of the central nervous system, which regulates the development of the child's body in normal conditions, is especially valuable and necessary for the understanding of all complex physiological processes in the body. The life and health of a person from the moment of his birth are connected with the external, constantly changing environment and with those physiological reactions of the internal environment, which are considered normal during the correct prenatal development of a person. The problem of the influence of harmful factors on the development of the brain and spinal cord cannot be solved without simultaneously studying the principles and patterns of brain development [9]. One of the urgent tasks of modern medicine is the prevention of brain damage during the fetal period of a person and the creation of conditions that ensure proper brain development [10, 11]. At the same time, the conscious management of the process of brain development requires the study of the main

stages of transformation of the external form and internal structure of the brain. From the point of view of chemical composition and structure, the brain is the most complex organic formation [12, 13]. Each stage of prenatal human neuroontogenesis is characterized by its own specific structural and functional features of brain and spinal cord development [14].

The purpose of the study. To find out the features of the early morphogenesis of the central nervous system in the embryonic and early pre-fetal periods of human ontogenesis.

Material and methods

The study of the early stages of the formation of the brain and spinal cord was carried out on 14 embryos and 12 human pre-fetuses of 4.5-20.0 mm parietal-coccygeal length (PCL) by the methods of microscopy, three-dimensional computer reconstruction, morphometry, and statistical processing of digital data.

The investigations were performed keeping to the major regulations of the Resolution of the First National Congress on Bioethics «General Ethic Principles of Experiments on Animals» (2001), ICH GCP (1996), the European Union Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (18.03.1986), the Declaration

of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), EU Directives № 609 (24.11.1986), the Orders of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23.09.2009, № 944 dated 14.12.2009, № 616 dated 03.08.2012.

The work is carried out within the framework of the initiative research work of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Institution of the Bukovinian State Medical University «Structural and functional peculiarities of tissues and organs in ontogenesis, regularities of variant, constitutional, sex-, age-related and comparative human morphology». State registration number: 0121U110121. Terms of execution: 01.2021-12.2025.

Research results and their discussion

In the 3rd week of intrauterine development, the source of the nervous system takes place, which initially has the appearance of a plate located on the dorsal side of the embryo. As a result of the growth of the edges of the neural plate, a groove is formed, then its edges close, and the groove turns into a neural tube. Later, at the anterior end of the neural tube, bulges with cavities appear one after another – vesicles of the brain. It is known that in the later stages of intrauterine development the anterior and posterior cerebral vesicles divide into two each, and five cerebral vesicles are formed. The spinal cord is formed from the part of the neural tube located behind the fifth medulla. (Fig. 1).



Figure. 1. Sagittal section of a human embryo 4.5 mm PCL (hematoxylin and eosin). Photo of the microspecimen. Magn. x80:

1 – intermediate brain; 2 – midbrain; 3 – hindbrain; 4 – spinal cord; 5 – terminal brain (neuroectoderm of the otic placode); 6 – heart; 7 – mandibular process of the first pharyngeal arch; 8 – maxillary process of the first pharyngeal arch; 9 – rudiment of the spinal column.

It should be noted that in embryos of 4,5-5,0 mm CPL the walls of the cavities of the brain vesicles consist of two layers: the inner – ependymal layer and the outer – an insignificant layer of connective tissue. Lateral ventricles, as anatomical formations of the terminal brain, are not detected at this stage of embryonic development. In embryos of 6.0-7.0 mm CPL, telencephalic vesicles are formed from the lateral projections of the anterior brain vesicle, from which the hemispheres of the terminal brain

will develop in the future (Fig. 2). The cavities of the telencephalic vesicles are approximately crescent-shaped. In the middle sections, they are widely connected both with each other and with the dorsal part of the cavity of the anterior vesicle of the brain, which later becomes the third ventricle. Note that this stage of embryogenesis begins with the gradual transformation of this extremely simple structure into a complex system that is the lateral ventricle.

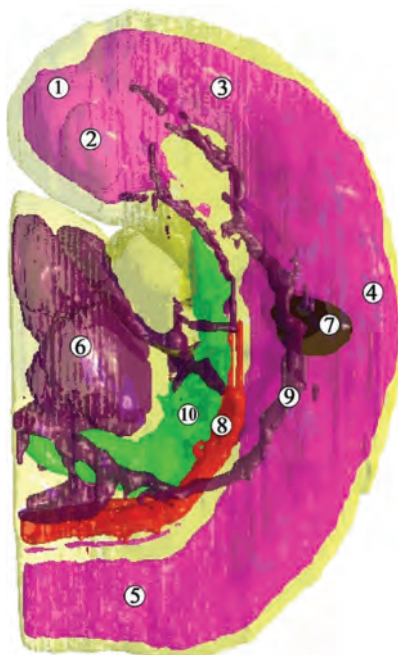


Figure 2. Three-dimensional computer reconstruction of the cranial half of the human embryo 4.5 mm PCL. Left lateral projection. Magn. x80.

1 – intermediate brain; 2 – terminal brain; 3 – middle brain; 4 – posterior brain; 5 – spinal cord; 6 – heart; 7 – otic placode; 8 – dorsal aorta; 9 – posterior cardinal vein; 10 – the cavity of the foregut.

In embryos of 6.0-8.0 mm PCL, due to the formation of the orbit, the terminal and intermediate medulla are demarcated, the development of the third ventricle begins, and the formation of interventricular openings connecting the third and lateral ventricles is observed. As a result of thickening of the lateral walls of the diencephalon, the cavity of the third ventricle acquires a goblet shape. This thickening is the beginning of the formation of the thalamus. In embryos of 6.0-8.0 mm PCL, due to the formation of the orbit, the terminal and intermediate medulla are demarcated, the development of the third ventricle begins, and the formation of interventricular openings connecting the third and lateral ventricles is observed. As a result of thickening of the lateral walls of the diencephalon, the cavity of the third ventricle acquires

a goblet shape. This thickening is the beginning of the formation of the thalamus.

In embryos of 9.0-10.0 mm PCL, the third ventricle has an elliptical shape, its longitudinal size is 1.4 ± 0.1 mm, transverse – 0.2 ± 0.06 mm.

In embryos of 9.0-12.0 mm PCL the contours of the medulla oblongata, which is a continuation of the spinal cord, are determined (Fig. 3). At the same time, the central canal of the spinal cord forms the cavity of the fourth ventricle, which has the shape of a rhombus. The dorsal wall of the hindbrain is thin and consists of a single layer of ependymal cells. The lateral parts of the hindbrain thicken and give rise to the cerebellar plate. The ventral parts of the hindbrain grow to form the pons and middle cerebellar peduncles.

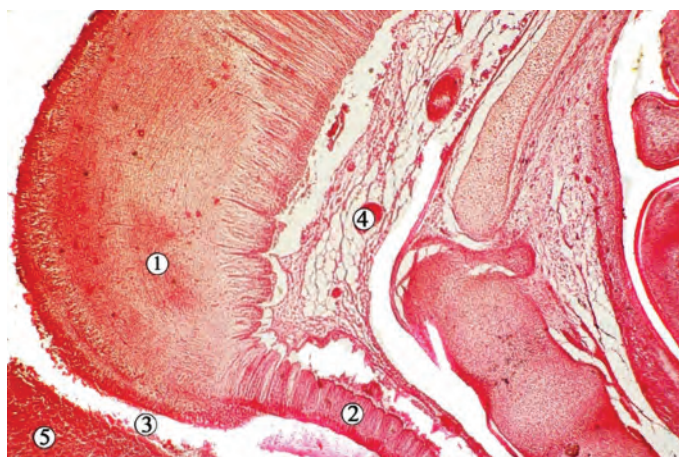


Figure 3. Sagittal section of embryo 10.0 mm PCL (hematoxylin and eosin). Photo of the microspecimen. Magn.x80:

1 – medulla oblongata; 2 – rudiment of the spinal cord; 3 – cavity of the fourth ventricle; 4 – rudiment of the choroid, 5 – rudiment of the dura mater.

In embryos with 11.0-13.0 mm PCL, the cavity of the third ventricle narrows and gradually acquires a diamond shape. The longitudinal size of the third ventricle is 1.8 ± 0.4 mm and the transverse size is 0.3 ± 0.05 mm. Interventricular foramina decrease in diameter. The length of the plate of the roof of the diencephalon is 3.4 ± 0.5 mm, its width in the anterior part is 0.5 ± 0.1 mm and in the posterior part – 0.2 ± 0.01 mm, the thickness of the plate reaches 6.0 ± 1.5 mm. During this period the vascular plexus of the third ventricle is formed.

There is a close relationship between the development of the cerebral cavity, especially its ventricles, and the morphogenesis of the corresponding parts of the brain. In the process of complication of the structure of the ventricles of the brain, namely, during the formation of the vascular plexus, disturbances can occur, which cause the appearance of defects in the subsequent stages of ontogenesis. On the basis of the above, this period (the 6th week of embryonic development) can be classified as critical.

At the end of the embryonic period, accelerated development of the terminal and hindbrain is noted, which leads to rapid differentiation of parts of the brain and their cavities, and slowed growth of the midbrain. The formation of the lateral ventricles occurs under the direct influence of the development of the hemispheres themselves and the differentiation of their internal structures.

In fetuses of 11.5-15.0 mm PCL, a protrusion appears on the ventral wall of the lateral ventricle, represented by the rudiment of the striatum. An important component of the lateral ventricles is the vascular plexus, which appears as an intussusception of the medial ventricular wall in the form of a barely noticeable fold (Figs. 4, 5). In fetuses with a PCL of 18.0-20.0 mm, this fold is located dorsal to the level of the interventricular septum and is attached to the medial wall of the lateral ventricle along its entire length. At the periphery of the plexus, single fold projections are observed, which are the beginning of the further branched structure of the plexus.



**Figure 4. Sagittal section of an embryo of 11.5 mm PCL (hematoxylin and eosin).
Photo of the microspecimen. Magn. x80:**

1 – vascular plexus of the lateral ventricle; 2 – rudiment of the striatum; 3 – right lateral ventricle; 4 – the rudiment of the cerebral plate of the hemispheres of the terminal brain.

In fetuses with a PCL of 16.0-18.0 mm, a vascular plexus begins in the area of the dorsal wall of the fourth ventricle in the form of a strip running along the upper wall and facing the ventricular cavity. The length of the stripe reaches 1.8 mm, the width is $40.0-42.0$ μm . The plexus is a series of closely spaced tubercles with a height of $34.0-38.0$ μm . In the examined fetuses the cerebellum is represented only by a thin plate, which closes behind the cavity of the fourth ventricle in its rostral part.

In fetuses with a PCL of 17.0-19.0 mm, the forebrain approaches the ventral surface of the rhomboid brain due to the curvature of the brain tube. The third ventricle has a rhomboid shape, its length is 3.0 ± 0.5 mm and its width is 0.5 ± 0.04 mm. In the central part of the diencephalic roof, behind the choroid plexus, the source of the pineal gland appears in the form of a small prominence in which a small cavity is defined. In the course of development, the pineal gland gradually shifts dorsally and only at the beginning of the pre-fetal period becomes a component of the posterior wall of the third ventricle.

The smallest changes in this period of development in comparison with other cerebral vesicles occur in the midbrain. It should be noted that the cavity of the midbrain gradually narrows due to the thickening of its ventral and lateral walls, and in pre-fetuses 19.0-20.0 mm PCL turns into the cerebral aqueduct connecting the cavity of the third ventricle with the cavity of the fourth ventricle. The cerebellum develops from the thickenings of the dorsolateral edges of the rhomboid brain at the point where they converge and enter the isthmus separating the rhomboid brain from the midbrain. Between these thickenings is a thin roof plate that forms the upper wall of the fourth ventricle.

Our research on the early formation of primitive lateral and third ventricles correlates with modern understanding of central nervous system development. Studies emphasize that at this time the telencephalon forms and the lateral ventricles appear as hollow spaces that are still largely undifferentiated [15-17]. This primitive state is a foundational stage for later complex brain structures.



**Figure 5. Sagittal section of the pre-fetus 15.0 mm PCL (hematoxylin and eosin).
Photo of the microspecimen. Magn. x80:**

1 – striated body; 2 – cerebral ventral plate of the terminal brain; 3 – cerebral lateral plate of the diencephalon; 4 – cerebral ventral plate of the rhomboid brain; 5 – vascular membrane of the brain.

The development of the medulla oblongata and the formation of the fourth ventricle, described as a rhomboid shape, mirrors descriptions of how the neural tube expands to form specific brain regions, such as the hindbrain [18]. At this stage, the medulla begins to clearly differentiate from the spinal cord, and the central canal forms the primitive fourth ventricle [19-20].

The accelerated growth of the forebrain and hindbrain, leading to structural changes in the ventricular cavities, is well documented in neuroembryology. Research suggests that the lateral ventricles begin to form horns (anterior and inferior) as the forebrain expands, consistent with our observation [21-23].

Our data on the initiation of choroid plexus formation are consistent with studies showing that during this stage, small folds and protrusions in the ependymal lining begin to produce cerebrospinal fluid [24]. The early formation of the choroid plexus is critical for regulating the fluid environment of the brain [25-27].

Overall, our results are consistent with current research showing a clear progression from primitive ventricular

formation to the development of the choroid plexus, which is critical for central nervous system structure and function.

Conclusions

1. In embryos of 6.0-8.0 mm PCL, the development of primitive, without the formation of corresponding parts, lateral ventricles, and the third ventricle of an approximate elliptical shape is determined.

2. In embryos of 9.0-12.0 mm PCL, the contours of the medulla oblongata are determined, which is a continuation of the spinal cord, the central channel of which forms the cavity of the fourth ventricle in the shape of a diamond.

3. At the end of the embryonic period (embryos 12.0-13.5 mm PCL), accelerated development of the terminal and hindbrain is observed, which leads to a change in the configuration of the brain cavity, in which the anterior and lower horns of the lateral ventricles can be distinguished.

4. In human pre-fetuses of 16.0-18.0 mm PCL, the formation of the vascular plexus of the brain begins, which is represented by minor folds with barely noticeable protrusions on the ependymal membrane of the brain cavity.

References:

- Gasser RF, Cork RJ, Stillwell BJ, McWilliams DT. Rebirth of human embryology. *Dev Dyn.* 2014;243(5):621-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/dvdy.24110>
- Pereira Daoud AM, Popovic M, Dondorp WJ, Trani Bustos M, Bredenoord AL, Chua de Sousa Lopes SM, et al. Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):779-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa027>
- Hopwood N. Species Choice and Model Use: Reviving Research on Human Development. *J Hist Biol.* 2024;57(2):231-79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10739-024-09775-7>
- Pereira Daoud AM, Popovic M, Dondorp WJ, Trani Bustos M, Bredenoord AL, Chua de Sousa Lopes SM, et al. Modelling human embryogenesis: embryo-like structures spark ethical and policy debate. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):779-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa027>
- Rutland CS, Perez W. Virtual anatomy, histology and embryology in research and education. *Anat Histol Embryol.* 2023;52(1):3-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/ahe.12891>
- Impellizzeri P, Nascimben F, Di Fabrizio D, Antonuccio P, Antonelli E, Peri FM, et al. Pathogenesis of Congenital Malformations: Possible Role of Oxidative Stress. *Am J Perinatol.* 2022;39(8):816-23. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721081>
- Glinianaia SV, Morris JK, Best KE, Santoro M, Coi A, Armaroli A, et al. Long-term survival of children born with congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *PLoS Med.* 2020;17(9): e1003356. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003356>
- Howards PP, Johnson CY, Honein MA, Flanders WD; National Birth Defects Prevention Study. Adjusting for bias due to incomplete case ascertainment in case-control studies of birth defects. *Am J Epidemiol.* 2015;181(8):595-607. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu323>

9. Knight GJ, Palomaki GE. Epidemiologic monitoring of prenatal screening for neural tube defects and Down syndrome. *Clin Lab Med.* 2003;23(2):531-51. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-2712\(03\)00023-4](https://doi.org/10.1016/S0272-2712(03)00023-4)
10. Ungureanu DR, Draguşin RC, Capitanescu RG, Zorila L, Ofiţeru AMI, Marinaş C, et al. First Trimester Ultrasound Detection of Fetal Central Nervous System Anomalies. *Brain Sci.* 2023;13(1):118. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci13010118>
11. Scher MS. The science of uncertainty guides fetal-neonatal neurology principles and practice: diagnostic-prognostic opportunities and challenges. *Front Neurol.* 2024;15:1335933. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1335933>
12. Scher MS. Interdisciplinary fetal-neonatal neurology training improves brain health across the lifespan. *Front Neurol.* 2024;15:1411987. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1411987>
13. Iqadah A, Hsieh YW, Morrissey ZD, Chuang CF. Asymmetric development of the nervous system. *Dev Dyn.* 2018;247(1):124-37. DOI: <https://doi.org/10.1002/dvdy.24595>
14. Borsani E, Della Vedova AM, Rezzani R, Rodella LF, Cristini C. Correlation between human nervous system development and acquisition of fetal skills: An overview. *Brain Dev.* 2019;41(3):225-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.10.009>
15. Ma Q, Xing C, Long W, Wang HY, Liu Q, Wang RF. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
16. Zięba A, Matosiuk D, Kaczor AA. The Role of Genetics in the Development and Pharmacotherapy of Depression and Its Impact on Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2946. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032946>
17. Jha NK, Chen WC, Kumar S, Dubey R, Tsai LW, Kar R, et al. Molecular mechanisms of developmental pathways in neurological disorders: a pharmacological and therapeutic review. *Open Biol.* 2022;12(3):210289. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsob.210289>
18. Rattner A, Wang Y, Nathans J. Signaling pathways in neurovascular development. *Annu Rev Neurosci [Internet].* 2022;45:87-108. Available from: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-neuro-111020-102127>
19. Cui X, Li X, Zheng H, Su Y, Zhang S, Li M, et al. Human midbrain organoids: a powerful tool for advanced Parkinson's disease modeling and therapy exploration. *NPJ Parkinsons Dis [Internet].* 2024;10(1):189. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41531-024-00799-8>
20. Hendriks D, Pagliaro A, Andreatta F, Ma Z, van Giessen J, Massalini S, et al. Human fetal brain self-organizes into long-term expanding organoids. *Cell [Internet].* 2024;187(3):712-732.e38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.012>
21. Paredes I, Himmels P, Ruiz de Almodóvar C. Neurovascular communication during CNS development. *Dev Cell [Internet].* 2018;45(1):10-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2018.01.023>
22. Wälchli T, Bisschop J, Carmeliet P, Zadeh G, Monnier PP, De Bock K, et al. Shaping the brain vasculature in development and disease in the single-cell era. *Nat Rev Neurosci [Internet].* 2023;24(5):271-98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-023-00684-y>
23. Mosser C-A, Baptista S, Arnoux I, Audinat E. Microglia in CNS development: Shaping the brain for the future. *Prog Neurobiol [Internet].* 2017;149-150:1-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.01.002>
24. Sousa AMM, Meyer KA, Santpere G, Gulden FO, Sestan N. Evolution of the Human Nervous System Function, Structure, and Development. *Cell.* 2017;170(2):226-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.036>
25. Sarnat HB. Transitory and Vestigial Structures of the Developing Human Nervous System. *Pediatr Neurol.* 2021;123:86-101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.003>
26. Nakadate K, Kawakami K. Molecules Affecting Brain Development and Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8691. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24108691>
27. Li H, Zhuang Y, Zhang B, Xu X, Liu B. Application of Lineage Tracing in Central Nervous System Development and Regeneration. *Mol Biotechnol.* 2024 Jul;66(7):1552-1562. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12033-023-00769-0>

ОСОБЛИВОСТІ РАНЬОГО МОРФОГЕНЕЗУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Т. В. Хмара, О. В. Цигикало, І. І. Заморський, Т. В. Паньків, Т. С. Комишук, О. В. Сметанюк

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Одним із актуальних завдань сучасної медицини є запобігання ушкодженням мозку під час внутрішньоутробного періоду людини та створення умов, що забезпечують правильний розвиток мозку.

Мета дослідження. З'ясувати особливості раннього морфогенезу центральної нервової системи в зародковому та на початку передплодового періодів онтогенезу людини.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження ранніх етапів формування головного та спинного мозку проведено на 14 зародках та 12 передплодах людини 4,5-20,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) методами мікроскопії, тривимірного комп'ютерного реконструювання, морфометрії та статистичної обробки цифрових даних. Дослідження проводилося відповідно до основних положень Резолюції Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001), ІСН GCP (1996), Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), а також Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС № 609 (1986), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012. Робота виконується в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

Результати. Спостерігається тісний взаємозв'язок між розвитком порожнини головного мозку, зокрема його шлуночків, та морфогенезом відповідних частин мозку. В процесі ускладнення будови шлуночків головного мозку, а саме в період утворення судинного сплетення, можуть відбуватися порушення, які спричиняють виникнення вад на подальших етапах онтогенезу. На підставі вище зазначеного цей період (6-й тиждень ембріонального розвитку) можна віднести до критичних.

Висновки. У зародків 6,0-8,0 мм ТКД визначається формування примітивних, без утворення відповідних частин, бічних шлуночків та третього шлуночка наближеної еліпсоподібної форми. У зародків 9,0-12,0 мм ТКД визначаються контури довгастого мозку, що є продовженням спинного мозку, центральний канал якого утворює порожнину четвертого шлуночка у формі ромба. Наприкінці зародкового періоду (зародки 12,0-13,5 мм ТКД) спостерігається прискорений розвиток кінцевого та заднього мозку, що призводить до зміни конфігурації порожнини головного мозку, в якій можна виділити передній та нижній роги бічних шлуночків. У передплідів людини 16,0-18,0 мм ТКД започатковується формування судинного сплетення головного мозку, яке представлено незначними складками з ледь помітними випинами на епендимній оболонці мозкової порожнини.

Ключові слова: центральна нервова система; головний мозок; спинний мозок; розвиток; зародок; передплід; людина.

Contact information:

Tatiana Khmara – MD, professor, professor of the Department of Human Anatomy named after MG Turkevich of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-6600>

Researcher ID: C-9964-2017

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209663496>

Olexandr Tsyhykalo – MD, professor, head of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Researcher ID: C-3676-2017

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

Ihor Zamorskii – MD, professor, head of the Department of Pharmacology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: igor.zamorskii@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-6729>

Researcher ID: N-7652-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507286431>

Tetiana Pankiv – PhD, assistant of the Department of Pathological Anatomy of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: komar.tetiana.ls14@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-6729>

Researcher ID: <https://researchid.com/komartetiana>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=581007892006507286431>

Tetiana Komshuk – Doctor of Biological Sciences, director of Kivertsivskiyi of the professional medical college of the Volyn regional council, Kiverts, Ukraine.

e-mail: medcolledge.kiv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5753-4873>

Oleksii Smetaniuk – PhD, Assistant Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: smataniuk.oleksii@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/orcid-search/search?searchQuery=0000-0002-8985-2650>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57448533900>

Контактна інформація:

Хмара Тетяна Володимирівна – д.мед.н., професор, професорка кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-6600>

Researcher ID: C-9964-2017

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209663496>

Цигикало Олександр Віталійович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Researcher ID: C-3676-2017

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

Заморський Ігор Іванович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: igor.zamorskii@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-6729>

Researcher ID: N-7652-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507286431>

Паньків Тетяна Василівна – доктор філософії, асистентка кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: komar.tetiana.ls14@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-6729>

Researcher ID: <https://researchid.com/komartetiana>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=581007892006507286431>

Комшук Тетяна Сергіївна – д. біол. наук, директорка Ківерцівського фахового медичного коледжу Волинської обласної ради (м. Ківерці, Україна).

e-mail: medcolledge.kiv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5753-4873>

Сметанюк Олексій Васильович – доктор філософії, асистент кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету (Чернівці, Україна)

e-mail: smataniuk.oleksii@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/orcid-search/search?searchQuery=0000-0002-8985-2650>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57448533900>



Received for editorial office on 10/07/2024
Signed for printing on 15/09/2024

УДК: 616.31-008.87-06:616.314-089.87]-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.20

СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА ЗАХИСНИХ МЕХАНІЗМІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ДІТЕЙ У ДИНАМІЦІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ВИДАЛЕННЯ ЗУБА ЗА ОРТОДОНТИЧНИМИ ПОКАЗАННЯМИ

О. І. Годованець, Н. Б. Кузняк,
А. В. Бамбуляк, Р. Р. Дмитренко,
Л. Я. Лопушняк

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

У дітей операція видалення зуба проводиться не тільки при наявності одонтогенних запальних процесів, але й за ортодонтичними показаннями. Однією із головних умов якісного перебігу процесу епітелізації лунки після видалення зуба є достатньо високий рівень гігієни, певний видовий склад резидентної мікрофлори та стан захисних механізмів ротової порожнини.

Метою дослідження було виявити зміни мікробіоценозу та захисних реакцій ротової порожнини дітей після операції видалення зуба за ортодонтичними показаннями.

Матеріал та методи. Для встановлення ефективності профілактики та лікування ускладнень під наглядом перебувало дві групи спостереження: основна ($n=30$), дітям якої було застосовано розроблений медикаментозний комплекс, та порівняння ($n=29$), де операція видалення зуба проводилася без будь-яких додаткових дій. Слід зазначити, що залучені до дослідження пацієнти не мали супутньої соматичної патології. Для профілактики постекстракційних ускладнень нами було запропоновано спосіб фармакологічного впливу на стан тканин щелепно-лицевої ділянки ортодонтичних пацієнтів до початку хірургічного етапу лікування. Розроблений нами комплекс направлений на підвищення захисних можливостей та нормалізацію мікробіоценозу ротової порожнини дітей та передбачає системне застосування вітамінно-мінерального препарату, імуномодулятора та пробіотика на місцевому рівні. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням пакету статистичних програм «Statistica». Перевірку закону розподілу досліджуваних ознак на нормальність здійснювали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Гіпотезу про відповідність закону розподілу вибіркової сукупності до нормального приймали на рівні значущості $\alpha=0,05$. Порівняння двох вибірок здійснювали за критерієм Ст'юдента-Фішера, якщо була прийнята гіпотеза про нормальність розподілу обох вибірок. Дослідження виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 4.04. 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 3 від 17.09.2021 р.) порушень морально-правоох норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету на тему «Розробка методів профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з урахуванням чинників ризику їх розвитку» (ДР № 0121U110122).

Результати дослідження. Дослідження ротової рідини дітей, які перенесли операцію видалення зуба за ортодонтичними показаннями на тлі фармакологічної корекції, засвідчило відновлення її захисних функцій (зростання активності лізоциму на 20,52 % ($p<0,05$), рівня sIgA на 6,26 % на тлі зниження вмісту загального білка на 21,34 % ($p<0,05$) та концентрації IL-4 на 21,22 % ($p<0,05$)) та антиоксидантного захисту (збільшення активності каталази на 46,42 % ($p<0,05$), супероксиддисмутази на 15,53 %, рівня HS-груп на 24,58 % ($p<0,05$), Г-SH на 60,87 % ($p<0,05$), інактивація глутатіонпероксидази на 14,08 % та відновлення функції глутатіоредуктази на 15,21 %), що забезпечило перебіг післяопераційного періоду без ускладнень.

Висновки. Мікробіоценоз ротової порожнини дітей, які застосовували запропоновані нами середники під час хірургічного етапу ортодонтичного лікування, демонстрував кількісні та якісні зміни (загальне мікробне число зменшувалося на 20,75 % ($p<0,05$)) кількості патогенних та умовно патогенних бактерій знижувалася в 2,09 рази, Str. titans – у 3,0 рази на тлі зростання кількості лактобацил у 2,34 рази та повної відсутності гибів роду Candida, що було передумовою для нормального перебігу раневого процесу.

Ключові слова: мікробіоценоз ротової порожнини; імуноглобуліни; лізоцим; видалення зуба; ортодонтичні показання; діти.

Вступ

У амбулаторній хірургічній стоматології найпоширенішим оперативним втручанням є операція видалення зуба [1]. У дітей вона проводиться не тільки при наявності одонтогенних запальних процесів, але й за ортодонтичними показаннями. Здебільшого ця маніпуляція здійснюється в період змінного та постійного прикусів та зумовлена значним дефіцитом місця в зубній дузі [2-4]. Однією із головних умов якісного перебігу процесу епітелізації лунки після видалення зуба є достатньо високий рівень гігієни та певний видовий склад резидентної

мікрофлори ротової порожнини. Часто зміна мікробіоценозу ротової порожнини та зниження місцевих захисних механізмів призводить до розвитку постекстракційних ускладнень, одним з яких є альвеоліт [5].

За даними низки авторів частота альвеоліту коливається у межах від 0,25 до 28 % та становить 24-35 % від загального числа усіх ускладнень, що виникають у пацієнтів після видалення зуба [6, 7].

На думку більшості дослідників, ризик виникнення альвеоліту значно зростає при травматичному видаленні зубів, додаванні до анестетиків судинозвужуючих засо-

бів, низькому рівні гігієни ротової порожнини, зниженні імунологічної реактивності організму, а також, за умов супутніх соматичних захворювань [8, 9]. Основним етіологічним чинником альвеоліту є мікробний – вогнище інфекції, що розташоване в тканинах навколо верхівки кореня зуба, чи зубний наліт, який знаходиться в пришийковій ділянці [10, 11]. У комплексі ортодонтичного лікування застосовується різноманітна знімна чи незнімна апаратура, яка, як відомо, значно ускладнює гігієну ротової порожнини пацієнта.

Тому метою нашої роботи було підвищити ефективність профілактики та лікування ускладнень після операції видалення зуба за ортодонтичними показаннями шляхом аналізу клініко-лабораторних досліджень та подальшої корекції мікробіоценозу та захисних реакцій ротової порожнини дітей.

Мета дослідження: Виявити зміни мікробіоценозу та захисних реакцій ротової порожнини дітей після операції видалення зуба за ортодонтичними показаннями.

Матеріал та методи дослідження

Для встановлення ефективності профілактики та лікування ускладнень під наглядом перебувало дві групи спостереження: основна (n=30), дітям якої було застосовано розроблений медикаментозний комплекс, та порівняння (n=29), де операція видалення зуба проводилася без будь-яких додаткових дій. Слід зазначити, що залучені до дослідження пацієнти не мали супутньої соматичної патології. Для профілактики постекстракційних ускладнень нами було запропоновано спосіб фармакологічного впливу на стан тканин щелепно-лицевої ділянки ортодонтичних пацієнтів до початку хірургічного етапу лікування. Розроблений нами комплекс спрямований на підвищення захисних можливостей та нормалізацію мікробіоценозу ротової порожнини дітей та передбачає системне застосування вітамінно-мінерального препарату, імуномодулятора та пробіотики на місцевому рівні. Застосування препаратів розпочиналося за один тиждень до хірургічних маніпуляцій та тривало до завершення курсу. Огляди дітей відбувалися до початку медикаментозного впливу та після операції видалення зуба. Обстеження дітей включало мікробіологічне вивчення кількісного та якісного складу мікрофлори ротової порожнини; біохімічне – визначення вмісту дієнових кон'югатів, малонового альдегіду, активності каталази, супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, рівня HS-груп та Г-SH ротової рідини; імунологічне – детекцію рівня активності лізоциму, вмісту sIg A, Ig A та Ig G, IL-1 β та IL-4.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики [12] з використанням пакету статистичних програм «Statistica». Перевірку закону розподілу досліджуваних ознак на нормальність здійснювали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Гіпотезу про відповідність закону розподілу вибіркової сукупності до нормального приймали на рівні значущості $\alpha=0,05$. Порівняння двох вибірок здійснювали за критерієм Стьюдента-Фішера, якщо була прийнята гіпотеза про нормальність розподілу обох вибірок. Гіпотезу про належність двох вибірок до однієї

генеральної сукупності вважали у випадку прийняття на рівні значущості $\alpha=0,05$ нульової гіпотези про рівність середніх за t-критерієм Стьюдента та прийняття нульової гіпотези про рівність дисперсій за F-критерієм Фішера. Для порівняння двох вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні для незалежних вибірок і T-критерій Уїлкоксона для залежних вибірок. Гіпотезу про належність вибірок до однієї генеральної сукупності приймали на рівні значущості $\alpha=0,05$. Для оцінки наявності кореляційного зв'язку між ознаками застосовували кореляційний аналіз Пірсона для нормально розподілених вибірок. Для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували кореляційний аналіз Спірмена. В основу визначення значимості кореляційного зв'язку поставлено критерій Стьюдента. Кореляційний зв'язок вважали значимим при $p\leq 0,05$ та високо значимим при $p\leq 0,01$.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 4.04. 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 3 від 17.09.2021 р.) порушень морально-правоохоронних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено.

Дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету на тему «Розробка методів профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з урахуванням чинників ризику їх розвитку» (ДР № 0121U110122).

Результати та їх обговорення

На 3-4 добу після операції видалення зуба для підтвердження виявлених клінічних змін проведено порівняння з вихідними даними дослідження ротової рідини дітей. Встановлено кількісні та якісні зміни складу мікрофлори ротової порожнини дітей, котрі мали медикаментозний супровід. Зокрема загальне мікробне число зменшувалося на 20,75 % та складало (53,07 \pm 3,64) штамми, співвідношення грампозитивних і грамнегативних бактерій було на рівні 41,45 та 58,55 %, що характеризувалося діаметрально протилежним станом мікробіоценозу відносно початку лікування. Дріжджеподібні гриби у досліджуваних зразках не висівалися. У 100 % випадків у дітей цієї групи виявлявся мізерний ріст колоній. Привертало увагу суттєве зменшення кількості патогенних та умовно патогенних бактерій, *Str. mutans* на тлі зростання лактобацил, що в цілому свідчить про нормалізацію мікробного фону та зниження потенційного ризику розвитку захворювань ротової порожнини інфекційного генезу. На відміну від позитивної динаміки змін мікробіологічних показників ротової порожнини дітей основної групи, у дітей групи порівняння мікробний пейзаж змінювався мало і в протилежному напрямку. Загальна кількість виділених штамів складала (62,13 \pm 2,45) та була на 5,31 % більшою, ніж до

початку лікування. Відсоток грамположитивних та грамнегативних бактерій залишався без змін – відповідно 56,46 та 40,32 %, продовжували висіватися гриби роду *Candida* – 3,24 %. Помірний ріст колоній був характерний для більшості стрептококів, зокрема *Str. sanguis*, *Str. anginosus*, *Str. mutans*, *Str. salivarius*, стафілококів – *S. Saprophyticus* та дріжджеподібних грибів. Решта бактерій показали мізерний ріст колоній.

Порівняльний аналіз одержаних мікробіологічних показників у двох групах на 3-4 добу після операції видалення зуба виявив вірогідну відмінність між кількістю умовно патогенної та патогенної мікрофлори: загальна кількість штамів стафілококів була на 29,41 % ($p < 0,05$) меншою в дітей основної групи порівняно з обстеженими групами порівняння, ентеробактерій – на 65,20 %

($p < 0,05$), знижувалася також кількість *Str. mutans* на 75,00 % ($p < 0,05$) на тлі зростання кількості лактобацил на 71,43 % ($p < 0,05$). У цілому слід сказати про те, що в дітей, які мали фармакологічну корекцію, відбувалося формування нормобіозу. Водночас у дітей групи порівняння мікробіологічні показники залишалися на вихідному рівні і свідчили про дисбіоз ротової порожнини. Поряд зі змінами мікробного пейзажу в дітей груп спостереження виявлялися зміни захисних компонентів ротової рідини, що вказувало на посилення місцевих механізмів захисту в дітей основної групи. Зокрема рівень активності лізоциму зростав на 20,51 % ($p < 0,05$), у той час як у дітей групи порівняння він залишався на вихідному рівні і був на 30,12 % ($p < 0,05$) меншим за результат основної групи (рис. 1).

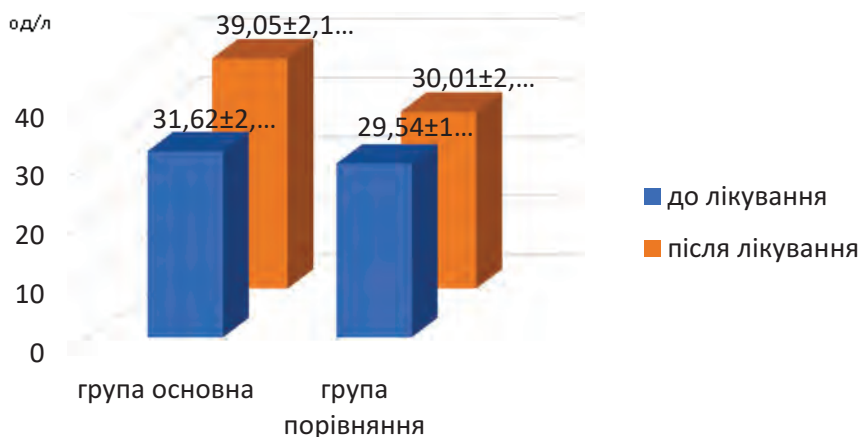


Рис. 1. Рівень активності лізоциму в дітей у динаміці спостереження, $M \pm m$.

Примітки. * – вірогідна відмінність від показників до лікування, $p < 0,05$;

** – вірогідна відмінність показників у групах, $p < 0,05$

У динаміці спостереження вміст імуноглобулінів у ротовій рідині дітей змінювався як в основній, так і в групі порівняння, про що свідчать дані табл. 1. Значних змін зазнавали показники основної групи: зростання рівня sIg A на 6,25 %, зниження рівня Ig A на 5,00 % та IgG – на 5,88 %, що вказує на поліпшення балансу між імуноглобулінами. У дітей групи порівняння виявлено зменшення рівня sIg A на 3,03 % та Ig G – на 5,88 %. Загалом зміни

були незначними проте подекуди різноспрямованими, що в сукупності на 3-4 добу після проведеної операції видалення зуба дало різницю між значеннями в групах у розмірі 3,03 % за вмістом sIg A, 10,00 % – за IgA та 8,82 % – за Ig G. Незважаючи на відсутність вірогідної відмінності між показниками, можна зробити висновок про позитивні зміни досліджуваних параметрів у дітей, які мали медикаментозний супровід хірургічного етапу лікування.

Таблиця 1

Рівень імуноглобулінів ротової рідини дітей у динаміці спостереження

Показники, г/л основна	Групи		p	
	порівняння			
sIg A	до лікування	0,32±0,02	0,33±0,03	>0,05
	після лікування	0,34±0,02	0,34±0,03	>0,05
Ig A	до лікування	0,22±0,01	0,23±0,01	>0,05
	після лікування	0,20±0,01	0,22±0,01	>0,05
Ig G	до лікування	0,37±0,02	0,38±0,03	>0,05
	після лікування	0,34±0,02	0,36±0,03	>0,05

Рівень загального білка ротової рідини дітей зазнавав суттєвих змін, що проілюстровано на рис. 2.

Найвищий показник загального білка в ротовій рідині дітей був у групі порівняння після проведення хірургічного втручання, що вказує на посилення запальних процесів у тканинах щелепно-лицевої ділянки цих

пацієнтів та є підтвердженням діагностованих нами післяопераційних ускладнень. На відміну від цього в основній групі рівень білка знижувався на 21,34 % ($p < 0,05$) та був у 1,38 раза меншим ($p < 0,05$), аніж у групі порівняння. Зміни цитокінового профілю ротової рідини дітей у динаміці спостереження відображені в табл. 2.

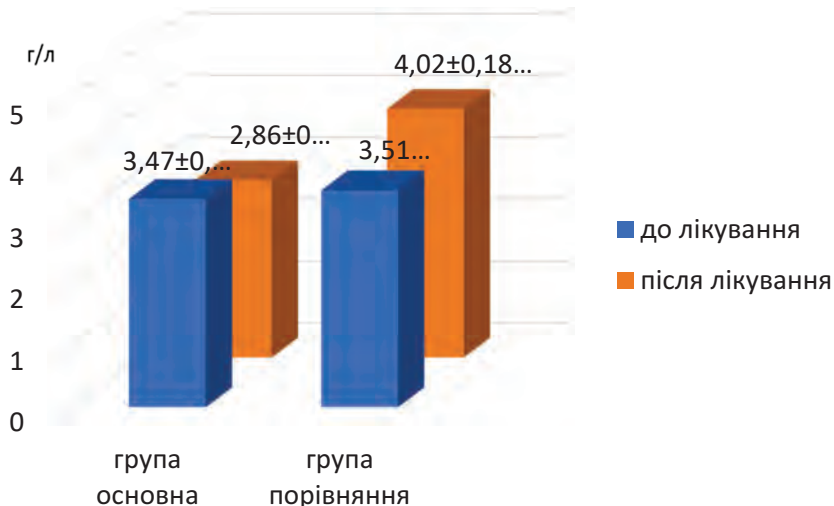


Рис. 2. Рівень загального білка в ротовій рідині дітей у динаміці спостереження, М±m.

Примітки. * – вірогідна відмінність від показників до лікування, $p < 0,05$;

** – вірогідна відмінність показників у групах, $p < 0,05$

Таблиця 2

Рівень цитокінів ротової рідини дітей у динаміці спостереження

Показники, пг/мл основна	Групи		р	
	до лікування	після лікування		
IL-1 β	до лікування	70,35±4,07	68,53±2,12	>0,05
	після лікування	58,04±2,62*	70,04±5,08	<0,05
IL-4	до лікування	12,97±1,09	13,35±1,07	>0,05
	після лікування	13,58±1,25	11,05±1,49*	<0,05

Примітки. * – вірогідна відмінність між показниками в групах до та після лікування; $p < 0,05$;

р – порівняння показників основної та групи порівняння

Привертала увагу протилежна динаміка змін показників у групах. Зокрема, у дітей основної групи спостерігалася зниження концентрації IL-1 β на 21,25 % ($p < 0,05$) та зростання на 4,64 % рівня IL-4, що свідчить про зниження інтенсивності запальних реакцій. У групі ж порівняння вміст прозапального інтерлейкіну зростав на 2,23 %, а протизапального – знижувався на

20,96 % ($p < 0,05$), що вказує на поглиблення запального процесу в тканинах щелепно-лицевої ділянки. Антиоксидантна система захисту ротової рідини дітей груп спостереження динамічно змінювалася та залежала від кількості продуктів пероксидації та ступеня інтенсивності запальних реакцій, які перебігали в тканинах біля післяопераційної рани (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів ротової рідини дітей у динаміці спостереження

Показники, одиниці виміру основна	Групи		р	
	до лікування	після лікування		
малоновий альдегід, мкмоль/мг білка	до лікування	208,26±17,07	210,34±15,68	>0,05
	після лікування	185,04±12,75	234,02±15,70	<0,05
дієнові кон'югати, нмоль/мг білка	до лікування	1,11±0,13	1,15±0,09	>0,05
	після лікування	0,87±0,08*	1,19±0,12	<0,05

Примітки. * – вірогідна відмінність між показниками в групах до та після лікування, $p < 0,05$; р – порівняння показників основної групи та групи порівняння

Виявлено зменшення на 12,56 % проміжного та на 26,45 % ($p < 0,05$) кінцевого метаболітів пероксидного окиснення ліпідів у дітей основної групи, що вказує на зниження процесів вільнорадикального окиснення. Водночас, у дітей групи порівняння спостерігалася інтенсифікація вказаних вище процесів, про що свідчить зростання на 11,28 % рівня малонового альдегіду та на 5,27 % дієнових кон'югатів. Різниця між кінцевими показниками в групах склала 26,48 % ($p < 0,05$) за рівнем малонового альдегіду та 37,94 % ($p < 0,05$) за рівнем дієнових кон'юга-

тів. Цікавими виявилися зміни основних антиоксидантних ферментів ротової рідини дітей, які значно активувалися за умов фармакологічної корекції хірургічного етапу лікування та, вочевидь, були зумовлені достатнім надходженням есенціальних мікроелементів як кофакторів активних центрів ензимів. Активність каталази зростала в дітей основної групи на 46,43 % ($p < 0,05$), у той час як у групі порівняння фермент функціонував без змін (рис. 3).

Активність супероксиддисмутази зазнавала менших коливань порівняно з каталазою, що висвітлено на рис. 4.



Рис. 3. Рівень активності каталази ротової рідини дітей у динаміці спостереження, М±m.

Примітки. * – вірогідна відмінність від показників до лікування, $p < 0,05$;

** – вірогідна відмінність показників у групах, $p < 0,05$

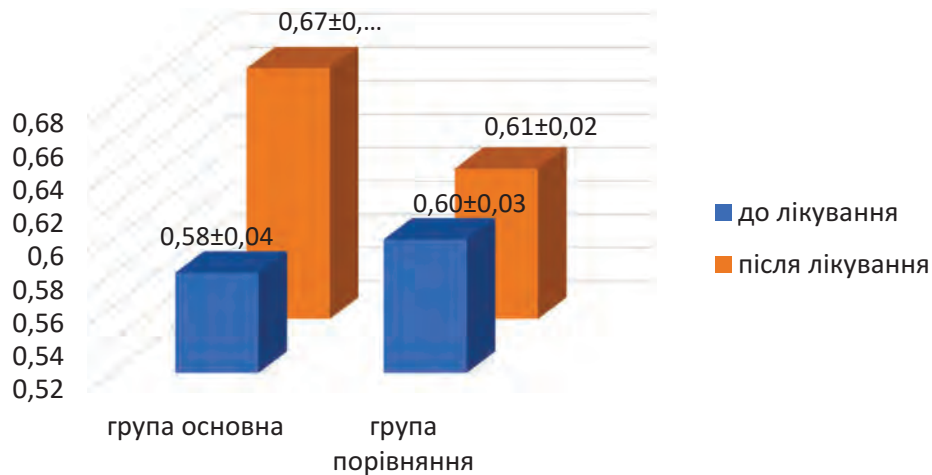


Рис. 4. Рівень активності супероксиддисмутази ротової рідини дітей у динаміці спостереження, М±m

Незважаючи на те, що відбувалася активація ферменту в дітей основної групи, вірогідної різниці між показниками супероксиддисмутази після операції нами не встановлено. На відміну від цього виявлено вірогідну різницю між активністю каталази в групах на момент завершення операції видалення зуба за ортодонтичними показаннями – 45,27 % ($p < 0,05$), що, безумовно,

впливає на перебіг вільнорадикальних процесів у тканинах, оскільки каталаза є ключовим ферментом антипероксидного захисту. Глутатионові система захисту ротової рідини дітей мала різноспрямовані зміни, що загалом вказували на відновлення її антипероксидної функції в дітей основної групи та відсутність вагомих змін у дітей групи порівняння (табл. 4).

Таблиця 4

Глутатионові система ротової рідини дітей у динаміці спостереження

Показники, одиниці виміру основна	Групи		p	
	до лікування	після лікування		
HS-груп, нмоль/мл	до лікування	94,51±6,23	89,04±5,28	>0,05
	після лікування	117,75±9,01 *	92,37±6,45	<0,05
Г-SH, пмоль/л	до лікування	50,17±3,42	52,82±4,91	>0,05
	після лікування	80,72±6,41 *	57,16±3,55	<0,05
глутатіонпероксидаза, нмоль/хв*мг білка	до лікування	689,26±37,05	703,17±54,09	>0,05
	після лікування	604,26±40,35 *	683,17±42,09	<0,05
глутатіонредуктаза, нмоль/хв*мг білка	до лікування	15,92±1,04	16,08±1,27	>0,05
	після лікування	18,34±1,15	16,15±1,03	<0,05

Примітки. * – вірогідна відмінність між показниками в групах до та після лікування, $p < 0,05$; p – порівняння показників основної групи та групи порівняння

Зокрема, на 3-4 добу після видалення зуба відзначено зростання рівня HS-груп на 24,57 % ($p < 0,05$) та Г-SH на 60,88 % ($p < 0,05$) у ротовій рідині дітей основної групи. Одержані показники були відповідно на 27,49 % ($p < 0,05$) та 41,23 % ($p < 0,05$) більшими, аніж у дітей групи порівняння. Ймовірно, збільшення рівня HS-умісних продуктів відбувалося за рахунок відновлення функції глутатіонпероксидази, що відмічалось на рівні 15,23 % у дітей основної групи, та зниження активності глутатіонпероксидази у межах 14,08 %.

Таким чином, біохімічні та мікробіологічні параметри ротової рідини дітей у динаміці спостереження за ними стали підтвердженням виявлених нами клінічних результатів. Відсутність ускладнень у дітей основної групи стало результатом нормалізації мікробного пейзажу ротової порожнини та відновлення активності захисних механізмів, що в сукупності забезпечило нормальний перебіг процесу загоєння післяопераційної рани, що співпадає з даними дослідників [13, 14]. На 3-4 добу після операції видалення зуба встановлені кількісні та якісні зміни складу мікрофлори ротової порожнини дітей, котрі мали медикаментозний супровід. Порівняльний аналіз одержаних мікробіологічних показників у двох групах після видалення зуба виявив вірогідну відмінність між кількістю умовно патогенної та патогенної мікрофлори: загальна кількість штамів стафілококів була меншою в дітей основної групи порівняно з обстеженими групи порівняння, знижувалася також кількість *Str. mutans* на тлі зростання кількості лактобацил. У цілому в дітей, які мали фармакологічну корекцію, відбувалося формування нормобіозу. Водночас у дітей групи порівняння мікробіологічні показники залишалися на вихідному рівні та вказували на дисбіоз ротової порожнини. Поряд зі змінами мікробного пейзажу в дітей груп спостереження виявлялися зміни захисних компонентів ротової рідини, що вказувало на посилення місцевих механізмів захисту в дітей основної групи. Зокрема рівень активності лізоциму зростає, у той час як у дітей групи порівняння він залишався на вихідному рівні і був меншим за результат основної групи. Уміст імуноглобулінів у ротовій рідині дітей у динаміці спостереження змінювався як в основній групі, так і в групі порівняння. Привертає увагу протилежна динаміка змін цитокінового профілю ротової рідини дітей у групах. Зокрема в дітей основної групи спостерігалось зниження концентрації IL-1 β на тлі зростання рівня IL-4, що свідчить про зниження інтенсивності запальних реакцій. Натомість у групі порівняння вміст прозапального інтерлейкіну зростає, а протизапального – знижувався, що вказує на поглиблення запального процесу в тканинах щелепно-лищевої ділянки. Антиоксидантна система захисту ротової рідини дітей груп спостереження динамічно змінювалася та залежала від кількості продуктів пероксидації та ступеня інтенсивності запальних реакцій, які перебігали в тканинах біля операційної ділянки [15]. Встановлено зменшення проміжного та кінцевого метаболітів пероксидного окиснення ліпідів у дітей основної групи, що вказує на зниження процесів вільнора-

дикального окиснення. Водночас у дітей групи порівняння спостерігалась інтенсифікація вказаних вище процесів, про що свідчить зростання рівня малонового альдегіду та дієнових кон'югатів. Цікавими виявилися зміни основних антиоксидантних ферментів ротової рідини дітей, які значно активувалися за умов фармакологічної корекції хірургічного етапу лікування та, вочевидь, були зумовлені достатнім надходженням есенціальних мікроелементів як кофакторів активних центрів ензимів. Активність каталази зростала в дітей основної групи, у той час як у групі порівняння фермент функціонував без змін. Активність супероксиддисмутази зазнавала менших коливань порівняно з каталазою. Незважаючи на те, що відбувалася активація цього ферменту в дітей основної групи, вірогідної різниці між показниками супероксиддисмутази після операції нами не встановлено. На відміну від цього виявлено вірогідну різницю між активністю каталази в групах на момент завершення операції видалення зуба за ортодонтичними показаннями, що, безумовно, впливає на перебіг вільнорадикальних процесів у тканинах щелепно-лищевої ділянки, оскільки каталаза є ключовим ферментом антипероксидного захисту, що узгоджується з даними [16]. Глутатіонова система захисту ротової рідини дітей мала різноспрямовані зміни, що загалом вказували на відновлення її антипероксидної функції в дітей основної групи та відсутність вагомих змін у дітей групи порівняння.

Висновки

Дослідження ротової рідини дітей, які перенесли операцію видалення зуба за ортодонтичними показаннями на тлі фармакологічної корекції, засвідчило відновлення її захисних функцій (зростання активності лізоциму на 20,53 % ($p < 0,05$), рівня sIgA на 6,27 % на тлі зниження вмісту загального білка на 21,34 % ($p < 0,05$) та концентрації IL-4 на 21,22 % ($p < 0,05$)) та антиоксидантного захисту (збільшення активності каталази на 46,43 % ($p < 0,05$), супероксиддисмутази на 15,54 %, рівня HS-груп на 24,58 % ($p < 0,05$), Г-SH на 60,87 % ($p < 0,05$), інактивація глутатіонпероксидази на 14,08 % та відновлення функції глутатіонредуктази на 15,22 %), що забезпечило перебіг післяопераційного періоду без ускладнень.

Мікробіоценоз ротової порожнини дітей, які застосували запропоновані нами середники під час хірургічного етапу ортодонтичного лікування, демонстрував кількісні та якісні зміни (загальне мікробне число зменшувалося на 20,75 % ($p < 0,05$)) кількості патогенних та умовнопатогенних бактерій знижувалася в 2,09 рази, *Str. mutans* – у 3,0 рази на тлі зростання кількості лактобацил у 2,33 рази та повної відсутності гібів роду *Candida*, що було передумовою для нормального перебігу раневого процесу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Література:

1. Lyakhova NA. Analysis of risk factors of orthodontic pathology: literature review. *Wiad Lek.* 2018;71(5):1084-8.
2. Willis JR, Gabaldon T. The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystems. *Microorganisms.* 2020;8(2):308. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020308>

3. Herkrath APCQ, Vettore MV, de Queiroz AC, Alves PLN, Leite SDC, Pereira JV, et al. Orthodontic treatment need, self-esteem, and oral health-related quality of life among 12-yr-old schoolchildren. *Eur J Oral Sci.* 2019;127(3):254-60. DOI: <https://doi.org/10.1111/eos.12611>
4. Pereira D, Machado V, Botelho J, Proenca L, Rua J, Lemos C, et al. Impact of Malocclusion, Tooth Loss and Oral Hygiene Habits on Quality of Life in Orthodontic Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(13):7145. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18137145>
5. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Koo M, Jenkinson HF, editor. *Oral Microbiology and Immunology*. 3rd ed. ASM Books; 2019. 480 p.
6. Godovantes OI, Kitsak TS, Vitkovskiy OO, Kuzniak LV, Godovantes OS, Chaikovska NM, Fedoniuk LYa. The influence of diffuse nontoxic goiter on the state of protective mechanisms of the oral cavity in children. *Journal of Medicine and Life*. 2020;13(1):21-5. DOI: <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0013>
7. Гайошко ОБ. Профілактика альвеолітів [дисертація]. Івано-Франківськ: ДВНЗ «Івано-Франківський нац. мед. ун-т»; 2019. 190 с.
8. Lodi G, Azzi L, Varoni EM, Pentenero M, Del Fabbro M, Carrassi A, et al. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2): CD003811. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003811.pub3>
9. Zorrilla SR, Carrion BA, Garcia A G, Moreno PG, Mendia XM, Prado RS, et al. Effect of antiseptic gels in the microbiologic colonization of the suture threads after oral surgery. *Sci Rep.* 2020;10(1):8360. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65007-y>
10. Radaic A, Kapila YL. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:1335-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.02.010>
11. Dashper SG, Mitchell HL, Le Cao K-A, Carpenter L, Gussy MG, Calache H, Gladman SL, et al. Temporal development of the oral microbiome and prediction of early childhood caries. *Sci Rep.* 2019;9(1):19732. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56233-0>
12. Коваленко НІ, упорядник. Нормальна мікрофлора та мікрофлора при патологічних процесах порожнини рота. Метод. вказ. Харків: ХНМУ; 2021. 52 с.
13. Долинчук ЛВ. Клініко-лабораторне обґрунтування профілактики та лікування ускладнень після операції видалення зуба за ортодонтичними показаннями в дітей [дисертація]. Чернівці; 2022. 242с.
14. Grier A, Myers JA, O'Connor TG, Quivey RG, Gill SR, Копычка-Kedzierawski DT. Oral Microbiota Composition Predicts Early Childhood Caries Onset. *J of Dental Research.* 2021;100(6):599-607. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520979926>
15. Mirsalikhova F, Hamidov I, Akhmedov A. Specific aspects of microbiocenosis of soft tissues of parodont in Children and teenagers. *The Scientific Heritage.* 2019;40(2):33-5.
16. Reyzvikh OE, Makarenko OA, Shnaider SA, Babenya AA, Klenovskaya SV. Markers of inflammation and antioxidant system in the oral fluid of 12-year-old children, depending on the body mass index. *World of Medicine and Biology.* 2021;1(75):139-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2021-1-75-139-143>
17. Contaldo M, Lucchese A, Lajolo C, Rupe C, Di Stasio D, Romano A, et al. The Oral Microbiota Changes in Orthodontic Patients and Effects on Oral Health: An Overview. *J Clin Med.* 2021;10(4):780. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10040780>
18. Годованець ОІ, Долинчук ЛВ. Ускладнення після операції видалення зуба за ортодонтичними показаннями та їх причини. *Клінічна стоматологія.* 2021;4:15-9. DOI: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2021.4.12788>

STATE OF MICROBIOCENOSY AND DEFENSIVE MECHANISMS OF THE ORAL CAVITY OF CHILDREN IN THE DYNAMICS OF OBSERVATION AFTER THE SURGERY OF TOOTH REMOVAL FOR ORTHODONTIC INDICATIONS

Ok. Godovanets, N. Kuzniak, A. Bambuliak, R. Dmytrenko, L. Lopushniak

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

Summary.

In children, tooth extraction is performed not only in the presence of odontogenic inflammatory processes, but also for orthodontic indications. One of the main conditions for the qualitative course of the process of epithelialization of the socket after tooth extraction is a sufficiently high level of hygiene, a certain species composition of the resident microflora and the state of the protective mechanisms of the oral cavity.

The aim of the study was to identify changes in the microbiocenosis and protective reactions of the oral cavity of children after tooth extraction for orthodontic indications.

Material and methods. To establish the effectiveness of prevention and treatment of complications, two observation groups were under observation: the main group (n=30), whose children were treated with the developed drug complex, and the comparison group (n=29), where the tooth extraction operation was performed without any additional actions. It should be noted that the patients involved in the study did not have concomitant somatic pathology. To prevent post-extraction complications, we proposed a method of pharmacological influence on the condition of the tissues of the maxillofacial area of orthodontic patients before the start of the surgical stage of treatment. The complex we developed is aimed at increasing the protective capabilities and normalizing the microbiocenosis of the oral cavity of children and involves the systemic use of a vitamin-mineral preparation, an immunomodulator and a probiotic at the local level. Statistical processing of the data was carried out using the methods of variation statistics using the Statistica statistical software package. The law of distribution of the studied traits was checked for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. The hypothesis that the law of distribution of the sample population is normal was accepted at the significance level of $\alpha=0.05$. Two samples were compared using the Student-Fisher test if the hypothesis of the normal distribution of both samples was accepted. The study was conducted in accordance with the main provisions of the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (4 April 1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for the Ethical Principles of Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2013), ICH GCP (1996), Orders of the Ministry of Health of Ukraine No.690 dated 23.09.2009, No.944 dated 14.12.2009, No.616 dated 03.08.2012. The Biomedical Ethics Commission of the Bukovinian State Medical University (Protocol No. 3 of 17 September 2021) did not find any violations of moral and legal norms during the research work. The study was performed within the framework of the research work of the Department of Paediatric Dentistry of Bukovinian State Medical University on the topic 'Development of methods for the prevention and treatment of major dental diseases in children, taking into account the risk factors for their development' (SR No. 0121U110122).

Results. The study of oral fluid of children who underwent tooth extraction for orthodontic indications against the background of pharmacological correction showed the restoration of its protective functions (an increase in lysozyme activity by 20.52 % ($p<0.05$), sIgA level by 6.26 % against the background of a decrease in total protein content by 21.34 % ($p<0.05$) and IL-4 concentration by 21.22 % ($p<0.05$)) and antioxidant protection (an increase in catalase activity by 46.4 2 % ($p<0.05$), superoxide dismutase by 15.53 %, the level of HS groups by 24.58 % ($p<0.05$), G-SH by 60.87 % ($p<0.05$), inactivation of glutathione peroxidase by 14.08 % and restoration of glutathione reductase function by 15.21 %), which ensured the course of postoperative period without complications.

Conclusions. The oral microbiocenosis of children who used the agents proposed by us during the surgical stage of orthodontic treatment demonstrated quantitative and qualitative changes (the total microbial count decreased by 20.75 % ($p<0.05$)), the number of pathogenic and opportunistic bacteria decreased by 2.09 times, Str. mutans – by 3.0 times against the background of an increase in the number of lactobacilli by 2.34 times and the complete absence of Candida species, which was a prerequisite for the normal course of the wound process.

Key words: Oral Microbiocenosis; Immunoglobulins; Lysozyme; Tooth Extraction; Orthodontic indications; Children.

Контактна інформація:

Годованець Оксана Іванівна – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної роботи та міжнародних зв'язків Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58159912200>

Researcher ID: B-7111-2017

Кузняк Наталя Богданівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: kuzniak_natalia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4020-7597>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208746368>

Researcher ID: D-5101-2017

Бамбуляк Андрій Васильович – доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: bambuljak.andrij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6383-9327>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211214456>

Researcher ID: D-5790-2017

Дмитренко Роман Романович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: dmytrenko_roman@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>

Researcher ID: D-5534-2017

Лопушняк Леся Ярославівна – кандидат медичних наук, асистент, кафедра анатомії людини ім. М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: lopushniak.lesia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orsid.org/0000-0001-8362-406X>

Contact Information:

Oksana Godovanets – Doctor of Medicine, Professor, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work and International Relations, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58159912200>

Researcher ID: B-7111-2017

Natalya Kuzniak – doctor of medical sciences, professor, head of the department of surgical stomatology and maxillofacial surgery of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: kuzniak_natalia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4020-7597>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208746368>

Researcher ID: D-5101-2017

Andrii Bambuliak – doctor of medical sciences, associate professor, associate professor of the department of surgical dentistry and maxillofacial surgery of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: bambuljak.andrij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6383-9327>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211214456>

Researcher ID: D-5790-2017

Roman Dmytrenko – candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the department of surgical dentistry and maxillofacial surgery of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: dmytrenko_roman@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>

Researcher ID: D-5534-2017

Lesia Lopushniak – candidate of medical sciences, assistant, department of human anatomy named after M. G. Turkevich Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: lopushniak.lesia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orsid.org/0000-0001-8362-406X>

Надійшло до редакції 10.06.2024 р.

Підписано до друку 15.09.2024 р.



UDC: [616-053.81+616.716.1]:616.314-089.23

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.21

*I. Skrypnyk*¹, *S. Shnaider*², *O. Dienha*²,
*Zh. Novikova*², *S. Rachynskyi*²,
*O. I. Demyd*³

Bogomolets National Medical University¹
(Kyiv, Ukraine),

State Establishment «The Institute of Stomatology
and Maxillo-facial Surgery National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»²

(Odesa, Ukraine),
Odesa National Medical University³
(Odesa, Ukraine)

EFFECTIVENESS OF DISTRACTION AND ORTHOGNATHIC INTERVENTION IN THE TREATMENT OF MESIAL OCCLUSION IN PATIENTS WITH MAXILLARY UNDERDEVELOPMENT

Summary

Mesial occlusion is a complex orthodontic pathology that adversely affects facial aesthetics, masticatory function, and patient quality of life, making timely treatment critical. One of the modern methods of correction is distraction osteogenesis, which allows gradual expansion of bone structures while minimizing the risk of relapse. The choice of treatment is based on the patient's clinical presentation, with distraction being a priority in cases where traditional surgery is contraindicated.

Aim of the study was a detailed analysis of the effectiveness and safety of various treatment methods for mesial occlusion in adult patients with maxillary underdevelopment.

Material and methods. The study included 15 adolescent patients between the ages of 19 and 23 with skeletal mesial occlusion. Baseline diagnostic data were obtained for each patient, and the volume of bone tissue in the vestibulo-oral direction at the site of planned implant placement was assessed during preparation for implant placement. Statistically significant differences between alternative quantitative characteristics with normal distributions were evaluated using Student's *t*-test. A difference was considered statistically significant at $p < 0.01$. The study was carried out in compliance with the main provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (4 April 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2013), ICH GCP (1996), orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009, No. 944 of 14.12.2009, No. 616 of 03.08.2012. The work is a fragment of the research project «Correction of violations of osteogenesis processes in the treatment and prevention of complications of dental diseases wartime» state registration No. 0123U103247.

Results. The results of the study showed that in adult patients, orthognathic surgery ensures favorable skeletal outcomes for maxillary mesialization. However, when the replacement of lateral incisors with canines is feasible, this treatment approach may reduce the number of rehabilitation stages while achieving dentoalveolar relationships that conform to normal standards. The use of distraction osteogenesis in adult patients has yielded good results and may be justified in cases of critical reduction of maxillary body dimensions or contraindications to conventional orthognathic surgery.

Conclusion. Distraction osteogenesis and orthognathic procedures effectively correct mesial occlusion, ensuring a stable increase in the sagittal dimension of the maxilla and improving occlusion. Replacement of lateral incisors with canines minimizes the need for additional surgery in cases of agenesis. The choice of treatment method should be based on individual clinical indications and risk assessment for each patient.

Key words: *Mesial Occlusion; Distraction Osteogenesis; Orthognathic Intervention; Maxilla; Adults.*

Introduction

Mesial occlusion is one of the most complex forms of orthodontic pathology, characterized by disruptions in the harmony of the facial skeleton and dental occlusion, significantly affecting aesthetics, functional capabilities, and the quality of life of patients [1, 2]. According to modern research, the severity of malocclusion directly impacts patients' ability to chew food and other aspects of daily life, emphasizing the importance of effective and timely treatment for such conditions [3].

In recent years, there has been increasing interest in the use of distraction osteogenesis as an alternative to traditional orthognathic surgery. Distraction osteogenesis allows for the gradual expansion of bone structures, facilitating soft tissue adaptation and reducing the risk of relapse commonly associated with more invasive surgical procedures [4, 5]. This approach is particularly relevant for patients with

a pronounced deficiency in the sagittal dimension of the maxilla or in cases where traditional orthognathic surgery is contraindicated [6, 7].

In addition, the choice of method for replacing lateral incisors in patients with agenesis is a critical consideration. In certain cases, replacement of the lateral incisors with canines is a rational approach because it reduces the number of surgical procedures and shortens the treatment period while maintaining functionally and esthetically optimal dental relationships [8, 9]. However, the decision regarding the therapeutic strategy should be made on an individual basis, taking into account the clinical presentation and diagnostic data of each patient [10].

It is also important to consider the potential complications and risks associated with different treatment modalities. Traditional orthognathic procedures, such as the Le Fort I osteotomy, can be associated with serious complications,

including blindness, making distraction osteogenesis a more attractive option for certain patient populations [11]. However, the need for prolonged treatment and the use of external devices are factors that must be considered when planning treatment [12].

Taking the above into consideration, the results obtained will allow the development of well-founded clinical recommendations for the selection of the optimal treatment strategy to achieve stable functional and aesthetic results, which have a significant impact on improving the patient's quality of life [1, 2, 13].

Aim of the study was to conduct a detailed analysis of the effectiveness and safety of various treatment methods for mesial occlusion in adult patients with maxillary underdevelopment.

Material and methods. The study included 15 patients with completed growth who presented to the Department of Orthodontics, Bogomolets National Medical University, aged 19 to 23 years, with skeletal mesial occlusion partially or completely caused by maxillary underdevelopment and agenesis of the maxillary lateral incisors.

Inclusion criteria for the group were bilateral absence of maxillary lateral incisors, absence of transverse anomalies, and mesial occlusion with normal SNB angle values.

For each patient, baseline diagnostic data were obtained, including gender, analysis of Bolton's diagnostic models [12] to exclude size discrepancies between the maxilla and mandible (in permanent occlusion), ANB angle values on lateral cephalometric radiographs (LCR), inclination angle of the maxillary central incisors to the maxillary plane on LCR, and WITS assessment.

The following procedures were performed for the patients:

- preparation for distraction in the area of the lateral incisors using a fixed technique and horizontal distraction;

- preparation for orthognathic intervention involving maxillary mesialization;

- preparatory measures for implantation;

- substitution of lateral incisors with canines and orthognathic intervention involving maxillary mesialization.

For patients undergoing preparation for implantation, the volume of bone tissue in the vestibulo-oral direction at the site of the planned implantation was also taken into account.

The results were processed by variational statistical methods of analysis using the software Microsoft Office Excel 2016. Statistical processing of experimental study results was carried out by the methods of variational analysis using Student's t-test. The difference was considered statistically significant at $p < 0.01$ [14].

The study was carried out in compliance with the main provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (4 April 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2013), ICH GCP (1996), orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009, No. 944 of 14.12.2009, No. 616 of 03.08.2012.

The work is a fragment of the research project «Correction of violations of osteogenesis processes in the treatment and prevention of complications of dental diseases wartime» state registration No. 0123U103247.

Results and discussion

Evaluation of the patients' initial diagnostic data revealed significant deviations from the norm. Depending on the specific characteristics of the shape, width, and color of the central incisors and canines, some patients underwent surgical maxillary mesialization with canine replacement of the lateral incisors after orthodontic preparation. In others, the approach was to create space for subsequent prosthetic replacement of the lateral incisors.

The systematized baseline diagnostic data and treatment outcomes are presented in Table 1.

Table 1

Average values of baseline diagnostic data and treatment outcomes in patients with agenesis of lateral incisors and mesial occlusion, M \pm m

Parameter	Measures	Before treatment	Fixed technique + distraction	Fixed technique + orthognathic surgery	Substitution with canines + orthognathic surgery
ANB, degrees		-2,8 \pm 0,2	1,2 \pm 0,3*	3,4 \pm 1,7*	2,4 \pm 0,6*
Proclination of central incisors, degrees		105,1 \pm 2,6	112,3 \pm 2,7	113,4 \pm 3,8*	110,4 \pm 4,1
WITS, mm		-1,1 \pm 0,4	1,2 \pm 0,3*	3,2 \pm 0,5*	2,3 \pm 0,5*
Space for lateral incisor crown, mm		-	7,2 \pm 0,7	6,4 \pm 1,8	-
Space between adjacent tooth apices, mm		-	4,9 \pm 0,4	3,8 \pm 0,5	-

Note: * – values differ significantly from pre-treatment values, $p < 0,05$

The treatment results show a significant and statistically reliable increase in the ANB angle in both subgroups, averaging 3.4 \pm 1.7 mm and 2.4 \pm 0.6 mm, respectively. Hypercorrection of the maxillary position was intentionally included in the treatment plan to compensate for possible future relapse.

The WITS values and the incisor proclination were significantly higher in the subgroup where the treatment plan included the creation of spaces for the lateral incisors compared to the subgroup where the lateral incisors were replaced with canines. These values were 3.2 \pm 0.5 mm versus 2.3 \pm 0.5 mm and 113.4 \pm 3.8 $^\circ$ versus 110.4 \pm 4.1 $^\circ$, respectively.

Comparing these two treatment plans, we believe that when it is feasible to replace missing lateral incisors with canines, this approach is preferable. First, it reduces the «treatment burden» on the patient by automatically eliminating implant placement and prosthetic restoration from the treatment plan. Second, this plan preserves the inclination of the central incisors, which is optimal both functionally and esthetically.

In certain cases, distraction osteogenesis can serve as an alternative to classical orthognathic surgery. Distraction is more commonly used for the mandible because significant one-time movements of its fragments can lead to relapse due to muscle traction attached to the mandibular body. The gradual nature of distraction helps to avoid this by allowing time for muscle adaptation. However, in some cases, distraction may be the method of choice for adult maxillofacial surgery. This may be justified by individual structural features of the facial skeleton that place them at higher risk for surgical complications. Given that blindness is one of the potential complications of Le Fort I osteotomy, distraction may be a reasonable option despite its drawbacks, such as longer treatment time and, in complex cases, the need to use extraoral devices.

In our opinion, maxillary distraction can also be justified when there is a pronounced deficiency in the sagittal dimension of the maxilla and its base, along with the absence of not only the lateral incisors but also other teeth, either due to agenesis or loss from other causes. In such situations, the grafting of additional bone volume may be practically essential for a complete reconstruction of the dental arch.

In the patients of the third subgroup, the application of distraction yielded positive results: the ANB angle averaged $1.2 \pm 0.3^\circ$ after treatment, the WITS value averaged 1.2 ± 0.3 mm, and the incisor inclination remained at the pre-treatment level with an average of $112.3 \pm 2.7^\circ$. As in the second subgroup, distraction allowed the creation of significant space for the lateral incisors – 7.2 ± 0.7 mm at the crown level and 4.9 ± 0.4 mm at the root apex level (Table 1).

Thus, in adult patients, orthognathic surgery provides favorable skeletal results for maxillary mesialization. However, when the replacement of lateral incisors with canines is feasible, such a treatment plan may reduce the number of rehabilitation phases while achieving normal dentoalveolar relationships. The use of distraction osteogenesis in adult patients has shown good results and may be justified in cases of critical reduction of maxillary body dimensions or in the presence of contraindications to classical orthognathic surgery.

References:

1. Palomares NB, Celeste RK, Miguel JA. Impact of orthosurgical treatment phases on oral health-related quality of life. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;149(2):171-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.07.032>
2. Choi SH, Kim JS, Cha JY, Hwang CJ. Effect of malocclusion severity on oral health-related quality of life and food intake ability in a Korean population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;149(3):384-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.08.019>
3. Alshammari A, Almotairy N, Kumar A, Grigoriadis A. Effect of malocclusion on jaw motor function and chewing in children: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2022;26(3):2335-51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04356-y>
4. de Lira Ade L, Prado S, Araújo MT, Sant'Anna EF, Ruellas AC. Distal movement of upper permanent molars using midpalatal mini-implant. *Dental Press J Orthod.* 2013;18(2):18.e1-5. DOI: <https://doi.org/10.1590/s2176-94512013000200006>
5. Gianelly AA. Distal movement of the maxillary molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;114(1):66-72. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0889-5406\(98\)70240-9](https://doi.org/10.1016/s0889-5406(98)70240-9)

Conclusions

1. Distraction osteogenesis and orthognathic intervention are effective methods for correcting mesial occlusion in adult patients with maxillary underdevelopment. Both methods provide a stable sagittal enlargement of the maxilla and an improvement in the occlusal relationships, as evidenced by a statistically significant increase in the ANB angle and WITS values after treatment.

2. Replacement of the lateral incisors with canines is a reasonable approach for patients with agenesis because it reduces the number of rehabilitation stages and allows achieving optimal dentoalveolar relationships while minimizing the need for additional surgical procedures such as implantation.

3. The use of distraction osteogenesis may be justified in cases of significant deficiency in maxillary body dimensions, especially when there are contraindications to classical orthognathic surgery. This method prevents relapse by gradually moving bone fragments and facilitates soft tissue adaptation.

4. The results confirm that both methods – distraction and orthognathic surgery – have their advantages and can be used successfully depending on individual clinical indications. The choice of a specific method should be based on a comprehensive analysis of diagnostic data and risk assessment for each patient.

Prospects for further research

Future research on the treatment of mesial occlusion with distraction osteogenesis and orthognathic surgery offers the opportunity to refine the methods for correcting this condition. Emphasis should be placed on long-term stability of results and prevention of relapse. Continued research into the tissue biological responses to distraction, particularly in the context of bone regeneration and soft tissue adaptation, is essential. An important avenue for advancement is the implementation of personalized treatment protocols based on individual patient characteristics. In addition, further integration of minimally invasive techniques and bioactive materials could reduce the risk of complications and accelerate healing processes.

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

Financing: Self-financed (This article was published without financial support).

6. Yosra T, Abdoul Hafizou RA, Fatima Z, Hicham B. Orthosurgical approach of a skeletal class III malocclusion with mandibular laterognathia: a case report. *Ann Med Surg.* 2023;85(6):2965-73. DOI: <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000000591>
7. Paranna S, Shetty P, Anandakrishna L, Rawat A. Distalization of Maxillary First Permanent Molar by Pendulum Appliance in Mixed Dentition Period. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2017;10(3):299-301. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1454>
8. Londono J, Ghasemi S, Moghaddasi N, Baninajarian H, Fahimipour A, Hashemi S, et al. Prevalence of malocclusion in Turkish children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res.* 2023;9(4):689-700. DOI: <https://doi.org/10.1002/cre2.771>
9. Kinzinger GSM, Wehrbein H, Gross U, Diedrich PR. Molar distalization with pendulum appliances in the mixed dentition: effects on the position of unerupted canines and premolars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;129(3):407-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.12.004>
10. De Ridder L, Aleksieva A, Willems G, Declerck D, Cadenas de Llano-Perula M. Prevalence of Orthodontic Malocclusions in Healthy Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(12):7446. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19127446>
11. Caruso S, Nota A, Ehsani S, Maddaloni E, Ojima K, Tecco S. Impact of molar teeth distalization with clear aligners on occlusal vertical dimension: a retrospective study. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):182. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0880-8>
12. Bolton WA. The clinical application of a tooth-size analysis. *Am J Orthod.* 1962; 48(7):504-29. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(62\)90129-X](https://doi.org/10.1016/0002-9416(62)90129-X)
13. Antoun JS, Fowler PV, Jack HC, Farella M. Oral health-related quality of life changes in standard, cleft, and surgery patients after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015;148(4):568-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.03.028>
14. Rohach IM, Keretsman AO, Sitkar AD. Pravyi'no vybranyi metod statystychnoho analizu – shliakh do yakisnoi interpretatsii danykh medychnykh doslidzhen' [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research]. *Naukovyi visnyk Uzhhorods'koho universytetu. Seriya: Medytsyna.* 2017;2:124-8. (in Ukrainian)

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИСТРАКЦІЇ ТА ОРТОХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ У ЛІКУВАННІ МЕЗІАЛЬНОГО ПРИКУСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДЕФІЦИТОМ РОЗВИТКУ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

*І. Л. Скрипник¹, С. А. Шнайдер², О. В. Деняга²,
Ж. О. Новікова³, С. В. Рачинський³, О. І. Демид³*

**Національний медичний університет імені О. О. Богомольця¹
(м. Київ, Україна),**

**Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»²
(м. Одеса, Україна),**

**Одеський національний медичний університет³
(м. Одеса, Україна)**

Резюме.

Мезіальний прикус – це складна ортодонтична патологія, яка негативно впливає на естетику обличчя, функції жування та якість життя пацієнтів, тому важливе своєчасне лікування. Одним із сучасних методів корекції є дистракція остеогенезу, яка дозволяє поступово розширювати кісткові структури, знижуючи ризик рецидивів. Вибір лікування залежить від клінічної картини пацієнта, причому дистракція може бути пріоритетною у разі протипоказань до традиційних операцій.

Мета дослідження – детальний аналіз ефективності та безпечності різних методів лікування мезіального прикусу у дорослих пацієнтів із дефіцитом розвитку верхньої щелепи.

Матеріал і методи. У дослідженні брали участь 15 пацієнтів із завершеним ростом у віці від 19 до 23 років із скелетним мезіальним прикусом. Для кожного пацієнта було визначено значення базового набору діагностичних даних; при підготовці до імплантації враховували об'єм кісткової тканини у вестибулооральному напрямку в місці запланованої імплантації. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,01$. Дослідження виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 4.04. 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Корекція порушень процесів остеогенезу при лікуванні та профілактиці ускладнень стоматологічних захворювань у воєнний час» № держреєстрації 0123U103247.

Результати. Результати обстеження показали, що у дорослих пацієнтів ортогнатична хірургія забезпечує хороші скелетні результати при мезіалізації верхньої щелепи. Проте при можливості заміщення латеральних різців іклами такий план лікування може зменшити кількість етапів реабілітації, при цьому можна отримати дентоальвеолярні співвідношення, що відповідають нормі. Застосування дистракційного остеогенезу у дорослих пацієнтів давало хороші результати та може бути виправданим при критичному зменшенні розмірів тіла верхньої щелепи та наявності протипоказань до класичної ортогнатичної хірургії.

Висновок. Дистракція остеогенезу та ортохірургічні втручання ефективно коригують мезіальний прикус, забезпечуючи стабільне збільшення сагітального розміру верхньої щелепи та покращення оклюзії. Замінення латеральних різців іклами мінімізує необхідність додаткових хірургічних втручань при агенезії. Вибір методу лікування повинен базуватися на індивідуальних клінічних показаннях та оцінці ризиків для кожного пацієнта.

Ключові слова: мезіальний прикус; дистракція; ортохірургічне втручання; верхня щелепа; дорослі.

Contact information:

Iryna Skrypnyk – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Orthodontics and Propaedeutics of Prosthetic Dentistry, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

e-mail: irynaskrypnyk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3393-4649>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57222955818>

Stanislav Schnaider – Doctor of Medicine, Professor, Director, State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Odesa, Ukraine).

e-mail: androdental@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8857-5826>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57199274321>

Oksana Dienha – Doctor of Medicine, 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>

Zhanna Novikova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Paediatric Dentistry, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: zhanna.novikova@onmedu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3930-7929>

Serhii Rachynskiy – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: serhii.rachynskiy@onmedu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8857-5826>

Oleksandr Demyd – PhD in Medicine, Assistant of the Department of Dentistry, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: oleksandr.demyd@onmedu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6770-2929>

Контактна інформація:

Скрипник Ірина Леонідівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри ортодонції та пропедевтики ортопедичної стоматології, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).

e-mail: irynaskrypnyk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3393-4649>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57222955818>

Шнайдер Станіслав Аркадійович – доктор медичних наук, професор, директор, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса, Україна).

e-mail: androdental@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8857-5826>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57199274321>

Деньга Оксана Василівна – доктор медичних наук, професор, завідувача відділом епідеміології та основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонції, Державна установа «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>

Новікова Жанна Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри стоматології дитячого віку, Одеський національний медичний університет (м. Одеса, Україна).

e-mail: zhanna.novikova@onmedu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3930-7929>

Рачинський Сергій Володимирович – кандидат медичних наук, асистент, Одеський національний медичний університет (м. Одеса, Україна).

e-mail: serhii.rachynskiy@onmedu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8857-5826>

Демид Олександр Іванович – кандидат медичних наук, асистент кафедри стоматології, Одеський національний медичний університет (м. Одеса, Україна).

e-mail: oleksandr.demyd@onmedu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6770-2929>



Received for editorial office on 11/06/2024

Signed for printing on 15/09/2024

УДК: 613.888.151.7-048.58-021.161(477)
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.22

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ ТА ОЦІНКА ЇХ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ

К. О. Калько¹, Ю. С. Букачару²,
Г. О. Буденкова¹, М. В. Савохіна³,
І. Ю. Борисюк⁴, О. В. Геруш²,
А. В. Кононенко³

Одеський національний університет
ім. І. І. Мечникова¹ (м. Одеса, Україна),
Буковинський державний медичний університет²
(м. Чернівці, Україна),
Національний фармацевтичний університет³
(м. Харків, Україна)
Міжнародний гуманітарний університет⁴
(м. Одеса, Україна)

Резюме

Гормональна контрацепція широко використовувалася протягом десятиліть та характеризується тенденцією до постійного вдосконалення. При застосуванні КОК спостерігаються так звані онкологічні (зниження ризику раку ендометрію, яєчників і колоректального раку) та неонкологічні (зменшення андрогенних ефектів і полегшення проблем, пов'язаних з менструацією) переваги препаратів.

Метою роботи було дослідження асортименту комбінованих оральних контрацептивів (КОК) зареєстрованих на фармацевтичному ринку України та оцінка їх соціально-економічної доступності на прикладі Аптеки АКС № 55 (м. Одеса, вул. Костанді 162/2) за 2023 рік.

Матеріали та методи дослідження. Було використано аналітичні (дані Державного реєстру лікарських засобів та пошукової системи *tabletki.ua*) та фармакоеконімічні (оцінка економічної доступності за показником адекватності платоспроможності *Ca.s*) методи дослідження.

Результати та обговорення. Встановлено, що станом на 15 травня 2024 року в Україні зареєстровано 36 торгових назв (ТН) препаратів КОК зарубіжного виробництва. Лівову частку ринку представлено КОК IV покоління – 60 % від загального асортименту. КОК III, II та I покоління складають відповідно 23, 14 та 3 % ТН препаратів. Тип композиції, яка містить тільки прогестин представлена 2 ТН препаратів. Встановлено, що серед 12 ТН КОК препарати – «Регулон № 3*21» таб.; «Фемостон 1/10 № 56» таб. та «Ригевідон № 63» таб. належать до середньодоступних (*Ca. s.* = 6,5-7,5 %). Усі інші 9 ТН КОК належать до високодоступних (*Ca. s.* менше 5 %).

Висновки. Асортимент КОК зареєстрованих на фармацевтичному ринку України повністю забезпечений імпортованими виробниками та немає жодного препарату українського виробництва. Це свідчить про потребу населення України, зокрема жінок у розширенні асортименту КОК препаратами вітчизняного виробництва та про перспективи розвитку фармацевтичної галузі для задоволення цієї потреби в умовах впровадження заходів щодо імпортозаміщення цих груп препаратів. За результатами соціально-економічної доступності КОК встановлено, що ці препарати належать до категорії високо- та середньодоступних для населення держави.

Ключові слова: комбіновані оральні контрацептиви; фармацевтичний ринок; соціально-економічна доступність.

Вступ

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) – це група препаратів, що широко застосовуються серед жінок репродуктивного віку у всьому світі та містять у своєму складі прогестин та естроген або лише прогестин [1, 2, 3]. На сьогодні КОК залишаються одним із найпоширеніших методів контрацепції, який використовують жінки дітородного віку, що складає приблизно 151 мільйон споживачів у всьому світі [4, 5]. Широкого застосування КОК набули також у осіб із дерматологічними проблемами та задля покращення загальної передменструальної симптоматики у жінок із передменструальним синдромом або передменструальним дисфоричним розладом [6, 7, 8]. Особливу цінність для клініцистів та жінок, які їх застосовують мають лікувально-профілактичні та онкопротективні властивості КОК, які полягають у зниженні ризику позаматкової вагітності (на 90 %); розвитку раку яєчників та ендометрію (на 50-80 %); колоректального раку (на 40-50 %); хоріонепітеліоми (на 100 %) залежно

від тривалості застосування та ризику розвитку (на 40 %) доброякісних захворювань молочної залози (МЗ) [9].

На сьогодні на фармацевтичному ринку доступні три різні типи: комбіновані таблетки, таблетки, що містять тільки прогестин, і таблетки для тривалого застосування. Препарати відрізняються за складом гормонів та схемою їх застосування. Враховуючи, що КОК містять два синтетичних стероїдних гормони: прогестин і естроген, етинілестрадіол є домінуючим естрогеном у поєднанні з різними прогестинами, такими як левоноргестрел, номегестрел, етоногестрел, дезогестрел, норетиндрон, дієногест, дроспіренон, норг-естимейт або норелгестромін [10].

Аналіз сучасного асортименту КОК представлених на фармацевтичному ринку України та оцінка їх соціально-економічної доступності є надзвичайно актуальною проблемою на сьогодні оскільки не є висвітленою в інформаційних джерелах та наведена лише в застарілих публікаціях [11, 12, 13, 14, 15, 16].

Метою даної роботи було провести аналіз асортименту комбінованих оральних контрацептивів зареєстрованих на фармацевтичному ринку України та оцінити їх соціально-економічну доступність.

Практичне значення роботи полягає в тому, що попередження та планування вагітності, застосування КОК при лікуванні гормональних порушень та гінекологічних захворювань відноситься до соціально-значущих проблем практичної медицини. Знання асортименту КОК та оцінка їх соціально-економічної доступності з позиції купівельної спроможності за врахуванням показника середньомісячної зарплати пересічного громадянина сприятиме вирішенню даної проблематики.

Матеріали та методи дослідження. Враховуючи дані Державного реєстру лікарських засобів (<http://www.drllz.com.ua/>) та аналітично-пошукової системи (<https://tabletki.ua/category/572/odessa/>) було проведено аналіз асортименту зареєстрованих на фармацевтичному ринку КОК.

Аналіз асортименту КОК зареєстрованих на фармацевтичному ринку України був проведений за такими критеріями:

- ✓ типи/композиції: комбінована таблетка чи тільки прогестин;
 - ✓ за типом гестагену та вмістом естрогенів відповідно до покоління: I, II, III, IV;
 - ✓ зарубіжний чи вітчизняний виробник;
- Аналіз економічної доступності КОК був проведений на основі даних щодо об'ємів реалізації та цін на КОК Аптеки АКС № 55, м. Одеса вул. Костанді 162/2 за 2023 рік.
- Для оцінки економічної доступності був розрахований показник адекватності платоспроможності (Ca.s.) за формулою $Ca.s. = (P/Wa.w.) \times 100\%$ [17], де Ca.s. – коефіцієнт адекватності платоспроможності; Wa.w – середня місячна заробітна плата середньостатистичного українця за 2023 та по кварталах року взята із сайту Міністерства фінансів України та наведена в таблиці 2.1; P – середня роздрібна ціна місячного курсу лікування препаратом, яка враховуючи особливості прийому КОК відповідає вартості упаковки препарату. Прийнято вважати, що препарати, які мають Ca.s.
- менше 5 % є високодоступними;
 - від 5 % до 15 % – середньодоступними
 - більше 15 % – малодоступними [17, 18, 19, 20].

Таблиця 1

Дані щодо середньої заробітної плати в Україні помісячно та поквартально

2023	Середня зарплата (ПФУ), грн.	
січень	12644,98	12954,12333
лютий	12794,11	
березень	13423,28	
квітень	13626,02	14582,68
травень	14109,64	
червень	16012,38	
липень	13996,68	14097,73
серпень	13778,13	
вересень	14518,38	
жовтень	14882,88	15567,57333
листопад	14983	
грудень	16836,84	
за год	14308,46	14301,13692

Результати та їх обговорення

За даними Державного реєстру лікарських засобів встановлено, що станом на 15 травня 2024 року в Україні зареєстровано 36 торгові назви (ТН) препаратів комбінованих оральних контрацептивів (табл. 2). Усі зареєстровані КОК є препаратами рецептурного відпуску. Левову

частку ринку представлено КОК IV покоління – 21 ТН, що складає 60 % від загального асортименту. КОК III, II та I покоління складають відповідно 23, 14 та 3 % та представлені 8, 4 та 1 ТН препаратів. Тип композиції, яка містить тільки прогестин на фармацевтичному ринку України представлена 2 ТН препаратів (табл. 2; рис. 1).

Таблиця 2

Аналіз асортименту комбінованих оральних контрацептивів зареєстрованих на фармацевтичному ринку України

№	Назва випуску (ЛФ, дозування, упаковка)	Склад діючих речовин	Виробник
Типи/композиції: Комбінована таблетка			
КОК першого покоління			
1	ДІАНЕ-35 таб. вк. обол. по 21 таб. у блістері з календарною шкалою; по 1 блістеру в картонній коробці	1 таб. вк. обол. містить: етинілестрадіолу 0,035 мг, ципротерону ацетату 2 мг	Байер Ваймар ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина
КОК другого покоління			
1	РИГЕВІДОН таб. вк. обол. по 21 таб. у блістері; по 1 або 3 блістери разом із картонним футляром для зберігання блістера у пачці	1 таб. вк. обол. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та левоноргестрелу 0,15 мг	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина

Продовження таблиці 2

№	Назва випуску (ЛФ, дозування, упаковка)	Склад діючих речовин	Виробник
2	ТРИ-РЕГОЛ таб. вк. обол. комбі-уп. № 21x1, № 21x3: по 21 таб. в блістері (6 таб. рожевого кольору, 5 таб. білого кольору, 10 таб. темно-жовтого кольору), по 1 або 3 блістери разом з картонним футляром для зберігання блістерів в паці	1 таб. рожевого кольору містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та левоноргестрелу 0,05 мг; 1 таб. білого кольору містить: етинілестрадіолу 0,04 мг, левоноргестрелу 0,075 мг; 1 таб. темно-жовтого кольору містить: етинілестрадіолу 0,03 мг, левоноргестрелу 0,125 мг	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
3	ЛЕВЕРЕТ МІНІ таб. вк. плів. обол. 0,10 мг/0,02 мг; по 21 таб. в блістері; по 1, 3 або по 6 блістерів в картон.коробці	1 таб. містить: етинілестрадіолу 0,02 мг та левоноргестрелу 0,1 мг	Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія
4	ЦЕРІНТА таб., по 21 таб. у блістері; по 1 блістеру в картон. коробці	1 таб. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та левоноргестрелу 0,15 мг	Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд., Індія
КОК третього покоління			
1	РЕГУЛОН® таб. вк. обол., 0,15 мг/0,03 мг, по 21 таб. у блістері	етинілестрадіолу 0,03 мг дезогестрелу 0,15 мг	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
2	ЛОГЕСТ® таб. вк. обол. по 21 таб. у блістері з календаршкалою; по 1 блістеру у паці	1 таб. вк. обол. містить етинілестрадіолу 20 мкг і гестодену 75 мкг	Байер Ваймар ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина
3	ЛІНДІНЕТ 30 таб. вк. плів. обол. по 21 таб. в блістері; по 1 або 3 блістери разом з картон. футляром для зберігання блістера в картон.упаковці	1 таб. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та гестодену 0,075 мг	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
4	ЛІНДІНЕТ 20 таб. вк. обол. по 21 таб. в блістері; по 1 або 3 блістери разом з картон. футляром для зберігання блістера в картон.упаковці	1 таб. містить: етинілестрадіолу 0,02 мг та гестодену 0,075 мг	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
5	МАРВЕЛОН® таб. по 21 таб. в блістері; по 1 блістеру в саше; по 3 саше у картон. упаковці	1 таб. містить: етинілестрадіолу 0,030 мг та дезогестрелу 0,150 мг	Н.В.Органон, Нідерланди
6	НОВІНЕТ таб. вк. обол. 0,15 мг/0,02 мг, по 21 таб. у блістері, по 1 або по 3 блістери в картон. уп.	1 таб. вк. обол. містить: етинілестрадіолу 0,02 мг дезогестрелу 0,15 мг	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
7	ВЕНДІОЛ таб. вк. плів. обол. 0,06 мг/0,015 мг; по 28 таб. у блістері (24 жовті актив. таб. і 4 зелені таб. плацебо); по 1 або по 3 блістери (кожен блістер – у ламін. пакеті- саше з пласким картон. футляром для зберіг. блістера та тижневим календарем- стікером) у картон. упаковці	1 актив. таб. містить: етинілестрадіолу мікронізованого 0,015 мг та гестодену мікронізованого 0,060 мг; 1 таб. плацебо (зелена) діючі речовини: відсутні	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
8	ДЕЗОФЕМІН® 30 таб. вк. плів. обол. по 0,03 мг/0,15 мг по 21 таб. у блістері, по 1, або по 3, або по 6 блістерів у картон. коробці	1 таб. вк. плів. обол. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг, дезогестрелу 0,15 мг	мібе ГмБХ Арцнайміттель, Німеччина
КОК четвертого покоління			
1	ЖАНІН® таб. вк. обол., по 21 таб. у бл.	етинілестрадіолу 0,03 мг дієногесту 2 мг	Байер Ваймар ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина
2	ДЖАЗ таб. вк. обол. по 28 таб. (24 таб. світло- рожевого + 4 таб. (плацебо) білого кольору) у блістері з самоклеючою стрічкою; 1 блістеру в картонній паці	1 уп. містить 28 таб. (24 таб. світло- рожевого та 4 таб. (плацебо) білого кольору); 1 таб. світло-рожевого кольору містить етинілестрадіолу 0,02 мг (у вигляді клатрату з бетадексом) та дроспіреному 3 мг	Байер Ваймар ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина

Продовження таблиці 2

№	Назва випуску (ЛФ, дозування, упаковка)	Склад діючих речовин	Виробник
3	ДЖАЗ ПЛЮС таб., вк. обол. № 28: по 24 таб. рожевого кольору і по 4 таб. світло-оранжевого кольору в блістері; по 1 блістеру в картонній пацці	1 уп. містить 28 таб. (24 таб. рожевого та 4 таб. світло-оранжевого кольору) 1 таб. рожевого кольору містить етинілестрадіолу 0,02 мг (у вигляді клатрату з бетадексом) та дроспіренону 3 мг, левомефолату кальцію 0,451 мг; 1 таб. світло-оранжевого кольору містить левомефолату кальцію 0,451 мг;	Байер Ваймар ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина
4	БЕЛАРА® таб. вк. обол. 2 мг/0,03 мг по 21 таб. у блістері, по 1 або 3 блістери у картонній упаковці	1 таб. вк. обол. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг хлормадинону ацетату 2 мг,	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
5	ЯРИНА® таб. вк. обол. по 21 таб. у блістері з календарною шкалою; по 1 блістеру у паперовому мішечку в картонній пацці	1 таб. вк. обол. містить етинілестрадіолу 0,03 мг та дроспіренону 3 мг	Байер Ваймар ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина
6	ЯРИНА®ПЛЮС таб. вк. обол. № 28: по 21 таб. оранжевого кольору і по 7 таб. світло-оранжевого кольору в блістері; по 1 блістеру в картонній пацці	1 уп. містить 28 таб. вк. обол. (21 таб. оранжевого кольору і 7 таб. світло-оранжевого кольору); 1 таб. оранжевого кольору містить етинілестрадіолу 0,03 мг, дроспіренону 3 мг та левомефолату кальцію 0,451 мг 1 таб. світло-оранжевого кольору містить левомефолату кальцію 0,451 мг	Байер Ваймар ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина
7	ДРОСПІФЕМ® 20 таб. вк. плів. обол., 0,02 мг/3 мг по 28 таб. у блістері (24 актив. таб. рожевого кольору + 4 таблетки плацебо білого кольору); по 1, або по 3, або по 6 блістерів в картонній упаковці	1 актив. таб. рожевого кольору містить: етинілестрадіолу 0,02 мг та дроспіренону 3 мг; 1 таб. плацебо білого кольору не містить активних речовин	мібе ГмБХ Арцнайміттель, Німеччина
8	ДРОСПІФЕМ® 30 таб. вк. плів. обол. по 0,03 мг/3 мг по 21 таб. у блістері; по 1, або по 3, або по 6 блістерів у картонній упаковці	1 таб. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та дроспіренону 3 мг	мібе ГмБХ Арцнайміттель, Німеччина
9	ДЕНОВЕЛЬ® 30 таб. вк. плів. обол. по 0,03 мг/2 мг № 21 таб., по 1 або по 3, або по 6 блістерів у картонній коробці	1 таб. вк. плів. обол. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та дієногесту 2 мг	мібе ГмБХ Арцнайміттель, Німеччина
10	СИЛУЕТ® таб. вк. плів. обол. по 21 таблетці в блістері; по 1 або по 3 блістери разом із картонним футляром для зберігання блістера в пацці	1 таб. вк. плів. обол. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та дієногесту 2 мг	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
11	МАДІНЕТ® таб. вк. плів. обол. по 0,03 мг/2 мг, по 21 таб. у блістері; по 1 або по 3, або по 6 блістерів в картон. короб	1 таб. вк. плів. обол. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та хлормадинону ацетату 2 мг	мібе ГмБХ Арцнайміттель, Німеччина
12	МІЛАНДА таб. вк. плів. обол. 3 мг/0,03 мг по 21 таб. у блістері; по 1 блістеру у картонній упаковці	1 таб. вк. плів. обол. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та дроспіренону 3 мг	Лабораторіос Леон Фарма С. А., Іспанія
13	ВІДОРА таб. вк. плів. обол. 3,0 мг/0,03 мг по 28 таб. в блістері (21 таб. жовтого кольору та 7 таб. білого кольору); по 1 або по 3 блістери в картон. коробці	1 таб. вк. плів. обол. жовтого кольору містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та дроспіренону 3,0 мг	Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія
14	ВІДОРА МІКРО таб. вк. плів. обол. 3,0 мг/0,02 мг по 28 таб. в блістері (21 таб. рожевого кольору та 7 таб. білого кольору)	1 таб. вк. плів. обол. рожевого кольору містить: етинілестрадіолу 0,02 мг та дроспіренону 3,0 мг	Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія
15	ДАРІЛІЯ таб. вк. плів. обол. 3 мг/0,02 мг, по 28 (24+4) таб. у блістері; по 1 (1x24+4) або по 3 (3x24+4) блістери разом з пласким картон. футляром для збер. блістер., тижневим календарем-стікером у картон.упаков.	1 актив. таб. містить: етинілестрадіолу мікронізованого 100 % 0,02 мг, дроспіренону кристалічного 100 % 3 мг; 1 таб. плацебо – діючі речовини відсутні	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина

Продовження таблиці 2

№	Назва випуску (ЛФ, дозування, упаковка)	Склад діючих речовин	Виробник
16	ДІФЕНДА таб. вк. плів. обол. 3 мг/0,02 мг по 28 таб. у блістері (24 таб. рожевого та 4 таб. плацебо білого кольору), по 1 блістеру в пачці з картону	1 таб. рожевого кольору містить: етинілестрадіолу 0,02 мг та дроспіренону 3 мг	Лабораторіос Леон Фарма С. А., Іспанія
17	МІДІАНА таб. вк. плів. обол. по 21 таб. у блістері; по 1 або 3 бліст. разом з картон. футл. для зберіг. блістера в пачці	1 таб. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та дроспіренону 3 мг	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
18	ЖАСТІНДА таб. вк. плів. обол. 2 мг/0,03 мг по 21 таб. у блістері, по 1 або 3 блістери в пачці з картону	1 таб. вк. плів. обол. містить: етинілестрадіолу 0,03 мг та дієногесту 2 мг	Лабораторіос Леон Фарма С. А., Іспанія
19	ЛІБЕРАТТІ® таб. вк. плів. обол. 0,02 мг/3 мг; по 28 (24+4) таб. у блістері; по 1 блістеру разом з календ. шкалою та тримачем для бліст. у коробці з картону	1 таб. вк. плів. обол. (рожева) містить: етинілестрадіолу 0,02 мг, дроспіренону 3 мг	Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія
20	ФЕМІНАТІ® таб. вк. плів. обол. по 0,03 мг/ 3 мг, по 28 (21+7) таб. у блістері, по 1 блістеру разом з календ. шкалою, тримачем для бліст. у картон. коробці	1 таб. вк. плів. обол. (жовта) містить: етинілестрадіолу 0,03 мг, дроспіренону 3 мг	Лабораторіос Леон Фарма, С.А., Іспанія
21	КЛАЙРА таб. вк. обол. по 3 мг + таб., вк. обол. по 1 мг + таб. вк. обол., 3 мг/2 мг + таб. вк. обол., 2 мг/2 мг + таб. вк. обол. (плацебо) № 28: 2 темно-жовті таб. + 5 червоних таб. + 17 світло-жовтих таб. + 2 темно-червоних таб. + 2 білі таб. плацебо у блістері; по 1 блістеру в картонному гаманці	кожна кален.уп. (28 таб., вк.пл. об.) містить: 2 темно-жовтого кол. таб., кожна містить 3 мг естрадіолу валерату; 5 червоного кол. таб., кожна містить 2 мг естрадіолу валерату і 2 мг дієногесту; 17 світло-жовтого кольору таб., кожна міст. 2 мг естрадіолу валерату і 3 мг дієногесту; 2 темно-червоного кол. таб., кожна містить 1 мг естрадіолу валерату; 2 білого кол. таб. плацебо	Байер Ваймар ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина
Типи/композиції: Тільки прогестин			
1	ФЕМОСТОН® таб. вк. обол. по 1 мг + таб., вк. плів. обол., по 1 мг/10 мг; комбі-упаковка № 28 (28x1); № 56 (28x2); № 84 (28x3): 14 таб., вк. плів. обол. білого кол. по 1 мг + 14 таб., вк. плів. обол. сірого кол. по 1 мг/10 мг у блістері; по 1 або 2, або 3 бліс. в коробці	1 таб. білого кол. містить естрадіолу гемігідрату, мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 1 мг; 1 таб. сірого кол. містить естрадіолу гемігідрату, мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 1 мг; дидрогестерону, мікронізованого 10 мг	Абботт Біолоджікалз Б. В., Нідерланди
2	ФЕМОСТОН® таб. вк. обол., по 2 мг + таб., вк. плів. обол., по 2 мг/10 мг; комбі-упаковка № 28 (28x1); № 56 (28x2); № 84 (28x3): 14 таб., вк. плів. обол., цегляно-червоного кол. по 2 мг + 14 таб., вк. плів. обол., жовтого кол. по 2 мг/10 мг у блістері; по 1 або 2, або 3 блістери в коробці	1 таб. цегляно-червоного кол. містить естрадіолу гемігідрату, мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 2 мг; 1 таб. жовтого кол. містить естрадіолу гемігідрату, мікронізованого, що еквівалентно естрадіолу 2 мг; дидрогестерону, мікронізованого 10 мг	Абботт Біолоджікалз Б. В., Нідерланди

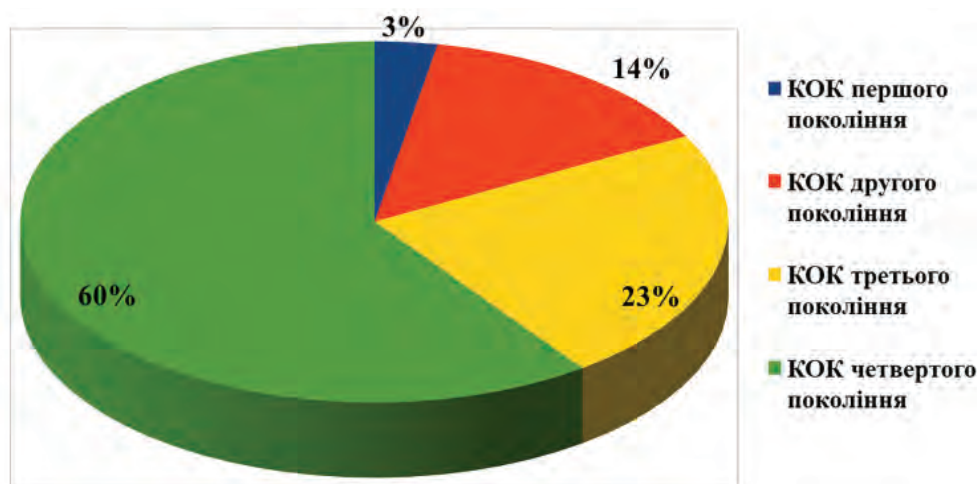


Рис. 1. Аналіз КОК за покоління відповідно до типу гестагену

Аналіз зареєстрованих ТН КОК за країною виробником свідчить що фармацевтичний ринок України в секторі КОК забезпечений повністю імпортними лікарськими засобами, серед яких за виробником домінує Німеччина (37 %) та Угорщина (29 %) (рис. 2). Тобто, серед препаратів групи КОК немає жодного лікарського

засобу українського виробництва. Це свідчить про потребу населення України, зокрема жінок у розширенні асортименту препаратів вітчизняного виробництва та про перспективи розвитку фармацевтичної галузі для задоволення цієї потреби в умовах впровадження заходів щодо імпортозаміщення тих груп препаратів.

Аналіз країн-виробників КОК представлених на фармацевтичному ринку України

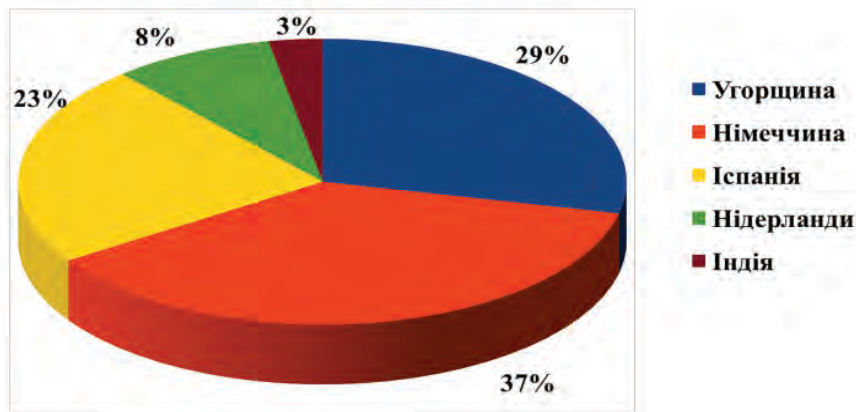


Рис. 2 Аналіз КОК за країнами-виробниками

Дослідження економічної доступності комбінованих оральних контрацептивів було проведено на основі даних щодо об'ємів реалізації та цін на КОК Аптеки АКС № 55, м. Одеса вул. Костанді 162/2 за 2023 рік (табл. 3).

Середня роздрібна ціна місячного курсу лікування відповідає вартості упаковки КОК. Аналіз економічної доступності проведений окремо за кожний квартал 2023 року (табл. 3).

За оцінкою показника адекватності платоспроможності (Са. с.) встановлено, що серед 12 торгових назв комбінованих оральних контрацептивів реалізованих Аптекою АКС № 55 (м. Одеса вул. Костанді 162/2) за 2023 рік препарати – Регулон № 3*21 таб.; Фемостон 1/10 № 56 таб. та Ригевідон № 63 таб. належать до середньодоступних оскільки показник Са. с. для них складає на рівні 6,5-7,5 % що дозволяє віднести ці препарати до середньодоступних. Усі інші 9 торгових назв КОК належать до високодоступних оскільки Са. с. для них складає менше 5 % (табл. 3). Суттєвих відмінностей щодо зміни Са. с. по кварталах в межах однієї торгової назви препарату не відбулося. Серед проаналізованих нами КОК не було представників препаратів які належали б до недоступних, тобто до тих у яких Са. с. складає вище 15 %.

Проведений аналіз економічної доступності КОК реалізованих Аптекою АКС № 55 (м. Одеса вул. Костанді 162/2) за 2023 рік дозволив встановити, що всі препарати належать до категорії високо- та середньодоступних для населення за врахуванням показника середньомісячної зарплати пересічного громадянина України.

Отримані результати показників адекватності платоспроможності на курс лікування КОК за 2023 рік свідчать, що в цілому препарати залишаються в категорії високодоступних для жінок України та усі верстви населення нашої країни мають можливість їх застосовувати.

Проведені нами дослідження соціально-економічної доступності КОК за 2023 рік вказують, що тенденція щодо високодоступності цих препаратів для жінок України не змінювалася протягом останніх років на що вказують результати досліджень, що проведенні раніше [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Оскільки в асортименті КОК зареєстрованих на фармацевтичному ринку України немає жодного препарату українського виробництва перспективним з метою розвитку фармацевтичної галузі є впровадження заходів щодо імпортозаміщення цих груп препаратів.

Висновки

1. Встановлено, за даними Державного реєстру лікарських засобів, що станом на 15 травня 2024 року в Україні зареєстровано 36 торгових назв комбінованих оральних контрацептивів, лівову частку ринку яких представлено КОК IV покоління – 21 ТН, що складає 60 % та які за типом гестагену та вмістом естрогенів вважаються найбільш безпечними.

2. За оцінкою показника адекватності платоспроможності (Са. с.) встановлено, що серед 12 торгових назв комбінованих оральних контрацептивів реалізованих Аптекою АКС № 55 (м. Одеса вул. Костанді 162/2) за 2023 рік препарати – Регулон № 3*21 таб.; Фемостон 1/10 № 56 таб. та Ригевідон № 63 таб. належать до середньодоступних, оскільки показник Са. с. для них складає на рівні 6,5-7,5 %, що дозволяє віднести ці препарати до середньодоступних тоді як усі інші до високодоступних.

3. Проведений аналіз економічної доступності КОК реалізованих Аптекою АКС № 55 (м. Одеса вул. Костанді 162/2) за 2023 рік дозволив встановити, що всі препарати належать до категорії високо- та середньодоступних для населення за врахуванням показника середньомісячної зарплати пересічного громадянина України.

Таблиця 3

Аналіз економічної доступності КОК реалізованих Аптекою АКС № 55 м. Одеса (вул. Костанді 162/2) за 2023 рік

№	Назва	Квартал 2023 року	Кількість реалізованих упаковок	Сума відпуску, грн	Вартість 1 місячного курсу лікування	С.а.с., %
1	Регулон № 3*21	1 кв	1.67	1502.22	899,54	6,94
		2 кв	0.33	359.38	1089,03	7,47
		3 кв	0	0	-	-
		4 кв	0	0	-	-
2	Жанін № 21 таб	1 кв	2	627.70	313,85	2,43
		2 кв	6	1981.00	330,17	2,26
		3 кв	11	3510.75	319,16	2,26
		4 кв	8	2649.41	331,17	2,13
3	Фемостон 1/10 № 56 таб	1 кв	0	0	-	-
		2 кв	0	0	-	-
		3 кв	3.5	3719.10	1062,60	7,54
		4 кв	0.5	583.50	1167,00	7,5
4	Фемостон 2/10 № 28 таб	1 кв	2	1298.00	649,00	4,99
		2 кв	0	0	-	-
		3 кв	3	1909.70	636,57	4,52
		4 кв	4	2596.50	649,12	4,17
5	Джас № 28 таб	1 кв	1	325.80	325,80	2,52
		2 кв	5	1817.05	363,41	2,5
		3 кв	5	1748.80	349,76	2,5
		4 кв	7	2511.23	358,75	2,30
6	Джас плюс № 28 таб	1 кв	1	357.70	357,70	2,76
		2 кв	1	357.70	357,70	2,45
		3 кв	3	1022.30	340,77	2,42
		4 кв	6	2119.70	353,28	2,27
7	Клайра № 28 таб	1 кв	0	0	-	-
		2 кв	1	375.30	375,30	2,57
		3 кв	2	750.00	375,00	2,66
		4 кв	3	1124.40	374,80	2,41
8	Белара № 21 таб	1 кв	0	0	-	-
		2 кв	5	2505.54	501,11	3,44
		3 кв	6	2874.40	479,07	3,40
		4 кв	5	2540.40	508,08	3,26
9	Ярина № 21 таб	1 кв	0	0	-	-
		2 кв	0	0	-	-
		3 кв	1	334.30	334,30	2,37
		4 кв	1	363.60	363,60	2,33
1	2	3	4	5	6	7
10	Ярина плюс № 28 таб	1 кв	0	0	-	-
		2 кв	2	740.10	370,05	2,53
		3 кв	1	355.40	355,40	2,52
		4 кв	3	1090.50	363,50	2,34
11	Логест № 21 др	1 кв	0	0	-	-
		2 кв	1	293.80	293,80	2,01
		3 кв	2	590.70	295,35	2,09
		4 кв	4	1171.30	292,82	1,88
12	Ригевідон № 63 таб	1 кв	0	0	-	-
		2 кв	2	1883.40	947,70	6,50
		3 кв	0	0	-	-
		4 кв	0	0	-	-

Література:

- Ozcan O, den Elzen WPJ, Hillebrand JJ, den Heijer M, van Loendersloot LL, Fischer J, et al. The effect of hormonal contraceptive therapy on clinical laboratory parameters: a literature review. *Clin Chem Lab Med.* 2023;62(1):18-40. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0384>
- Creinin MD, Jensen JT, Chen MJ, Black A, Costescu D, Foidart JM. Combined Oral Contraceptive Adherence and Pregnancy Rates. *Obstet Gynecol.* 2023;141(5):989-94. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005155>
- National Institute of Child Health and Human Development. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 2006 [update 2024 Sep 15; cited 2024 Sep 26]. Contraceptives, Oral, Combined. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501295/>
- Lewis GJ, Ahire D, Taskar KS. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of prominent oral contraceptive agents and applications in drug-drug interactions. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2024;13(4):563-75. DOI: <https://doi.org/10.1002/psp4.13101>
- O'Hara CA, Shan TW, Yau JNS. Knowledge of non-contraceptive benefits of and willingness to consider taking oral contraceptive pills among a low-risk female population: a cross-sectional study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2024;29(2):53-60. DOI: <https://doi.org/10.1080/13625187.2023.2300944>
- Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(5):1006.e1-e30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>
- de Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH, et al. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(6):624-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.090>
- Mavranzouli I, Daly CH, Welton NJ, Deshpande S, Berg L, Bromham N, et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2022;187(5):639-49. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.21739>
- Вовк ІБ. Особливості застосування комбінованих оральних контрацептивів з контрацептивною та лікувально-профілактичною метою. *Медичні аспекти здоров'я жінки.* 2018;5: 24-31.
- Vlesko G, Meznerics FA, Hegyi P, Teutsch B, Unicsovics M, Sipos Z, et al. Comparison of Combined Parenteral and Oral Hormonal Contraceptives: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Med.* 2024;13(2):575. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13020575>
- Міщенко ОЯ, Осташко ВФ. Засоби гормональної контрацепції для планового застосування: порівняльний аналіз клініко-фармакологічної й економічної характеристики та споживчого попиту. *Соціальна фармація в охороні здоров'я.* 2020;6(3):60-7. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhscj.20.197>
- Міщенко ОЯ, Осташко ВФ. Засоби оральної гормональної контрацепції: аналіз асортименту та економічної доступності. В: *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України. Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку.* 2019 Бер 19-20; Харків. Харків: НФаУ; 2019, с. 82-4.
- Матяшова НО, Горбаченко ЕВ. Аналіз цінової доступності комбінованих оральних контрацептивів на ринку України. В: *Матеріали V Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики;* 2017 Бер 30-32; Харків. Харків; 2017, с. 68-78.
- Яковлева ЛВ, Ткачова ОВ, Беркало НМ, Ващинець МГ. Оцінка економічної доступності контрацептивних лікарських засобів. *Клінічна фармація.* 2013;17(2):8-11.
- Яковлева ЛВ, Ткачова ОВ, Беркало НМ, Ващинець МГ. Фармако-економічний аналіз використання контрацептивних лікарських засобів за допомогою методів «мінімізація витрат» і «аналіз рішень». В: *Матеріали V наук.-практ. конф. Фармако-економіка в Україні: стан та перспективи розвитку;* 2012 Гру 13-14; Харків. Харків: НФаУ; 2012, с. 16-24.
- Яковлева ЛВ, Ткачова ОВ. Фармако-економічний аналіз за методом «витрати-ефективність» в терапії загрози переривання вагітності. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2013;6:52-6.
- Мнушко ЗМ, Тіманюк ІВ. Система забезпечення доступності лікарських засобів. *Вісник фармації.* 2007;1:52-7.
- Міщенко ОЯ, Калько КО, Осташко ВФ, Грешко ЮІ, Клепач ПГ, Гончарук ЯІ. Клініко-економічні аспекти фібратів. *Клінічна фармація.* 2020;24(4):15-22. DOI: <https://doi.org/10.24959/cphj.20.1536>
- Mishchenko OYa, Kalko KO, Ostashko VF, Borysiuk IYu, Rokun D-MB, Rushchenko OO, et al. Range analysis, socio-economic accessibility and consumption of fibrates on the pharmaceutical market of Ukraine during 2017-2020. *Pharmacologyonline.* 2021;2:650-6.
- Mishchenko O, Adonkina V, Tkachova O, Ulanova V, Kalko K, et al. The Results of the Clinical and Economic Assessment of Drugs Prescriptions to patients with Breast Cancer in the Ukrainian Health Care Institution The Research J. *Pharm. and Tech.* 2019;12(7):3307-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00557.2>

ANALYSIS OF THE ASSORTMENT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES REGISTERED ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE AND ASSESSMENT OF THEIR SOCIO-ECONOMIC AVAILABILITY

K. Kalko¹, Y. Bukataru², G. Budenkova¹, M. Savokhina³, I. Borysiuk⁴, O. Gerush², A. Kononenko³

**I. I. Mechnikov Odesa National University¹ (Odesa, Ukraine),
Bukovinian State Medical University² (Chernivtsi, Ukraine),
National University of Pharmacy³ (Kharkiv, Ukraine)
International Humanitarian University⁴ (Odesa, Ukraine)**

Summary.

Combined oral contraceptives (COCs) are a group of medications widely used by women of reproductive age worldwide that contain progestin and estrogen or progestin alone. COCs remain one of the most common contraceptive methods used by women of reproductive age, with approximately 151 million users worldwide.

The aim of the work was to research the range of combined oral contraceptives (COC) registered on the pharmaceutical market of Ukraine and to assess their socio-economic availability using the example of AKS Pharmacy No. 55 (Odesa, 162/2 Kostandi St.) for the year 2023.

Research materials and methods. Analytical (data from the State Register of Medicinal Products and the search system tabletki.ua) and pharmacoeconomic (estimation of economic availability based on the indicator of adequacy of solvency Ca. s) research methods were used.

Results and discussion. It was established that as of May 15, 2024, 36 trade names (TN) of COC preparations of foreign production were registered in Ukraine. The lion's share of the market is represented by IV generation COCs – 60 % of the total assortment. 3rd, 2nd and 1st generation COCs account for 23, 14 and 3 % of TN drugs, respectively. The type of composition containing only progestin is represented by 2 TN preparations. It was noted that among 12 TN COC drugs – «Regulon No. 3*21» tablets; «Femoston 1/10 No. 56» tablets and «Rygevidon No. 63» tablets belong to the middle range (Ca. s. = 6,5-7,5 %). All the other 9 TN COCs belong to the high range (Ca. s. less than 5 %).

Conclusions. The range of combined oral contraceptives registered in the pharmaceutical market of Ukraine is completely provided by imported manufacturers, and according to the results of socio-economic availability of COCs it was established that these drugs belong to the category of high and medium availability.

Key words: Combined Oral Contraceptives; Pharmaceutical Market; Socio-Economic Availability.

Контактна інформація:

Калько К. О. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова (м. Одеса, Україна).

e-mail: ketrin27kalko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

Букатару Ю. С. – кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фізіології Я. Д. Кіршенблат, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: yuliana.bukataru@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8372-6744>

Буденкова Г. О. – здобувач вищої освіти спеціальності «Фармація, промислова фармація», Одеський національний університет імені І. І. Мечникова (м. Одеса, Україна).

e-mail: gbudenkova.life@gmail.com

Савохіна М. В. – кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет (м. Харків, Україна).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-9707>

e-mail: marinadoc10@gmail.com

Бондарєв Є. В. – доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології, Національний фармацевтичний університет (м. Харків, Україна).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-0986>

e-mail: jck.bond@gmail.com

Геруш О. В. – кандидат фармацевтичних наук, завідувач кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>

e-mail: ogerush@gmail.com

Кононенко А. В. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет (м. Харків, Україна).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0845-9353>

e-mail: anna.v.kononenko@gmail.com

Information about authors:

K. Kalko – Candidate of Pharmaceutical Sciences; Associate Professor of Department of Pharmacology and Drug Technology, Odesa National University named after I. I. Mechnikov (Odesa, Ukraine).

e-mail: ketrin27kalko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

Yu. Bukataru – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of Department of Physiology Ya. D. Kirshenblat, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: yuliana.bukataru@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8372-6744>

G. Budenkova – Graduate of Higher Education Specialty «Pharmacy, industrial pharmacy», Odesa National University named after I. I. Mechnikov (Odesa, Ukraine).

e-mail: gbudenkova.life@gmail.com

M. Savokhina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-9707>

e-mail: marinadoc10@gmail.com

I. Borisyuk – Doctor of Pharmaceuticals Sciences, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, International Humanitarian University (Odesa, Ukraine).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-9118>

e-mail: borisyuk.kaynova@gmail.com

O. Gerush – Candidate of Pharmaceuticals Sciences, Head of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>

e-mail: ogerush@gmail.com

A. Kononenko – Candidate of Pharmaceuticals Sciences, Associate Professor of Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0845-9353>

e-mail: anna.v.kononenko@gmail.com



Надійшло до редакції 10.07.2024 р.

Підписано до друку 14.09.2024 р.

УДК: 615.213.015.5:[618.2+618.63]
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.23

ФАРМАКОБЕЗПЕКА ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВАГІТНИХ ТА ЛАКТУЮЧИХ

Д. В. Семенів¹, К. О. Калько², Н. В. Копйова³,
В. М. Хоменко⁴, П. Г. Коваленко⁴,
Є. П. Бережний⁵, О. В. Садовник⁵

Державний торговельно-економічний університет¹

(м. Київ, Україна),

ПВНЗ «Медико-природничий університет»²

(м. Миколаїв, Україна),

Одеський національний медичний університет³

(м. Одеса, Україна),

Донецький національний медичний університет⁴

(м. Кропивницький, Україна),

Державний заклад «Луганський державний медичний
університет»⁵

(м. Рівне, Україна)

Резюме

Епілепсія – це поширене, хронічне та серйозне неврологічне захворювання, яке вражає багатьох жінок дитородного віку та саме по собі підвищує ризик вроджених вад розвитку плоду, а препарати, що застосовуються для її лікування додатково посилюють цей ризик.

Метою даної роботи було проаналізувати профіль безпеки широко застосовуваних протиепілептичних лікарських засобів з позиції їх ефективності та безпеки, а також узагальнити можливі зміни їх фармакокінетики під час вагітності.

Матеріали та методи. Аналіз ефективності, безпеки та фармакокінетичні характеристики протиепілептичних препаратів проводили на платформі PubMed. Пошук літературних джерел включав такі ключові слова: *antiepileptic drugs, anticonvulsants, pregnancy, lactation*. Хронологічні характеристики пошуку включали інформаційні джерела з 2003 по 2024 рік включно із них 90 % (33 з 38 літературних посилань) були датовані останніми 5 роками тобто з 2019 по 2024 рік. Для аналізу були залучені джерела інформації англійською, німецькою, французькою, іспанською та японською мовами.

Результати та їх обговорення. В результаті проведеного аналізу встановлено, що лідируюче місце за здатністю чинити тератогенний вплив, який призводить до ризику серйозних вроджених вад розвитку із дозозалежним характером (до 10 %) в популяції займають вальпроати. Ламотриджин і леветирацетам вважаються відносно безпечними до застосування під час вагітності та в період лактації, однак останні дослідження свідчать, що леветирацетам пов'язаний з підвищеним ризиком синдрому дефіциту уваги, гіперактивності та тривожних розладів тоді як ламотриджин вважається більш безпечним з точки зору постнатального нейророзвитку. Лакосамід та окскарбазепін характеризуються відносною безпечністю під час вагітності, хоча щодо оцінки ризику перинатальної смертності після монотерапії окскарбазепіном то дані є непереконливими. Прегабалін не чинить тератогенної дії, однак на тлі прегабаліну у новонароджених спостерігали аномалії центральної нервової системи, очей, сечостатевої системи та лицьові прорізи. При застосуванні габапентину відмічали прояв атипичних та/або важкоконтрольованих ознак і симптомів відміни у новонароджених, що вказує на його внутрішньоутробний вплив. Прийом зонісаміду був пов'язаний із ризиком тератогенезу, що напряму залежало від дози препарату, яку вагітна застосовувала принаймні в першій половині вагітності.

Ключові слова: вагітність, перинатальний розвиток, протиепілептичні препарати, фармакобезпека.

Вступ

Кількість людей репродуктивного віку з епілепсією зростає в усьому світі, що призводить до збільшення поширеності епілепсії під час вагітності [1]. Вагітні жінки, які страждають на епілепсію, мають вищий ризик несприятливих акушерських наслідків і ускладнень у плода, включаючи підвищений ризик вроджених вад та затримку нейрокогнітивного розвитку порівняно з жінками без епілепсії [2, 3]. Судоми під час вагітності підвищують ризик фізичної травми та метаболічного стресу, уповільнення серцевої діяльності плода, гіпоксії, передчасних пологів та низької ваги при народженні [4].

За даними аналітичного огляду популяційного дослідження вагітностей у Сполучених Штатах серед усіх вагітностей встановлено 10 препаратів із відомим тератогенним ризиком і найвищою пренатальною експозицією. До цих 10 препаратів належать такі протиепілептичні лікар-

ські засоби: топірамат, карбамазепін, вальпроат [5]. За результатами іншого загальнонаціонального когортного дослідження, проведеного у Франції між 2013 і 2019 роками, протиепілептичні препарати (13 на 10000 вагітностей), поряд із ретиноїдами для місцевого застосування (44 на 10000 вагітностей) та статинами (13 на 10000 вагітностей) відносяться до трійки найбільш тератогенних лікарських засобів. Особливої уваги заслуговує те питання, що відповідно до результатів даного дослідження, використання старіших протиепілептичних засобів (таких як вальпроєва кислота, а також клоназепам і карбамазепін) зменшилося з 2007 по 2014 рік (–69,4 %), тоді як використання сучасних протиепілептичних засобів без підозрюваних тератогенних ефектів (такі як ламотриджин, прегабалін, леветирацетам, топірамат, габапентин і окскарбазепін) зросло (+73,4 %) [6]. Як свідчить інше обсерваційне дослідження, до більш сучасних протиепілептичних препаратів, які набули широкого застосування під час вагітності останнім

часом та були зареєстровані між 2005 та 2019 роками, відносяться зонісамід, руфінамід, стирипентол, лакозамід, еслікарбазепін, ретигабін, перампанел і бріварацетам [7]. Не менш актуальним стоїть питання вибору не тільки самого препарату, а й підбір його дози [8, 9].

Тому надзвичайно важливо розробити відповідні стратегії профілактики та втручання до або під час вагітності, щоб мінімізувати негативний вплив епілепсії на здоров'я матері та плоду [10]. Лікарі повинні бути обізнані з ризиками, пов'язаними із засобами для фармакотерапії епілепсії і прагнути мінімізувати ці ризики, як для матері так і для плоду, тобто враховувати фармакобезпеку протиепілептичних препаратів.

Метою даної роботи було проаналізувати профіль безпеки широко застосовуваних протиепілептичних лікарських засобів з позиції їх ефективності та безпеки, а також узагальнити можливі зміни їх фармакокінетики під час вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз ефективності, безпеки та фармакокінетичні характеристики протиепілептичних препаратів проводили на платформі PubMed. Пошук літературних джерел включав такі ключові слова: *antiepileptic drugs, anticonvulsants, pregnancy, lactation*. Хронологічні характеристики пошуку включали інформаційні джерела з 2003 по 2024 рік включно із них 90 % (38 з 42 літературних посилань) були датовані останніми 5 роками тобто з 2019 по 2024 рік. Для аналізу були залучені джерела інформації англійською, німецькою, французькою, іспанською та японською мовами.

Результати та їх обговорення

Шкідливий вплив похідних вальпроату всесвітньо визнаний ще у 2014 році. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) вперше попередило про необхідність контрацепції під час лікування в 2014 році, потім протипоказало призначення похідних вальпроату жінкам дітородного віку [6]. Вальпроєва кислота та похідні (дівальпроат і вальпроамід) є доведеними тератогенами, які призводять до ризику серйозних вроджених вад розвитку (до 10 % у популяції), що залежить від дози [11], включаючи фетальний вальпроєвий синдром, який полягає в дефектах нервової трубки та вроджених вадах серця. Враховуючи найвищий відомий тератогенний ризик вальпроатів під час вагітності, їх слід призначати жінкам дітородного віку лише в умовах спеціалізації [12, 13]. Застосування вальпроату постійно асоціюється з підвищенням у 2-4 рази ризику розладу спектру аутизму (РАС), у 2-5 разів підвищенням ризику інтелектуальної недостатності (ІН) і поганим адаптаційним функціонуванням [14]. Особливо слід уникати поєданого застосування вальпроату із відомими тератогенними протисудомними препаратами, такими як карбамазепін та топірамату через потенціювання ризиків [15]. Комбінації вальпроєвої кислоти та топірамату мають вищий тератогенний ризик порівняно з іншими протиепілептичними засобами. Однак комбінації, які включають низькі дози вальпроєвої кислоти, є менш тератогенним, ніж монотерапія високими дозами вальпроату [8].

Топірамат і фенобарбітал також пов'язані з підвищеним ризиком вроджених вад розвитку та розладів нервової системи, хоча ризики нижчі, ніж у вальпроату [16].

За даними нещодавніх широкомасштабних популяційних досліджень встановлено, що використання топірамату (ТОРАМАХ, Janssen-Cilag) вагітними, призначеного для контролю судом, мігрені та/або контролю ваги, призводило у нащадків до підвищеного ризику РАС в 2 рази, ІН в 3-4 рази та синдрому дефіциту уваги/гіперактивності [17]. За даними цих досліджень в основі нейроповедінкової тератогенності топірамату полягає взаємодія препарату з лігандними та напругозалежними іонними каналами, особливо ГАМКергічна передача сигналів та його вплив на метилювання ДНК і ацетилювання гістонів.

За даними Lionel Larcin et al., у Бельгії за період з 2010 по 2016 рік трьома найбільш використовуваними протиепілептичними засобами були ламотриджин, вальпроат і леветирацетам, серед них було виявлено зв'язок із вродженими аномаліями лише для вальпроату (aOR = 3,92, 95 % ДІ 2,30-6,67) [18].

За даними оглядової статті [11], найбільш широко використовуваними протисудомними препаратами в монотерапії були ламотриджин (n = 19; 27,1 %), вальпроат (n = 17; 24,2 %) і леветирацетам (n = 12; 17,1 %). За останній період (2011-2018 рр.) ми спостерігали більшу частку пацієнтів, які отримували монотерапію (81,5 % проти 55,3 %), а також зменшення використання карбамазепіну (2,3 % проти 23,1 %) та вальпроату (20,5 % проти 30,8 %) і помітне збільшення використання леветирацетаму (27,3 % проти 0 %).

Ламотриджин і леветирацетам вважаються відносно безпечними до застосування під час вагітності та в період лактації [16]. Однак, нещодавно в одному дослідженні леветирацетам пов'язали з підвищеним ризиком синдрому дефіциту уваги, гіперактивності та тривожних розладів, тоді як ламотриджин вважається більш безпечним з точки зору постнатального нейророзвитку [14].

За результатами звіту канадських лікарів щодо лікування епілепсії у вагітних встановлено, що для фокальної або генералізованої епілепсії під час вагітності найчастіше використовували ламотриджин і леветирацетам [4]. Мета-аналіз [19] показав, що порівняно з монотерапією карбамазепіном, вальпроатом натрію і леветирацетамом, монотерапія ламотриджином мала дещо слабшу здатність контролювати напади під час вагітності, а що стосується несприятливих наслідків вагітності, частота монотерапії ламотриджином була значно нижчою, ніж частота на карбамазепіні, вальпроаті, фенітоїні та фенобарбіталі. При поєднанні встановленого тератогенного препарату з менш тератогенним, наприклад, ламотриджином, леветирацетамом або клоназепамом, ламотриджин характеризується найбільш безпечним профілем для лікування епілепсії під час вагітності через його відносно низький ризик тератогенності для структури та розвитку нервової системи порівняно з більшістю інших препаратів даної групи [20]. Однак, за даними [6], непоодиноким випадком, наприклад, є потреба в заміні ламотриджину на вальпроат під час вагітності. У деяких випадках ламотриджин, навіть у високих дозах, не був здатний забезпечити оптимальний контроль ризику судом.

Щодо фармакокінетики ламотриджину, то є дані, які свідчать, що кліренс збільшується або залишається незмінним під час вагітності [20]. У даному питанні важливу роль відіграє генетичний поліморфізм ферментів, що метаболізують ламотриджин. Під час вагітності фармакокінетика протиепілептичного препарату змінюється через зміни здатності до кліренсу та об'єму розподілу, що вказує на важливість терапевтичного моніторингу препаратів для допомоги клініцистам в оптимізації результатів лікування [21]. Вибір стратегії дозування повинен збалансувати подвійні цілі: зниження потенційної токсичності для матері та плода і підтримання адекватного контролю над судомою у жінки протягом усієї вагітності з одночасним коригуванням змін у фармакокінетиці ламотриджину.

Фармакокінетичні дослідження демонструють, що кліренс леветирацетаму підвищується під час вагітності, особливо протягом III триместру, що згодом призводить до зниження концентрації леветирацетаму в сироватці крові [25]. Зростання кліренсу, вочевидь, відбувається за рахунок збільшення ниркового кровотоку, що призводить до збільшення екскреції препарату, адже леветирацетам виводиться переважно нирками [26].

Згідно з рекомендаціями Longo V. et al., якщо леветирацетам використовується під час вагітності, жінки повинні отримувати достатню кількість фолієвої кислоти (0,4-5 мг/добу), а концентрацію леветирацетаму в сироватці крові слід визначати до зачаття, якщо це можливо, і протягом кожного триместру, особливо в середині III триместру, щоб оцінити терапевтичні концентрації. Може виникнути потреба у збільшенні дози протягом III триместру для забезпечення концентрації, що відповідає концентрації до зачаття. Вагітну жінку слід поінформувати, що при застосуванні леветирацетаму існує невелика ймовірність вад розвитку, але дані є обмеженими [25].

За даними іншого дослідження, проведеного у Північній Індії, жодна дитина, народжена вагітними жінками, які отримували леветирацетам, не мала вроджених вад розвитку [27].

Нові протиепілептичні препарати можуть бути обрані як альтернатива для уникнення тератогенного ефекту вальпроату та інших ембріотоксичних засобів, особливо коли монотерапія рекомендованими ламотриджином і леветирацетамом не забезпечує адекватного контролю судомою. Дослідження, проведені Hoeltzenbein M. et al. у 2023 році [28], підтверджує збільшення використання нових протиепілептичних препаратів, у тому числі, вагітними жінками. Це особливо стосується лакосаміду, еслікарбазепіну та бріварацетаму, у зв'язку з чим зростає кількість вагітностей, які піддалися впливу препарату через короткий час після виходу препарату на ринок після його реєстрації.

Проспективна серія випадків монотерапії лакосамідом під час вагітності та годування груддю, яка узагальнена та опублікована Magdalena Bosak et al. [29], доповнює зростаючу кількість доказів, які свідчать про відносну безпеку монотерапії лакосамідом під час вагітності та годування груддю.

За даними одного з досліджень [30], проведеного на 202 вагітних жінках із застосуванням лакосаміду, встановлено, що серед цих випадків 44 (21,8 %) пацієнтки отримували монотерапію препаратом, а 158 (78,2 %) –

політерапію. Більшість пацієнток отримували лакосамід протягом першого триместру (монотерапія лакосамідом: 39 [88,6 %]; політерапія лакосамідом: 143 [90,5 %]). Вроджені вади розвитку були зареєстровані у 2,3 % (1/44) відомих результатів вагітності при монотерапії лакосамідом у матері та в 6,9 % (11/160) – при політерапії. Показаннями для лікування лакосамідом були епілепсія або судоми у всіх випадках. Середня доза лакосаміду становила 300 мг/добу (інтерквартильний діапазон 200-387,5 мг/добу, n = 52). При зачатті лише 11 % з жінок (6/55) отримували протиепілептичну монотерапію, 60 % (33/55) були на двох, а 29 % (16/55) – на трьох або більше протиепілептичних препаратах. До подвійної або потрійної терапії разом із лакосамідом входили такі протиепілептичні лікарські засоби: клобазам, клоназепам, лоразепам, левотирацетам, еслікарбазепін, зонісамід, фенітоїн, фенобарбітал, прегабалін або габапентин. Більшість вагітностей при застосуванні лакосаміду завершилися народженням здорових живих дітей і жодних нових проблем із безпекою виявлено не було [31].

За результатами мета-аналізу [32], призначення окскарбазепіну вагітним жінкам або жінкам дітородного віку не створює значного ризику вроджених вад розвитку плода порівняно з контрольною групою жінок із епілепсією, які не приймали препарат. Однак, за результатами цього ж мета-аналізу щодо оцінки ризику перинатальної смертності після монотерапії окскарбазепіном, то дані були непереконливими. Це вказує на необхідність отримання додаткових даних, щоб оцінити профіль ризику використання окскарбазепіну під час вагітності.

Бріварацетам був схвалений для використання в США та Європі в 2016 році як селективний високоафінний ліганд синаптичної везикули 2A (SV2A) з періодом напіввиведення приблизно 9 годин і значно швидшим початком дії у порівнянні з леветирацетамом. Цей новий препарат має потенційно менш несприятливі психіатричні побічні ефекти та кращу переносимість порівняно з леветирацетамом, однак дані щодо його застосування у вагітних та лактуючих вкрай обмежені. Є кілька окремих повідомлень про використання бріварацетаму під час вагітності: одне дослідження двох вагітностей повідомило, що сироваткові концентрації препарату залишаються стабільними; ще у одній з трьох вагітностей спостерігалася відсутність вад розвитку, і лише в одному випадку спостерігали прорив фокальних нападів. На підставі цих даних про випадки використання бріварацетаму під час вагітності необхідні подальші дослідження для підтвердження його фармакокінетики та безпеки у вагітних [33].

За даними Ratoño E. et al., не підтвердилося припущення про тератогенну дію прегабаліну, хоча не можна виключити можливість незначного впливу препарату. Згідно з проведеним дослідженням на 477 немовлятах, матері яких отримували прегабалін протягом I триместру вагітності, 28 народжених (5,9 %) мали вади розвитку, порівняно з 16 немовлятами (3,3 %) контрольної групи, які не отримували препарат [34]. За результатами іншого дослідження, висвітленого B. Coulm, на тлі прегабаліну спостерігали такі вроджені вади розвитку у дітей, як аномалії центральної нервової системи, очей, сечостатевої системи та лицьові прорізи [35].

Щодо застосування під час вагітності іншого протиепілептичного засобу габапентину, то за дослідженням, висвітленим Montouris G., не спостерігалось підвищення ризику несприятливих подій для матері та плоду на тлі застосування препарату [36]. Однак більш новітні дані, наведені Alexa DeLisle et al., свідчать про занепокоєння щодо внутрішньоутробного впливу габапентину через появу та прояв атипичних та/або важкоконтрольованих ознак і симптомів відміни у новонароджених, а також, через неонатальний вплив габапентину через грудне молоко. У сукупності сучасна література свідчить про те, що застосування габапентину слід розглядати з обережністю під час вагітності та в післяпологовий період [37].

До препаратів третьої лінії, які застосовуються для лікування епілепсії у вагітних, відносять зонісамід [38]. За даними Vajda F. J. E. et al., прийом зонісаміду був пов'язаний із ризиком тератогенезу, що напряму залежало від дози препарату, яку матір застосовувала принаймні в першій половині вагітності [39]. На тлі монотерапії зонісамідом виявлені такі вроджені вади розвитку: шуми в серці, вушна шкірна бирка, пахова кила, аненцефалія, екстрофія сечового міхура, анусно-спинномозкові дефекти. За умов поєднаного застосування зонісаміду із іншими протиепілептичними засобами спостерігали дисморфізм, шум в серці, легкі позиційні таліпи, ністагм, помірну брахіцефалію, заворот порожньої кишки, дефект міжшлуночкової перегородки та відсутній великий палець правої руки, гіпоспадію з хордою [35]. Тератогенез, пов'язаний із зонісамідом, як і тератогенез, пов'язаний з топірамамом і, можливо, ацетазоламідом, може бути вираженням ефекту класу, спільного для інгібіторів карбоангідрази, похідних від сульфонамідів, які мають протисудомну дію [39].

Деякі протисудомні препарати становлять низький ризик при застосуванні у вагітних, але ризику для багатьох сучасних протисудомних препаратів залишаються невизначеними [40]. У жінок з епілепсією доведено, що незапланована вагітність пов'язана з більш несприятливими наслідками для плода, ніж запланована вагітність.

Окреме місце, поряд із вибором протиепілептичного препарату під час вагітності, займає питання підбору його

дози. Проблема дозування протиепілептичних препаратів протягом вагітності є нагальною, проблемою, що пов'язана зі зміною фармакокінетики препаратів. Не завжди класичні фармакокінетичні підходи спрацьовують, оскільки у даної популяції пацієнтів прослідковується значне збільшення кліренсу з великою індивідуальною варіабельністю. Останнє призводить до достатньо низьких концентрацій протиепілептичного засобу в крові, що потенційно підвищує ризик судом, або навпаки – занадто високих, що може призвести до прояву токсичних ефектів, особливо щодо впливу на плід. Рекомендується розглянути можливість коригування дози, керуючись терапевтичним моніторингом препарату під час вагітності; якщо концентрація протиепілептичного препарату знижується на 15-25 % від контрольної концентрації до вагітності, то це вже є фактором ризику розвитку судом. Якщо концентрація протиепілептичного препарату змінюється більш ніж на 25 % порівняно з контрольною концентрацією, рекомендується коригувати дозу [41].

Крім того, слід враховувати, що використання усіх протиепілептичних препаратів у вагітних пов'язане з підвищеним ризиком викидня, незалежно від того, який саме протиепілептичний препарат був використаний [42].

Грудне вигодовування не є шкідливим і його слід заохочувати жінкам із епілепсією, навіть якщо вони приймають протисудомні препарати. Для протиепілептичних препаратів з доступною інформацією про рівні у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, повідомлялося про дуже низькі концентрації (порядку 10 % або менше концентрації в сироватці крові матері) для таких препаратів, як карбамазепін, габапентин, леветирацетам, окскарбазепін, фенітоїн, вальпроат та клоназепам. Немає даних щодо рівнів протиепілептичних препаратів у грудному молоці або у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, для канабідіолу, ценобамату, клобазаму, ескікарбазепіну-ацетату, еверолімусу, фелбамату, фенфлураміну, ретигабіну, рурфінаміду, стирипентолу, тіагабіну та вігабатрину [43].

Література:

1. Darmawan KF, Panelli DM. Contemporary management of epilepsy in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2023;35(2):87-93. DOI: <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000844>
2. Kandraju SS, Jose M, Salini RA, Pavithran V, Samuel Peedicail J, Menon RN, et al. Women with drug-resistant epilepsy: Surgery or pregnancy first? *Epilepsia.* 2020;61(8):1758-63. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.16613>
3. Chen D, Hou L, Duan X, Peng H, Peng B. Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3):421-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4404-y>
4. Fantaneanu TA, Thornton HF, Zhang T, Bercovici E, Hrazdil C, Ikeda KM, et al. Real-world practices for the care of women with epilepsy during pregnancy: A Canadian perspective. *Epilepsy Behav.* 2023;148:109468. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109468>
5. Wang Y, Smolinski NE, Thai TN, Sarayani A, Ewig C, Rasmussen SA, et al. Common teratogenic medication exposures-a population-based study of pregnancies in the United States. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2024;6(1):101245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101245>
6. Louchet M, Collier M, Beeker N, Mandelbrot L, Sibiude J, Chouchana L, et al. Trends in harmful drug exposure during pregnancy in France between 2013 and 2019: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2024;19(1):e0295897. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295897>
7. Hoeltzenbein M, Slimi S, Fietz AK, Stegherr R, Onken M, Beyersmann J, et al. Increasing use of newer antiseizure medication during pregnancy: An observational study with special focus on lacosamide. *Seizure.* 2023;107:107-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.02.015>
8. Lavu A, Vaccaro C, Zusman E, Aboulatta L, Aloud B, Alessi-Severini S, et al. Antiseizure medication use during pregnancy and neonatal growth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(8):1827-37. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.15752>

9. Mazzone PP, Hogg KM, Weir CJ, Stephen J, Bhattacharya S, Chin RFM. Comparison of Perinatal Outcomes for Women With and Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2023;80(5):484-94. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0148>
10. Kuang H, Li Y, Lu Y, Zhang L, Wei L, Wu Y. Reproductive and fetal outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(1):2351196. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2351196>
11. Jimenez M, Grau-Lopez L, Ciurans J, Garcia-Esperon C, Fumanal A, Barambio S, et al. Epilepsy and pregnancy. Factors associated with epileptic seizures during pregnancy. *Neurologia (Engl Ed).* 2023;38(2):106-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.04.029>
12. Whelehan A, Delanty N. Therapeutic strategies for treating epilepsy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(3):323-32. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1550073>
13. Gaus V, Ilyas-Feldmann M, Schmitz B. Epilepsy and pregnancy. *Nervenarzt.* 2024;95(4):335-41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00115-024-01626-4>
14. Honybun E, Cockle E, Malpas CB, O'Brien TJ, Vajda FJ, Perucca P, et al. Neurodevelopmental and Functional Outcomes Following In Utero Exposure to Antiseizure Medication: A Systematic Review. *Neurology.* 2024;102(8): e209175. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000209175>
15. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Perucca P, Lander CM, et al. The teratogenesis risk associated with antiseizure medication duotherapy in women with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2024;200:107316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2024.107316>
16. Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *BMJ.* 2023;382: e074630. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074630>
17. Steele JW, Krishnan V, Finnell RH. Mechanisms of neurodevelopmental toxicity of topiramate. *Crit Rev Toxicol.* 2024;54(7):465-75. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408444.2024.2368552>
18. Larcin L, Ngwasiri C, Neven A, Damase-Michel C, Kirakoya-Samadoulougou F. Real-World Assessment of Psychotropic and Antiepileptic Drug Use During Pregnancy in Belgium: Trends, Predictors, and Comparative Risk of Congenital Anomalies (2010-2016). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024;33(10): e70021. DOI: <https://doi.org/10.1002/pds.70021>
19. Wan X, Wu Y, Zou Q, Yuan B, Huang L, Hu M. Seizure control and adverse outcomes of lamotrigine use during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2024;157:109924. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109924>
20. Barry JM, French JA, Pennell PB, Karanam A, Harden CL, Birnbaum AK. Empiric dosing strategies to predict lamotrigine concentrations during pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2023;43(10):998-1006. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.2856>
21. Schoretsanitis G, Deligiannidis KM, Kasperk N, Schmidt CT, Kittel-Schneider S, Ter Horst P, et al. The impact of pregnancy on the pharmacokinetics of antiseizure medications: A systematic review and meta-analysis of data from 674 pregnancies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2024;133:111030. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111030>
22. Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2009;43(10):1692-5. DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1M231>
23. Fallik N, Trakhtenbroit I, Fahoum F, Goldstein L. Therapeutic drug monitoring in pregnancy: Levetiracetam. *Epilepsia.* 2024;65(5):1285-93. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.17925>
24. Bansal R, Suri V, Chopra S, Aggarwal N, Sikka P, Saha SC, et al. Levetiracetam use during pregnancy in women with epilepsy: Preliminary observations from a tertiary care center in Northern India. *Indian J Pharmacol.* 2018;50(1):39-43. DOI: https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_692_17
25. Bosak M, Dziedzic R, Matwiej K, Slowik A. Outcomes following exposure to lacosamide monotherapy during pregnancy and breastfeeding – a prospective case series. *Neurol Neurochir Pol.* 2024;58(2):203-6. DOI: <https://doi.org/10.5603/pjnns.97120>
26. Perucca P, Bourikas D, Voinescu PE, Vadlamudi L, Chellun D, Kumke T, et al. Lacosamide and pregnancy: Data from spontaneous and solicited reports. *Epilepsia.* 2024;65(5):1275-84. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.17924>
27. Athar F, Ehsan M, Farooq M, Lo KB, Cheema HA, Ahmad S, et al. Adverse fetal and neonatal outcomes following in-utero exposure to oxcarbazepine: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(8):3600-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.15413>
28. Hahn W, Moller L, Menzler K, Poelplau T, Wagner U, Knake S. Brivaracetam and topiramate serum levels during pregnancy and delivery: a case report and a review of literature. *Neurol Res Pract.* 2024;6(1):17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42466-024-00312-9>
29. Paterno E, Bateman BT, Huybrechts KF, MacDonald SC, Cohen JM, Desai RJ, et al. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology.* 2017;88(21):2020-5. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003959>
30. Coulm B. Pegabalin and congenital abnormalities. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2022;50(10):693-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.08.002>
31. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav.* 2003;4(3):310-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(03\)00110-0](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(03)00110-0)
32. DeLisle A, Jones HE, Jansson LM. Gabapentin Use During Pregnancy and Lactation With and Without Concurrent Opioid Exposure: Considerations and Future Directions. *J Addict Med.* 2023;17(2):123-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000001065>
33. McCluskey G, Kinney MO, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Zonisamide safety in pregnancy: Data from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy register. *Seizure.* 2021;91:311-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.07.002>
34. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Perucca P, Lander CM, et al. Teratogenicity of zonisamide and other little-used antiseizure medications. *Seizure.* 2024;117:198-201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.03.002v>
35. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneap Minn).* 2022;28(1):34-54. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001056>
36. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(4):427-45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00845-2>
37. Dreier JW, Christensen J. Antiseizure medication and early pregnancy loss: should we be worried? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024 Jul 15;95(8):691. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-333620>

Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador KJ, Pennell PB, et al. Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force. *Epileptic Disord.* 2022;24(6):1020-32. DOI: <https://doi.org/10.1684/epd.2022.1492>

PHARMACOLOGICAL SAFETY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN PREGNANT AND LACTATING WOMEN

D. Semeniv¹, K. Kalko², N. Kopyova³, V. Khomenko⁴, P. Kovalenko⁴, E. Bereznyi⁵, O. Sadovnyk⁵

State University of Trade and Economics¹ (Kyiv, Ukraine),
Higher Educational Institution «University of Medicine and Natural Sciences»² (Mykolaiv, Ukraine),
Odesa National Medical University³ (Odesa, Ukraine),
Donetsk National Medical University⁴ (Kropyvnytskyi, Ukraine),
State Institution «Luhansk State Medical University»⁵ (Rivne, Ukraine)

Summary.

The number of people of reproductive age with epilepsy is increasing worldwide, leading to an increase in the prevalence of epilepsy during pregnancy [1]. Pregnant women with epilepsy are at increased risk of adverse obstetric and fetal outcomes, including increased risk of birth defects and delayed neurocognitive development, compared with women without epilepsy [2, 3]. Seizures during pregnancy can be harmful to both the mother and fetus, increasing the risk of physical injury and metabolic stress, slowed fetal heart rate, hypoxia, preterm birth, and low birth weight [4].

The aim of this study was to analyze the safety profile of commonly used antiepileptic drugs in terms of efficacy and safety and to summarize possible changes in their pharmacokinetics during pregnancy.

Materials and methods. The analysis of efficacy, safety, and pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs was performed on the PubMed platform. The literature search included the following keywords: antiepileptic drugs, anticonvulsants, pregnancy, lactation. The chronological characteristics of the search included information sources from 2003 to 2024, including 88 % (37 of 42 literature references) dated in the last 5 years, i.e. from 2019 to 2024. Information sources in English, German, French, Spanish and Japanese were used for the analysis.

Results and discussion. The analysis showed that valproate is the most potent teratogenic drug, with a dose-dependent risk of major congenital malformations (up to 10 %) in the population. Lamotrigine and levetiracetam are considered relatively safe for use during pregnancy and lactation, but recent studies suggest that levetiracetam is associated with an increased risk of attention deficit hyperactivity disorder and anxiety, whereas lamotrigine is considered safer with respect to postnatal neurodevelopment. Lacosamide and oxcarbazepine are characterized by relative safety during pregnancy, although data are inconclusive in assessing the risk of perinatal mortality with oxcarbazepine monotherapy. Pregabalin is not teratogenic; however, abnormalities of the central nervous system, eyes, genitourinary system, and facial clefts have been observed in newborns exposed to pregabalin. With gabapentin, atypical and/or difficult-to-control signs and symptoms of withdrawal have been observed in newborns, suggesting in utero exposure. Zonisamide administration was associated with a risk of teratogenesis that was directly related to the dose of the drug used by the pregnant woman, at least during the first half of pregnancy.

Key words: Pregnancy; Perinatal Development; Antiepileptic Drugs; Drug Safety.

Контактна інформація:

Семенів Д. В. – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри товарознавства і фармації, Державний торговельно-економічний університет (м. Київ, Україна).

e-mail: dsemeniv58@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9570-085X>

Калько К. О. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри медсестринства та громадського здоров'я, Приватний вищий навчальний заклад «Медико-природничий університет» (м. Миколаїв, Україна).

e-mail: ketrin27kalko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

Копйова Н. В. – кандидат медичних наук, асистент кафедра фізіології і біофізики, Одеський національний медичний університет (м. Одеса, Україна).

e-mail: kopyovanv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1619-202X>

Хоменко В. М. – доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри медико-фармацевтичних дисциплін та безперервного професійного розвитку фармацевтів, Донецький національний медичний університет (м. Кропивницький, Україна).

e-mail: khomenkodonnmu@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1374-7635>

Коваленко П. Г. – доктор філософії (спеціальність біологія), доцент кафедри медико-фармацевтичних дисциплін та безперервного професійного розвитку фармацевтів, Донецький національний медичний університет (м. Кропивницький, Україна).

e-mail: polina.kovalenko27@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4731-6902>

Бережний Є. П. – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, Державний заклад «Луганський державний медичний університет» (м. Рівне, Україна).

e-mail: evgenijbereznoj911@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8206-6379>

Садовник О. В. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармації, Державний заклад «Луганський державний медичний університет» (м. Рівне, Україна).

e-mail: sadomka@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7391-2316>

Contact information:

D. Semeniv – doctor of pharmaceutical sciences, professor, professor of the Department of Commodity and Pharmacy, State University of Trade and Economics, Kyiv, Ukraine.

e-mail: dsemeniv58@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9570-085X>

K. Kalko – candidate of pharmaceutical sciences, Associate Professor of the Department of Nursing and Public Health, Private Higher Educational Institution «Medical and Natural University», Mykolaiv, Ukraine.

e-mail: ketrin27kalko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

N. Kopyova – candidate of medical sciences, assistant professor of the Department of Physiology and Biophysics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

e-mail: kopyovanv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1619-202X>

V. Khomenko – doctor of pharmaceutical sciences, head of the department of medical and pharmaceutical disciplines and continuous professional development of pharmacists, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine.

e-mail: khomenkodonnmu@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1374-7635>

P. Kovalenko – Doctor of philosophy (specialty biology), associate professor of the department of medical and pharmaceutical disciplines and continuous professional development of pharmacists, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine.

e-mail: polina.kovalenko27@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4731-6902>

Ye. Bereznyi – Candidate of medical sciences, associate professor, head of the Department of Internal Medicine № 2, State Institution «Luhansk State Medical University», Rivne, Ukraine.

e-mail: evgenijbereznoj911@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8206-6379>

O. Sadovnyk – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacy, State Institution «Luhansk State Medical University», Rivne, Ukraine.

e-mail: sadomka@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7391-2316>



Надійшло до редакції 12.07.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 616.24-008.4-053.31-08:615.232

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.24

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

ДУ «Український центр материнства і дитинства
НАМН України»
(м. Київ, Україна)СУРФАКТАНТНА ТЕРАПІЯ ДИХАЛЬНИХ
РОЗЛАДІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ:
ЩО НОВОГО? (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)**Резюме**

Головним напрямком лікування респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у передчасно народжених новонароджених є підтримка постійного позитивного тиску у дихальних шляхах і призначення сурфактанту. Протягом майже 50 років після першого клінічного використання CPAP і 40 років досвіду введення сурфактанту передчасно народженим дітям, відповідно, суттєве питання щодо визначення «хто є недоношеними новонародженими з респіраторним дистресом, які отримували CPAP, і яка реальна користь від сурфактанту?» залишається без відповіді. Багаторічні клінічні дослідження та професійні дискусії підводять до необхідності введення терапії сурфактантом в еру персоналізованої медицини з метою підвищення її ефективності, оскільки індивідуальні потреби пацієнтів і співвідношення ризик/користь можуть значно відрізнятися в окремих клінічних кейсах. Намагаючись відповісти на вище зазначене питання в контексті сучасного оптимального перинатального догляду, пропонуємо вичерпний огляд новітніх інновацій сурфактантної терапії та поточних результатів вагомих клінічних досліджень, що були представлені на Міжнародних наукових конференціях PAS, NPMF та SPIN, які відбулися в першому півріччі 2024 року.

Представлені попередні результати міжнародних клінічних досліджень (SurfON, PLUSS), запропонована програма навчання лікарів неонатологів (Delphi) підкреслюють розуміння неонатальною спільнотою значущості, важливості та користі сурфактантної терапії у передчасно народжених дітей, демонструють необхідність розширення медичних показань щодо призначення сурфактанту, зокрема пізнім недоношеним з РДС.

Висвітлена остання інформація щодо підходів до лікування дихальних розладів у пізніх недоношених дітей, попередніх результатів поточних міжнародних клінічних досліджень підвищить професійну обізнаність лікарів неонатологів, дитячих анестезіологів ВІТН пологових будинків і перинатальних центрів та допоможе використовувати отримані знання на практиці.

Ключові слова: передчасно народжені; пізні недоношені; респіраторний дистрес-синдром; сурфактантна терапія.

Вступ

Головним напрямком лікування респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у передчасно народжених дітей є підтримка постійного позитивного тиску у дихальних шляхах і призначення сурфактанту. Протягом майже 50 років після першого клінічного використання CPAP і 40 років досвіду введення сурфактанту передчасно народженим дітям, відповідно, суттєве питання щодо визначення «хто є недоношеними новонародженими з респіраторним дистресом, які отримували CPAP, і яка реальна користь від сурфактанту?» залишається без відповіді [1,2]. Багаторічні клінічні дослідження та професійні дискусії підводять до необхідності введення терапії сурфактантом в еру персоналізованої медицини з метою підвищення її ефективності, оскільки індивідуальні потреби пацієнтів і співвідношення ризик/користь можуть значно відрізнятися в окремих клінічних кейсах. Намагаючись відповісти на вищезазначене питання в контексті сучасного оптимального перинатального догляду, пропонуємо вичерпний огляд новітніх інновацій сурфактантної терапії та поточних результатів вагомих клінічних досліджень, що були представлені на Міжнародних наукових конференціях PAS, NPMF та SPIN, які відбулися в першому півріччі 2024 року.

Мета. Провести науковий огляд поточних результатів сучасних клінічних досліджень і новітніх інновацій сурфактантної терапії в неонатології.

Матеріали та методи. У статті використані матеріали доповідей міжнародних науково-практичних конференцій і медичних форумів PAS, NPMF та SPIN, що відбулися в першому півріччі 2024 року.

Результати та їх обговорення

РДС у пізніх недоношених – дефіцит сурфактанту чи щось інше?

Недоношеність, яка визначається як народження до 37 тижнів вагітності, є основним фактором, що впливає на захворюваність і смертність новонароджених. Діти, які народилися між 34 0/7 і 36 6/7 тижнями вагітності, класифікуються як пізні недоношені (ПН) та складають 75 % від усіх передчасно народжених дітей [3]. Ці немовлята завжди вважалися «доношеними», і протягом багатьох років їх виховували так само, як і тих, хто народився в термін. Відсутність проспективних досліджень обмежує наше розуміння цієї значно більшої групи; однак останні дані свідчать про те, що розглядати цих дітей як «зрілих» є не завжди коректним.

Дослідження віддалених результатів показали, що у немовлят, народжених пізно недоношеними або на ранньому терміні, частіше виникають проблеми з диханням і порушується функція легень, ніж у доношених дітей [4,5]. Дані спостережень все частіше показують, що респіраторна захворюваність у цій групі новонароджених може зберігатися в підлітковому та дорослому віці [6,7]. Рецидивуючі респіраторні проблеми зі здоров'ям

у великої кількості немовлят у подальшому житті, навіть якщо вони не є надзвичайно серйозними, є постійним тягарем – не лише для них самих щодо їхнього здоров'я, освіти та професійної зайнятості, але й на рівні населення та надання державою медичних послуг [8].

Зростання частоти пологів з ПН пов'язане з кількома факторами, такими як збільшення середнього віку матерів на момент пологів, зміни в лікуванні безпліддя та збільшення частоти багатоплідних вагітностей. Незважаючи на те, що неможливо знати, чи народиться немовля ПН, все більше використання індукції пологів і кесаревого розтину на 34-36 тижнях вплинуло на зростання народжуваності ПН [9-12].

Новонароджені ПН мають високий ризик респіраторного дистресу незабаром після народження через РДС, транзиторне тахіпноє, стійку легенеvu гіпертензію та пневмонію, а також, значно більше порівняно з доношеними новонародженими, потребу у замісній терапії сурфактантом, постійному позитивному тиску у дихальних шляхах і ШВЛ [13-18]. У минулих дослідженнях наслідків немовлят із респіраторним дистресом зосереджувались насамперед на дуже недоношених немовлятах, що призвело до прогалини у знаннях і розумінні біології розвитку та механізму легеневи захворювань у новонароджених з ПН. Дефіцит сурфактанту є найчастішою причиною РДС у дуже недоношених і помірно недоношених дітей, тоді як кесарів розтин і легенева інфекція відіграють основну роль у розвитку РДС у пізніх недоношених і доношених немовлят.

Вагітності, які проходять за показаннями через ПН, з більшою ймовірністю будуть розроджені через кесарів розтин, ніж шляхом індукції пологів, що призводить до підвищення частоти порушень дихання [10]. Діти, народжені шляхом кесаревого розтину, мають більший залишковий об'єм легеневої рідини та виділяють менше сурфактанту на поверхню альвеол; таким чином, вони піддаються більшому ризику розвитку РДС. Процес пологів вважається сприятливим для збільшення внутрішньолегового всмоктування рідини, дозрівання та секреції сурфактанту, що викликано бета-адренергічними агентами та простагландінами [19]. Згубний вплив кесаревого розтину на розвиток РДС більш виражений у ПН і доношених новонароджених [20,21]. Відносно незрілі структурні одиниці респіраторного тракту у немовляти з ПН можуть бути пов'язані із затримкою внутрішньолегового всмоктування рідини, дефіцитом сурфактанту, що призводить до неефективного газообміну, та збільшенням частоти ранніх респіраторних захворювань.

Існують добре підтвержені докази того, що антенатальна терапія кортикостероїдами ефективна для профілактики РДС у недоношених немовлят [22]. Дородові кортикостероїди зазвичай не призначають вагітним жінкам із ризиком пологів між 34 і 36 6/7 тижнями. Проте антенатальні кортикостероїди стимулюють транскрипційну активацію субодиноць натрієвих каналів, які відповідають за ефективність внутрішньоальвеолярної резорбції рідини, а також за дозрівання альвеолярного сурфактанту [19]. Існують невеликі дослідження, які показують, що призначення антенатальних кортикостероїдів пацієнткам із ризиком неминучих пологів на терміні 34-36 тижнів може значно зменшити гостру рес-

піраторну захворюваність, пов'язану з пологами з ПН [23-26]. Тому важко зробити будь-які висновки без великих проспективних досліджень щодо використання глюкокортикоїдів у матерів після 34 тижнів вагітності.

Клінічні прояви та реакція на терапію сурфактантом у новонароджених з ПН можуть відрізнятися від тих, що спостерігаються у дуже недоношених немовлят. Захворюваність на пневмонію та виникнення пневмотораксу значно вище у ПН та доношених новонароджених. Висока частота хоріоамніоніту та пневмонії у ПН і доношених новонароджених може призвести до прямого пошкодження альвеолярних клітин легень II типу, зниження синтезу, вивільнення та обробки сурфактанту [27]. Відомо, що підвищена проникність альвеолярної капілярної мембрани як для рідини, так і для розчинених речовин призводить до надходження плазми в альвеолярну гіпофазу, що додатково пригнічує поверхневі властивості сурфактанту [28]. При пошкодженні легень, як і при пневмонії, ранньою відповіддю є вивільнення TNF- α та IL-1 β з макрофагів. Активуються нейтрофіли та ендотеліальні клітини. Секвестрація нейтрофілів в альвеолярних капілярах і взаємодія з іншими запальними клітинами, такими як моноцити, утворюються макрофаги та лімфоцити. Частиною відповіді є тромбоцитарна активація нейтрофілів шляхом вивільнення їх збережених медіаторів, включаючи фактор фон Віллебранда, тканинний фактор, хемокіни та цитокіни. Крім того, з ушкоджених тканин вивільняються цитокіни, хемокіни, реагенти гострої фази та фактори згортання крові, включаючи TNF- α , IL-1, IL-6 та IL-8. Ці запальні речовини пошкоджують епітелій, збільшують проникність мікроциркуляторного русла, порушують альвеолярно-капілярний бар'єр, викликають витік плазми в альвеолярний простір, що може інактивувати сурфактант [29]. Основними пригнічуючими факторами сурфактанту в плазмі є білки (альбумін, фібриноген і гемоглобін) і ліпіди (ненасичені мембранні фосfolіпіди, лізофосfolіпіди, вільні жирні кислоти, надфізіологічні рівні холестерину). Інгібування поверхнево-активної речовини також може виникати внаслідок розкладання ліпідів поверхнево-активної речовини фосfolіпазами або білків поверхнево-активної речовини протеазами. Ці деградаційні агенти, які зазвичай присутні в альвеолах на дуже низьких рівнях, можуть посилюватися під час мікробної інфекції та, що більш важливо, через секрецію лейкоцитами та клітинами типу II із запаленням легень, особливо під час гострого ураження легень та РДС. Знижена продукція та підвищена інактивація спричиняє вторинний дефіцит сурфактанту при пневмонії. Тому, у важких випадках пневмонії, може знадобитися терапія сурфактантом для покращення оксигенації та вентиляції [30-33]. Однак значення індексу оксигенації не змінюється суттєво після вентиляції або введення сурфактанту у новонароджених ПН з РДС порівняно з дуже недоношеними немовлятами. Ці знахідки можуть вказувати на різний патогенез РДС у ПН і доношених новонароджених [20]. Через це у цих немовлят розвивається ранній і важкий РДС. Це, швидше за все, призводить до розвитку стійкої легеневої гіпертензії та поліорганної системної недостатності (MOSF), особливо при ушкодженні міокарду та гострої ниркової недостатності. Більшість таких новонароджених потребують тривалої ШВЛ

і безперервного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP) протягом 10-14 днів, відповідно, спостерігається більш висока частота пневмотораксу. Рівень смертності цих немовлят залишається відносно високим, що найчастіше пов'язано з важкою інфекцією, ускладненою MOSF.

Значна кількість цих немовлят матиме дефіцит сурфактанту. На відміну від дуже недоношених, для лікування раннього респіраторного дистресу у більш зрілих дітей не існує загально визнаних порогових значень для втручання поверхнево-активної речовини (ПАР). Рентгенологічні зміни часто є неспецифічними, тому рентген грудної клітки на цій ранній стадії може не сприяти прийняттю рішення. Таким чином, використання ПАР в цій групі є суперечливим, оскільки практика ґрунтується на думках і надзвичайно різна. Деякі клініцисти вирішують лікувати респіраторні захворювання на ранніх стадіях, щоб запобігти погіршенню їх перебігу, тоді як інші сподіваються, що сурфактант ніколи не знадобиться і відкладають його введення, доки стан дитини значно не погіршиться і потребуватиме втручання. Обидва ці підходи становлять два кінці спектру та потрапляють у межі «звичайної» практики, але що саме є «оптимальною» практикою, наразі невідомо. За попередньої стратегії можливо, що деякі діти, які рано отримали сурфактант, одужали б і без нього. За останнього підходу «спостерігати і чекати» можливо, що деякі діти отримають сурфактант занадто пізно, щоб отримати найбільший корисний ефект, або можуть розвинути ускладнення РДС, такі як пневмоторакс.

Отже значна кількість таких більш зрілих немовлят є відповідним тягарем для неонатальної служби, оскільки респіраторні захворювання, які виникають, ймовірно призведуть до тривалого розлучення матері з дитиною, що обумовлено зазвичай затяжним перебуванням у лікарні. Оптимізація ведення немовлят із респіраторним дистресом може сприяти швидшому одужанню; зменшенню кількості днів інтенсивної терапії, ШВЛ та неінвазивної респіраторної підтримки, а також, скороченню часу розлуки для матерів і немовлят, тим самим збільшуючи ймовірність раннього успішного становлення грудного вигодовування та меншу кількість довгострокових респіраторних ускладнень.

Систематичні огляди та мета-аналізи терапії сурфактантом у початковій дозі 200 мг/кг (у початковій дозі 200 мг/кг застосовують тільки порактант альфа) у ПН і доношених новонароджених з РДС вказують на потенційно знижений ризик смертності, витоку повітря, RPHN і тривалості респіраторної підтримки [34].

На сьогоднішній день не було жодного РКД будь-якого аспекту догляду за немовлятами, народженими на пізніх термінах вагітності та ранніх термінах вагітності. Дані великих обсерваційних досліджень усе більше викликають занепокоєння щодо несприятливих довгострокових когнітивних, поведінкових, освітніх наслідків та впливу на здоров'я цих немовлят, які, хоча й не є найважчими, але є значними через кількість осіб, які постраждали від цього захворювання. Наразі невідомо, чи сприяють відмінності в ранньому лікуванні в період новонародженості цим спостережуваним результатам.

Дослідження SurfON є першим рандомізованим контрольованим дослідженням (РКД), спеціально зо-

середженим на популяції ПН, що прагне визначити найбільш прийнятний підхід до лікування РДС: рання терапія сурфактантом (Curosurf, Chiesi Farmaceutici SpA, Парма, Італія), проти вичікувальної тактики. Чекаємо на результати...

Стероїди з сурфактантом: PLUSS дослідження.

Екзогенний сурфактант є доведеною ефективною терапією РДС у недоношених немовлят. Комбінація будесоніду з сурфактантом (порактантом альфа, 200 мг/кг) є простим втручанням, яке може збільшити виживаність без бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у популяції найвищого ризику надзвичайно недоношених немовлят. Попередні дослідження інтратрахеального будесоніду, змішаного з поверхнево-активною речовиною, у немовлят на механічній вентиляції легень надають попередні докази ефективності, безпеки та потенційної користі [35]. Якщо інтратрахеальний будесонід, змішаний із сурфактантом, зменшить БЛД без побічних ефектів, це легкодоступне та недороге втручання може бути негайно впроваджено в рутинну клінічну практику з потенційним впливом на стан здоров'я протягом усього життя та суттєвим зменшенням навантаження на ресурси охорони здоров'я.

Міжнародне рандомізоване дослідження PLUSS дозволяє виявити важливу різницю в первинному результаті виживання без БЛД на 36-тижневому постменструальному віку (ПМВ). Його прагматичний та інклюзивний дизайн, що спрямований на всіх недоношених новонароджених, незалежно від початкового режиму респіраторної підтримки, усуває прогалини у доказах щодо інтратрахеального введення будесоніду. А оцінка виживаності немовлят у віці 2 років скоригованого віку надасть докази довгострокової ефективності та безпеки, що є критичним для випробувань кортикостероїдів у вкрай недоношених немовлят.

Дозування будесоніду для випробування PLUSS ґрунтується на попередньому дослідженні Yeh та його колег і даних доклінічних досліджень.

- Порактант альфа доза (обидві групи): 200 мг/кг початкова доза; наступна доза 100 мг/кг (за наявності)
- Доза будесоніду (група втручання): 0,25 мг/кг (0,5 мл/кг 1 мг у 2 мл розчину) до кожної дози порактанту альфа.

Дослідження PLUSS показало, що будесонід не є плюсом при додаванні до Curosurf. Багато хто знає, що попередня робота, включаючи помірно великі дослідження з Тайваню, показала зменшення ранніх ознак ураження легень, коли початкову дозу сурфактанту змішували з будесонідом, у порівнянні з будесонідом окремо. У цьому дослідженні рандомізували немовлят < 28 тижнів, які отримували сурфактант шляхом інтубації або LISA/MIST, і спостерігали за немовлятами до виписки.

За отриманими результатами не було жодного статистично значимого впливу ні на БЛД через 36 тижнів, ні на виживаність до 36 тижнів (див. табл. 1). Поки не відомо чи будь-яке довготривале спостереження продемонструє користь будесоніду, хоча може існувати ризик негативного впливу цього потужного стероїду на розвиток нервової системи. Не було жодної підгрупи, яка, здається, мала б якусь користь. Дослідження триває...

Таблиця 1

Основні результати проведеного дослідження

Intention-to-treat analysis	Surfactant + Budesonide (N=525)	Surfactant only (N=536)	Adjusted risk difference (95% CI)*
Primary outcome			
Survival free of BPD at 36 weeks' PMA	133 (25.3%)	121 (22.6%)	2.4 (-2.3, 7.0)
Components of the primary outcome			
Alive at 36+0 weeks' PMA	437 (83.2%)	431 (80.4%)	1.6 (-2.6, 5.7)
BPD	304 (69.6%)	310 (71.9%)	-2.3 (-8.0, 3.5)

All data no. (%)

*Adjusted for stratification variables (gestational age, prior surfactant therapy, mode of respiratory support at randomization)

Навчальна програма та інструмент оцінки для менш інвазивного введення сурфактантів: міжнародне консенсусне дослідження Delphi [36].

Європейськими консенсусними рекомендаціями щодо лікування респіраторного дистрес-синдрому було запропоновано LISA як кращий метод введення сурфактанту недоношеним немовлятам зі спонтанним диханням і зараз широко використовується у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених у всьому світі. Однак ризику обструкції повітряного потоку, апное, десатурації, брадикардії, неправильного встановлення катетера, болю та дискомфорту зберігаються. Для ефективного та безпечного виконання LISA потрібен досвідчений фахівець і допоміжна клінічна команда. Однак досвід фахівця та команди з LISA може бути обмеженим через відносно невелику кількість немовлят. Стандартизоване навчання LISA на основі симуляції, включаючи використання відеоларингоскопії, було рекомендовано для підвищення показників успіху LISA.

Тим не менш, на сьогоднішній день немає консенсусу щодо клінічної практики та навчання, необхідних для отримання кваліфікації LISA. Таким чином, лікарі виграють від міжнародної схваленої навчальної програми, заснованої на надійних клінічних доказах і досвіді експертів, яка слугуватиме зразком для акредитації LISA. Розробка навчальної програми має ґрунтуватися на структурованому підході, починаючи з визначення проблеми та загальної оцінки потреб. Крім того, щоб підтримати розвиток навичок, необхідні методи оцінки компетентності LISA, щоб забезпечити високу та послідовну продуктивність і забезпечити подальше оволодіння процедурою LISA, коли слухачі практикуються зі зворотним зв'язком, доки не досягнуть попередньо визначеного рівня майстерності. Це дослідження мало на

меті забезпечити міжнародний консенсус експертів щодо навчальної програми для спеціалістів LISA та того, що слід включати в оцінку компетентності LISA.

Підготовка та оцінка компетентності фахівців для проведення процедури менш інвазивного введення поверхнево-активних речовин (LISA) різняться між собою. Це дослідження мало на меті отримати міжнародний експертний консенсус щодо навчання LISA (навчальна програма LISA (LISA-CUR)) та оцінювання (інструмент оцінювання LISA (LISA-AT)).

З лютого по липень 2022 року в рамках міжнародного трираундового процесу Дельфі було зібрано думки експертів LISA (дослідників, розробників навчальних програм та клінічних викладачів) щодо переліку питань, які мають бути включені до LISA-CUR та LISA-AT (1-й раунд). Експерти оцінили важливість кожного пункту (2 раунд). Були включені пункти, які отримали більше 80 % консенсусу. Усім експертам було запропоновано схвалити або відхилити остаточний варіант LISA-CUR та LISA-AT (3-й раунд).

У 1 раунді взяли участь 153 експерти з 14 країн, а частка відповідей у 2 і 3 раундах становила >80 %. У 1 раунді було визначено 44 питання для LISA-CUR і 22 питання для LISA-AT. У 2 раунді було виключено 15 питань для LISA-CUR і 7 питань для LISA-AT. У третьому раунді було досягнуто сильного консенсусу.

Процес Дельфі дозволив досягти міжнародного консенсусу щодо навчальної програми та змісту доказів для оцінювання компетентності LISA. Цей міжнародний консенсус, заснований на експертному висновку, містить зміст навчальної програми для менш інвазивної процедури введення поверхнево-активних речовин (LISA-CUR), яка може бути поєднана з існуючими стратегіями, заснованими на доказах, для оптимізації та стандартизації.

Остаточна затверджена навчальна програма LISA (LISA-CUR)

<p>Показання та протипоказання</p> <ul style="list-style-type: none"> Знання про показання та обмеження процедури LISA Знання про вплив сурфактанту на легеневу функцію Знання про те, як оцінити тяжкість РДС відповідно до місцевого протоколу Знання останніх відповідних інструкцій щодо РДС
<p>Ускладнення</p> <ul style="list-style-type: none"> Знання про частоту, ознаки та лікування ускладнень під час процедури LISA
<p>Знайомство з обладнанням</p> <ul style="list-style-type: none"> Знайомство з обладнанням, необхідним для процедури LISA Практичні навички введення та позиціонування катетера в трахеї на правильну глибину Практичні навички збереження правильного положення катетера під час введення сурфактанту

<p>Медикаментозні та нефармакологічні знеболювальні втручання</p> <ul style="list-style-type: none"> Знання про показання, дозування, правильне введення, дію та побічні ефекти препаратів, які можуть бути використані в рамках процедури LISA Знання про переваги та недоліки використання седації та аналгезії як частини процедури LISA Знання про використання нефармакологічних знеболюючих втручань як частини процедури
<p>Організація дихальних шляхів</p> <ul style="list-style-type: none"> Практичні навички оптимізації позиціонування пацієнта, включаючи ручні маневри дихальних шляхів (наприклад, підняття щелепи) Знання про анатомію дихальних шляхів верхніх і нижніх дихальних шляхів новонароджених Знання техніки візуалізації дихальних шляхів за допомогою ларингоскопа Знання про показання до інтубації з точки зору критеріїв невдачі процедури LISA Практичні навички ендотрахеальної інтубації
<p>Респіраторна підтримка</p> <ul style="list-style-type: none"> Практичні навички маскової вентиляції з використанням мішка-клапана-маски або Т-образного елемента Практичні навички неінвазивної вентиляції легень Знання показань до CPAP Практичні навички використання назального CPAP
<p>Фізичне обстеження та життєво важливі показники</p> <ul style="list-style-type: none"> Знання про цільові значення життєво важливих показників, такі як ЧСС і сатурація Знання про те, як розпізнати ознаки болю та страждання
<p>Оцінка та результати</p> <ul style="list-style-type: none"> Знання про те, як оцінити успіх або невдачу процедури LISA
<p>Інші навички</p> <ul style="list-style-type: none"> Знання про інші способи введення сурфактанту Практичні навички лікування пневмотораксу Знання про інтерпретацію рентгенограми грудної клітки у новонароджених з ознаками РДС Знання про інтерпретацію газів крові Знання про підтримку термоконтролю під час процедури LISA Практичні навички життєзабезпечення новонароджених

Остаточо схвалений інструмент оцінювання LISA (LISA-AT)

Попередня процедура	1	2	3	4	5
<i>Моніторинг</i> Забезпечте належний моніторинг життєво важливих показників до та під час процедури LISA.	Не забезпечує моніторинг.		Грамотний, але не послідовний моніторинг життєво важливих показників.		Чудовий моніторинг життєво важливих функцій до та під час процедури.
<i>Підготовка обладнання</i> Переконайтеся, що все обладнання, яке використовується в процедурі LISA, працює.	Не перевіряє обладнання/неправильно перевіряє обладнання.		Грамотна, але непостійна перевірка обладнання.		Відмінна перевірка всього обладнання.
<i>Позиціонування</i> Оптимальне положення пацієнта та підтримка його під час процедури LISA.	Не вдається позиціонувати пацієнта.		Грамотне, але не послідовне положення пацієнта протягом усієї процедури.		Чудове положення пацієнта під час процедури.
<i>Командний брифінг/Управління ресурсами команди</i> Проведіть інструктаж команди перед процедурою LISA, включаючи розподіл завдань, опис потенційних проблем тощо.	Не вдається провести інструктаж команди.		З певним досвідом проводить інструктаж команди.		Чудовий брифінг команди.
Процедура	1	2	3	4	5
<i>Фармакологічні втручання</i> Перевірте препарати та дози, які можна використовувати як частину процедури LISA (включаючи антидот, якщо використовується опіоїд).	Не перевіряє наркотики.		Грамотна, але не послідовна перевірка препаратів.		Відмінна перевірка всіх препаратів і доз.
<i>Нефармакологічні втручання</i> Застосовуйте немедикаментозні методи боротьби з болем і стресом.	Погане застосування немедикаментозних методів.		Деяке застосування немедикаментозних методик		Повне застосування немедикаментозних методик.

<i>Ларингоскопія</i> Грамотне та безпечне поводження з ларингоскопом і хороша візуалізація голосових зв'язок, включаючи достатній огляд дихальних шляхів.	Не справляється з ларингоскопом/травматичне поводження з ларингоскопом/не вдається візуалізувати голосові зв'язки.		Грамотне, але не послідовне поводження з ларингоскопом.	Відмінне поводження з ларингоскопом.
<i>Катетеризація</i> Вставте катетер у трахею на потрібну глибину та зберігайте положення під час закапування, втягуючи ларингоскоп.	Не вдається ввести катетер.		Грамотне, але не послідовне поводження з катетером	Відмінне поводження з катетером.
<i>Введення сурфактанту</i> Повільна інфузія, щоб немовля могло вдихнути сурфактант.	Не вдається правильно ввести сурфактант.		Грамотне, але не послідовне введення сурфактанту.	Відмінне введення сурфактанту.
<i>Ускладнення</i> Керуйте можливими ускладненнями під час введення.	Не вдається впоратися з ускладненнями.		Керує ускладненнями з певним досвідом.	Відмінне лікування ускладнень.
<i>Респіраторна підтримка</i> Підтримуйте CPAP/NIV під час процедури LISA.	Не підтримує CPAP/NIV під час процедури.		Грамотне, але непостійне використання CPAP/NIV під час процедури.	Відмінне використання CPAP/NIV під час процедури.
Нетехнічні навички	1	2	3	4 5
<i>Нетехнічні навички</i> Ситуаційна обізнаність, комунікабельність, командна робота, навички командного лідерства.	Не вміє використовувати нетехнічні навички.		Використовуйте нетехнічні навички з певним досвідом.	Чудове використання нетехнічних навичок.
Загалом	1	2	3	4 5
<i>Кількість спроб</i> Кількість спроб до успішного виконання процедури LISA .	Процедура успішно виконана лише після більш ніж 3 спроб, або процедуру буде скасовано.		Процедура успішно виконана з 2 або 3 спроб.	Процедура успішно виконана з першої спроби.
<i>Дотримання алгоритму / Фактор часу</i> Здатний слідувати цьому алгоритму та мінімізувати затримку лікування.	Не дотримується алгоритму.		Можливість слідувати алгоритму, але зі значною затримкою.	Можливість слідувати алгоритму з мінімальною затримкою.
<i>Поводження з немовлям</i> Ніжне поводження з пацієнтом під час процедури LISA .	Не вдається дбайливо поводитися з пацієнтом.		Веде пацієнта з певним досвідом.	Відмінне поводження з пацієнтом.
Загальний бал (15-75):				
Загальна оцінка:				
() PASS: Грамотне, безпечне та дбайливе виконання процедури LISA				
() МЕЖА: Частково компетентний з дотриманням вимог безпеки, але потрібне додаткове навчання				
() ПОМИЛКА: Компетентність і безпека не продемонстровані				

Схвалений LISA-AT складається з 15 пунктів, кожен з яких оцінюється за 5-бальною шкалою Лайкерта. Мінімальна оцінка – 15 балів, максимальна – 75 балів. LISA-AT отримала 98 % схвалення серед експертів LISA-учасників.

Висновки. Представлені попередні результати поточних міжнародних клінічних досліджень, новітні технології, запропонована програма навчання лікарів неонатологів підкреслюють розуміння неонатальною спільнотою значущості, важливості та користі сурфак-

тантної терапії у передчасно народжених дітей, демонструють необхідність розширення медичних показань призначення сурфактанту, зокрема пізнім недоношеним з РДС.

Сподіваємося, що висвітлена остання інформація щодо підходів до лікування дихальних розладів у пізніх недоношених дітей, попередніх результатів поточних міжнародних клінічних досліджень, підвищить професійну обізнаність лікарів неонатологів, дитячих анестезіологів ВІТН пологових будинків і перинатальних центрів, і допоможе використовувати отримані знання на практиці.

Література:

1. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med.* 1971;284(24): 1333-40. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm197106172842401>
2. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980;1(8159):55-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)90489-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)90489-4)
3. Gyamfi-Bannerman C. The scope of the problem: the epidemiology of late preterm and early-term birth. *Semin Perinatol.* 2011;35(5):246-8. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.05.013>
4. Kotecha SJ, Watkins WJ, Lowe J, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of early-term birth on respiratory symptoms and lung function in childhood and adolescence. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(11):1212-21. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23448>
5. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax* 2012;67(1):54-61. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200329>
6. Isayama T, Lewis-Mikhael AM, O'Reilly D, Beyene J, McDonald SD. Health services use by late preterm and term infants from infancy to adulthood: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;140(1): e20170266. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0266>
7. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term – what do we know? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(1):66-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.11.001>
8. Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ, Hyatt M, Demmler JC, Lyons RA, et al. Gestational age, birth weight, and risk of respiratory hospital admission in childhood. *Pediatrics.* 2013;132(6): e1562-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1737>
9. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among US singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol.* 2006;30(1):8-15. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.01.009>
10. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Munson ML; Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2007;56(6):1-103.
11. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M, Shepherd RA. Born a bit too early: recent trends in late preterm births. *NCHS Data Brief.* 2009;24:1-8.
12. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2 Pt 1):323-33. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3182255999>
13. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):35-41. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000297311.33046.73>
14. Kalyoncu O, Aygun C, Cetinoglu E, Kucukodu S. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(7):607-12. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767050903229622>
15. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA.* 2010;304(4):419-25. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1015>
16. Bates E, Rouse DJ, Mann ML, Chapman V, Carlo WA, Tita AT. Neonatal outcomes after demonstrated fetal lung maturity before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1288-95. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181fb7ece>
17. Mally PV, Hendricks-Muñoz KD, Bailey S. Incidence and etiology of late preterm admissions to the neonatal intensive care unit and its associated respiratory morbidities when compared to term infants. *Am J Perinatol.* 2013;30(5):425-32. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326989>
18. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4): 374.e1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.015>
19. Yurdakok M, Ozek E. Transient tachypnea of the newborn: the treatment strategies. *Curr Pharm Des.* 2012;18(21):3046-9. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612811209023046>
20. Sun H, Xu F, Xiong H, Kang W, Bai Q, Zhang Y, et al. Characteristics of respiratory distress syndrome in infants of different gestational ages. *Lung.* 2013;191(4):425-33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9475-3>
21. Roth-Kleiner M, Wagner BP, Bachmann D, Pfenninger J. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(19-20):283-8. DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2003.10121>
22. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology.* 2013;103(4):353-68. DOI: <https://doi.org/10.1159/000349928>
23. Bastek JA, Langmuir H, Kondapalli LA, Paré E, Adamczak JE, Srinivas SK. Antenatal corticosteroids for late-preterm infants: a decision-analytic and economic analysis. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:491595. DOI: <https://doi.org/10.5402/2012/491595>
24. Berthelot-Ricou A, Lacroze V, Courbiere B, Guidicelli B, Gannerre M, Simeoni U. Respiratory distress syndrome after elective caesarean section in near term infants: a 5-year cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(2):176-82. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733743>
25. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ.* 2005;331(7518):662. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.38547.416493.06>
26. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):95-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000295898>
27. Poynter SE, LeVine AM. Surfactant biology and clinical application. *Crit Care Clin.* 2003;19(3):459-72. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(03\)00011-3](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(03)00011-3)
28. Speer CP. Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? *Neonatology.* 2011;99(4):316-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000326619>
29. Segel GB, Halterman MW, Lichtman MA. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *J Leukoc Biol.* 2011;89(3):359-72. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0910538>
30. Surmeli-Onay O, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M. Surfactant therapy in late preterm infants: respiratory distress syndrome and beyond. *Turk J Pediatr.* 2012;54(3):239-46.
31. Finer NN. Surfactant use for neonatal lung injury: beyond respiratory distress syndrome. *Paediatr Resp Rev.* 2004;5(Suppl A): S289-97. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1526-0542\(04\)90053-x](https://doi.org/10.1016/s1526-0542(04)90053-x)
32. Been JV, Zimmermann LJ. What's new in surfactant? A clinical view on recent developments in neonatology and paediatrics. *Eur J Pediatr.* 2007;166(9):889-99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0501-4>

33. Sweet DG, Halliday HL. The use of surfactants in 2009. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2009;94(3):78-83. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.153023>
34. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Boyle E, Roehr CC. Surfactant therapy in late preterm and term neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2022;107(4):393-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322890>
35. Manley BJ, Kamlin COF, Donath S, Huang L, Birch P, Cheong JLY, et al. Intratracheal budesonide mixed with surfactant to increase survival free of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: study protocol for the international, multicenter, randomized PLUSS trial. Trials. 2023;24(1):320. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07257-5>
36. Breindahl N, Tolsgaard MG, Henriksen TB, Roehr CC, Szczapa T, Gagliardi L, et al. Curriculum and assessment tool for less invasive surfactant administration: an international Delphi consensus study. Pediatr Res. 2023;94(3):1216-24. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02621-2>

SURFACTANT THERAPY OF RESPIRATORY DISORDERS IN NEWBORNS: WHAT IS NEW? (LITERATURE REVIEW)

T. Znamenska, O. Vorobiova

SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary.

The mainstay of treatment for respiratory distress syndrome (RDS) in preterm infants is the maintenance of constant positive airway pressure (CPAP) and the administration of surfactant. Nearly 50 years after the first clinical use of CPAP and 40 years of experience with surfactant administration in preterm infants, the essential questions of defining «who are the preterm infants with respiratory distress who have received CPAP and what is the real benefit of surfactant» remain unanswered. Many years of clinical research and professional discussions suggest the need to introduce surfactant therapy in the era of personalized medicine to improve its effectiveness, as individual patient needs and risk-benefit ratios may vary significantly in individual clinical cases. In an attempt to answer the above question in the context of modern optimal perinatal care, we offer a comprehensive overview of the latest innovations in surfactant therapy and current results of major clinical trials presented at the international scientific conferences – PAS, NPMF and SPIN, which took place in the first half of 2024.

The presented preliminary results of ongoing international clinical trials (SurfON, PLUSS) and the proposed training program for neonatologists (Delphi) emphasize the understanding of the neonatal community of the significance, importance and benefits of surfactant therapy in preterm infants, demonstrating the need to expand the medical indications for surfactant administration, particularly to late preterm infants with RDS.

The latest information on approaches to the treatment of respiratory disorders in late preterm infants, preliminary results of ongoing international clinical trials, will increase the professional awareness of neonatologists, pediatric anesthesiologists in NICUs and perinatal centers, and help to apply the knowledge gained in practice.

Key words: Preterm infants; Late Preterm Infants; Respiratory Distress Syndrome; Surfactant Therapy.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця директора з перинатальної медицини ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувачка відділу неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства 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>

Воробіова Ольга Володимирівна – д.мед.н., професор, провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства 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 «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine», Head of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of 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>

Olga Vorobiova – DM, Professor, Leading Researcher of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of 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 10.06.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

UDC: 612.087.1:616-072.85:616-073.782
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.25

TELEREHABILITATION. CURRENT OPPORTUNITIES AND PROBLEMS OF REMOTE PATIENT MONITORING

*O. Romanchuk*¹, *O. Polianska*²,
*I. Polianskyi*², *O. Yasinska*²

Lesya Ukrainka Volyn National University¹
(Lutsk, Ukraine),
Bukovinian State Medical University²
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

In the last five years, against the background of the appearance of COVID-19 in the world, the direction of remote telerehabilitation is intensively developing, which requires the improvement and implementation of new approaches to the patients conditions' synchronous monitoring with the involvement of the latest technical developments.

The purpose of the study. *To explore the latest publications on the possibilities of remote monitoring of patients during rehabilitation examinations and synchronous telerehabilitation procedures.*

Research material and methods. *Publications of foreign scientists in the fields of clinical, physical and rehabilitation medicine, biometrics, digital technologies on the implementation of synchronous monitoring technologies for the condition of patients with various pathologies*

The results. *Research of modern publications has shown that conducting synchronous sessions of remote examination of patients allows with a high degree of probability to conduct a general examination of the patient, conduct anthropometric and some functional studies. Among the latest –studies of changes in heart rate, blood pressure, respiratory rate, oxygen saturation, ECG and EEG data. Their results can be transmitted for direct evaluation by a doctor. There are certain problems during synchronous performance of tests with physical load to failure due to the impossibility of observing safety conditions. Technical solutions have been found for the transmission of bimetric signals during the telerehabilitation procedure. Thus, the combination of virtual reality or augmented reality with devices such as robots, sensors and wearables can be used for remote monitoring, assessment and diagnosis. These advanced methods pave the way for the transition from traditional to personalized rehabilitation by identifying the needs of each patient and tailoring the rehabilitation process to their individual characteristics.*

Conclusions. *The development of modern technologies and digital medicine has led to the emergence of the remote provision of services in the rehabilitation system, which on the one hand significantly increases the possibilities of access to the rehabilitation system, and on the other hand significantly increases the requirements for their implementation. First of all, this concerns the safety of telerehabilitation procedures. Adherence to basic safety requirements should be given due attention, which can be achieved, first of all, with the use of remote synchronous monitoring of the patient's condition, when the PhRM doctor can objectify changes in the patient's body under the direct influence of telerehabilitation tools.*

Key words: *Telerehabilitation; Telerehabilitation examination; Remote Synchronous Monitoring.*

The functioning of the body and the patient's quality of life are the fundamental goals of the practice of physical and rehabilitative medicine [1, 2]. Achieving these goals poses the problem of patient adherence to treatment and rehabilitation plans. Also problematic is the patient's ability to control his or her condition not only in the hospital and outpatient clinics, but also at home, in professional settings, and in public places.

In recent decades, the healthcare industry has undergone a significant transformation with the advent of digital technologies that have improved the quality of life, health and well-being of people around the world. The World Economic Forum estimates that global healthcare costs will reach approximately \$25 trillion by 2040 [3]. Globally, the basic healthcare model provides medical services through hospitals, rehabilitation centers and outpatient clinics. In addition, the basic healthcare model is supported by a variety of intervention programs. New computer technologies not only facilitate the development of communication processes, but also significantly improve the practice of health care, including the application of mobile health technologies and artificial intelligence in electronic medical records, medical images, etc. Bioengineering, which is constantly improving and developing new portable devices used for diagnosis, monitoring, prevention, treatment of various diseases, as well as in the rehabilitation process, does not stand aside.

Public health and rehabilitation services have been significantly affected by the COVID-19 pandemic, especially for the elderly, people with physical and cognitive disabilities, children with autism and attention deficit hyperactivity disorder, and individuals with various acute and chronic physical and mental health disorders. It played an important role and brought new directions in the use of digital technologies in health care [5].

One area of application of digital technologies in health care is telehealth (which includes telemedicine, telerehabilitation, teleconsultation, and remote non-clinical services), a method of health care delivery that expands access to health services and can support and facilitate patient-centered care [1, 6].

Telemedicine refers to the use of telecommunications devices and other forms of technology to provide services outside the traditional system of delivering medical care, including rehabilitation care, during a face-to-face appointment.

In Ukraine, telerehabilitation (TR) services are regulated by a number of regulatory documents and legislative acts issued from 1993 to 2024. The industry regulatory document on its use in Ukraine is the Order of the Ministry of Health of October 19, 2015 No. 681 «On approval of regulatory documents on the use of telemedicine in the field of health care» [7]. The increasing use of TR creates

new challenges and opportunities for its implementation in clinical practice, especially in war conditions [8]. The day before, a large joint study of the Institute of Cybernetics named after V. M. Hlushkov NAS of Ukraine, the National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Shupyk National University of Health of Ukraine, Ternopil National Medical University on the development of a cloud platform for patient-oriented telerehabilitation of cancer patients with mathematical modeling was completed, in which domestic scientists presented their own development of telerehabilitation technology, which is a significant contribution to the realization of the possibilities of providing remote rehabilitation services in the health care system of Ukraine. [9].

Recently, the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R) convened an expert panel to review telehealth innovations in physical medicine and rehabilitation. The document developed summarized the issue of the possibility of using TR, highlighting the current knowledge, shortcomings, and technological limitations [10].

TR involves the use of audio and visual communication synchronously between a Rehabilitation Specialist (RS) – a Physician of Physical and Rehabilitation Medicine (PhRM), a Physical Therapist, an Occupational Therapist, a Speech Language Pathologist and the patient using a telehealth platform. An important goal of TR is to overcome barriers and ensure access to rehabilitation. It can help overcome barriers to face-to-face consultations related to RS reception schedules and logistics, transportation difficulties, financial problems, adverse weather conditions, disasters, pandemics, etc. [11].

There are several forms of TR. The traditional forms of TR include synchronous and asynchronous forms [12]. The synchronous form involves interactive communication using video technologies between the patient and the RS. It can be used for initial consultation, diagnosis and treatment. It requires a high-speed and permanent Internet connection, as well as the availability of appropriate hardware and software. Asynchronous – involves the collection of information at the patient's location and its subsequent transmission for evaluation by the RS located at another location. This form does not require a permanent connection, allows the use of various communication channels (smartphones, tablets, PCs), but is more difficult to manage because there is a delay in communication between the patient and the RS. There is also a hybrid form that uses synchronous and asynchronous communication during TR [4, 13].

There is increasing evidence of the positive effect of TR on clinical outcomes in patients with certain types of cancer [14, 15], neurological disorders [16, 17], musculoskeletal injuries and disorders [18], heart disease [19, 20], chronic pain [21, 22], and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [23]. At the same time, TR is provided in different formats: applications for smart phones, web activity trackers (pedometers), video conferencing and text messaging to monitor conditions, perform exercises and educational strategies [24].

In the above-mentioned document [10], the results of providing TR support were analyzed according to the levels of evidence – A (recommendations based on consistent and qualitative evidence); B (recommendations based on conflicting evidence or evidence of limited quality); C (recommendations based on disease-specific

research, routine practice, opinion, or consensus); unrated (recommendations that lack sufficient evidence but may have preliminary evidence).

Level A evidence demonstrates:

- That the elements of the virtual examination agree with the separate assessments of the musculoskeletal system and neurological diseases obtained during the direct examination;
- The effectiveness of TR in osteoarthritis of the knee joint and after cerebrovascular accident is proven;
- To demonstrate the usefulness and effectiveness of TR in the post-acute period of cardiovascular diseases and chronic heart failure (with technological support), which is compared with the help in a specialized rehabilitation center.

Level B evidence:

- The effectiveness of correction of neurobehavioral dysfunction after concussion is established;
- Preoperative and preprocedural assessment of spinal and vertebral disorders;
- Interventions to improve quality of life, physical function, and adherence to physical activity recommendations in oncology patients;
- Effectiveness and acceptability of TR models in neurological practice.

Level C evidence:

- The feasibility of integrating TR into the telemedicine system is assumed from the point of view of the effectiveness of rehabilitation in many chronic diseases;
- It is assumed that TR can be effective in a number of diseases of the musculoskeletal system and the nervous system;
- It is shown that diagnostic limitations, which cannot be reached during TR, do not allow its use in complex diseases of the musculoskeletal system;
- At the same time, oncological patients with stable course of the disease can receive TR consultations and corrections of drug treatment;
- It is probable to perform TR in pediatrics;
- limited data indicate the possibility of improving the physical and functional condition of elderly people without heart disease and preventing their hospitalization;
- TR and monitoring are probably effective in persons with disabilities.

One of the means of telemedicine is Remote Patient Monitoring (RPM), the main task of which is the collection, transmission and accumulation of physiological medical data (such as vital signs, blood pressure, heart rate, etc.) to monitor changes in the patient's body activity under the influence of everyday life, various treatment and rehabilitation factors, transmitted via electronic communication technologies to health care professionals using personal health care technologies, including wireless devices, wearables and a sensor, an implanted health monitor, a smartphone, a mobile phone and applications. [25].

RPM must support the continuous monitoring of the patient's state during the treatment and rehabilitation of chronic diseases and can be synchronous or asynchronous, depending on the needs of the latter [26]. In general, the use of the latest technologies, including artificial intelligence and machine learning, can provide better monitoring of diseases, their early detection, improve diagnostics, support personalized medicine and rehabilitation [27].

An important component of the RPM process is the implementation of control as part of the management process to achieve the goal of providing patients with quality rehabilitation care by determining the level of compliance of the specified components (characteristics) of rehabilitation quality with the accepted requirements. In this case, control as a management function includes [28]:

- Collection of data on the initial state of the patient with determination of necessary and possible means of TR;
- Determination of criteria for the effectiveness of their application in a specific patient, considering the prognosis of the course of the disease and restoration of function;
- Implementation of the control of the TR process according to the actual characteristics of the quality of rehabilitation based on its monitoring according to the defined criteria;
- Comparison of received data with requirements of regulations, standards, protocols, instructions;
- Detection of deviations (inconsistencies) and their evaluation;
- Analyzing the causes of deviations;
- Use of analytical information to support management decisions to improve the quality of rehabilitation.

It is possible to achieve the maximum degree of objectivity of the control if it is carried out on the basis of the information base of criteria and quality indicators developed and approved by the head of the health care institution, corresponding to its components [29], primarily related to the compliance of the applied rehabilitation methods with the standards of providing rehabilitation assistance.

In our opinion, an important component of RPM is the performance of rehabilitation telemedical examination (RTME), which should determine monitoring indicators that can be used as criteria for evaluating the impact of physical therapy in the patient's TR process and the effectiveness of TR as a whole.

RTME begins with a detailed history that can be explored in sufficient detail during a telemedicine communication session. If necessary, various forms of questionnaires can be used, which can be processed automatically during the session or later. Indications and contraindications for the use of TR can be determined at this stage. Among the anamnestic data that are contraindications for performing physical exercises during the TR procedure are unstable course of cardiovascular diseases (complicated course of myocardial infarction in the acute and subacute period, unstable angina pectoris, arrhythmic forms of coronary heart disease, uncontrolled arterial hypertension, frequent hypertensive or hypotensive crises, complicated course of cerebral circulation disorders, presence of deep vein thrombosis of the lower limbs), clinically significant renal pathology (for example, bilateral renal artery stenosis, stenosis of the artery of a single kidney, patients with renal transplantation), mental disorders, presence of foreign bodies near the main vessels or nerve trunks [2].

During the RTME, great importance should be attached to the patient's complaints and appearance. Conducting a physical examination during RTME is more complex, but certain elements of it can be used, especially if there is an assistant (relative, social worker, etc.) at the patient's side. In general, the examination technique during a telemedicine

session (telerehabilitation) is not standardized and is constantly being improved with the emergence of new technical possibilities of remote control [30]. There are also a number of problematic issues related to the technical support of the Internet connection, the quality of the video image, the patient's ability and willingness to perform one or another type of self-monitoring for further data transfer, etc. [25].

During a TR-physical examination in a state of rest (in a sitting position), a PhRM doctor can examine and evaluate [10]:

- the presence of accelerated breathing (tachypnea);
- difficulty breathing at rest, during communication, presence of cough, loud wheezing;
- skin color (especially cyanosis, redness, probably pallor);
- the presence of tumors, lesions and ulcers on the skin (as well as differences in the color of these areas);
- vision, vigilance and attentiveness of the patient;
- mood and presence of affects in the patient;
- level of vigilance, communication orientation, ability to identify objects, perform tasks;
- during a conversation – pace of speech, choice of words, volume of speech;
- symmetry of eyes, eyelids, pupils (their size);
- symmetry of facial folds, jaw movements at rest and during conversation;
- normality or deterioration of hearing, as well as features of the voice (presence of hoarseness) suggest damage to the auditory (VIII pair), glossopharyngeal (IX pair) and vagus (X pair) afferent nerves of the CN;
- the possibility and performance of upper limb movements (abnormal movements, tremors, dystonia, clonus).

During the TR-physical examination when performing simple tasks (in a sitting position), the PhRM can examine and evaluate [10]:

- in the presence of an assistant – a sense of smell (smell) from known sources (the study is performed with closed eyes);
- upon request to close the eyes and direct the movement of the eyes – nystagmus, ptosis, evaluate the function and its symmetry for the III, IV and VI pairs of cranial nerves (CN);
- at the request to close tightly, release the jaws – the function of the V pair of CN;
- at the request to smile, raise the eyebrows – the function of the VII pair of CN;
- at the request to lower the shoulders, turn the neck – the function of the XI pair of CN;
- at the request to stick out the tongue – the function of the XII pair of CN;
- at the request to perform a quick tapping with the fingers – the function of the flexors of the palm and fingers of the hand and the nerves of the upper limb;

During the TR-physical examination, when performing simple tasks (in various positions), the PhRM doctor can examine and evaluate [10]:

- execution of arbitrary movements without changing the posture;
- performing movements against gravity;
- ranges of motion in symmetrical joints;
- the patient's gait;
- walking on heels and toes;

- coordination, on request to perform rapid alternating movements, finger-nose test with open and closed eyes, purposeful touching of certain objects, heel to shin, etc.;
- performance of Romberg tests and tandem walking (in the presence of an assistant);
- sensitivity, at the request of the PhRM doctor to the patient or an assistant to touch the relevant dermatome areas (at the same time, tactile and pain sensations can be investigated);
- if necessary, remote palpation can be carried out (under the guidance of the PhRM doctor, performed by the assistant present, or by the patient);
- devices for remote listening (phonendoscopes), local thermometry, etc. have been developed and tested for use today.

During the telerehabilitation examination, it is necessary to carry out measurements using measuring devices for home or personal use, the results of which the patient transmits to the PhRM doctor [10]:

- Thermometer – body temperature;
- Scales with a height meter – height, body weight;
- Pulse oximeter – heart rate (HR), oxygen saturation;
- Automatic tonometer – blood pressure (BP);
- Glucometer – blood glucose level;
- With a portable ECG monitor – as a rule, a recording is made in one of the leads (most often I) and transmitted as a signal to the PhRM doctor.

Nowadays, there is an intensive development of devices for control of movement amplitude and central nervous system activity, which are based on biological feedback and can simultaneously play a diagnostic and rehabilitative role due to a dosed feedback effect on the damaged links of the motor apparatus [4; 31].

During RTME it is also possible to use portable devices – trackers, pedometers, accelerometers, heart rate monitors, the information from which must be transmitted to the PhRM doctor (i.e. asynchronously). Information from these devices collected at the end of the procedure can also be useful for retrospective analysis of the effects of the TR procedure.

Barriers may arise during RTME that can be overcome with the help of caregivers or family members who are with the patient during the visit. The clinician should be aware that assisted examinations may require more time, especially when examining the elderly [32].

It should be added that a number of studies have compared the results of telemedicine examinations with the direct examinations in the diagnosis and treatment of diseases of the nervous system and locomotor system. Studies have shown that in many cases the results of telemedicine examinations are similar to the results of personal examinations [4, 10].

RTME should be carried out before the appointment of TR as a form of physical therapy, also to determine the dosage criteria, which are determined taking into account not only the main injury or disease, but also the physical development of the patient, the functional state of the damaged link of the body and the body as a whole (according to ICF), as well as tolerance to physical exertion, which is a prerequisite for the prevention of possible negative consequences.

Solving these problems during RTME is somewhat complicated. If the possibility of studying the physical

development with the participation of the patient and especially the assistant is absolutely feasible, then the study of the functional state of the cardiorespiratory system and its tolerance to physical exertion is problematic. An acceptable way to determine this in remote conditions is to perform a 6-minute walking test with subsequent conversion to absolute VO_{2max} values.

In a certain way, it is possible to study the functional state (in the presence of an ECG data transmission channel) by performing an orthostatic test, or by studying the heart rate variability [33], a combined analysis of the activity of the cardiovascular and respiratory systems [34, 35, 36], which is partially implemented today in some telemetry systems and devices [37]. Regarding the possibility of determining the tolerance to physical exertion, it is difficult to comply with the guidelines of the European Society of Cardiology [38] and the European Respiratory Society [39], which regulate the maximum (before failure) test, in remote mode from the point of view of compliance with safety conditions. However, recent studies have shown a sufficiently high degree of correlation between VO_{2max} and the results of the 6-minute test [40].

With regard to the performance of TR procedures in the synchronous version, it is necessary to point out the need for remote medical monitoring during the procedure.

At present, there are no clear guidelines, which would provide for admission to the TR procedure, which should be determined not only by the existing disease, injury, results of functional examinations, but also by the current condition of the patient, which can be characterized by a number of unfavorable external signs and indicators of cardiorespiratory system activity.

Among the external signs that can be detected during RTME and require withdrawal from the TR procedure are severe pallor or redness of the skin of the face, redness of the eyes, «swollen» eyes, bags under the eyes, red veins on the sclera and yellowing of the sclera, shortness of breath at rest. These signs predict the development of unpleasant and acute conditions during the procedure and can be detected by careful external examination.

Among the objective criteria that can be determined during RTME and are an indication for non-admission to the TR procedure are sinus tachycardia over 100 min⁻¹, sinus bradycardia under 50 min⁻¹, blood pressure over 220/120 mmHg or under 90/50 mmHg, acute inflammatory diseases, intoxication, severe pain syndrome, body temperature over 37.5 °C and any condition that makes the physician concerned about the safety of the TR procedure [9]. According to Japanese researchers, the criteria for temporary withdrawal from TR procedures [41] are: resting heart rate less than 40 or more than 120 min⁻¹; blood pressure higher than 200/120 mmHg or systolic blood pressure less than 70 mmHg, complaints of chest pain at rest or during exertion, dizziness, cold sweat, nausea, headache, severe fatigue while sitting, tachypnea for more than 30 min⁻¹ or shortness of breath, resting oxygen saturation <90 %.

From the point of view of organization of TR procedures performed at home in psychologically favorable conditions for the patient, it is also necessary to follow a number of recommendations that determine the safety of physical

exercises. Such conditions include regulated requirements for sanitary and hygienic condition of the premises, which should be checked before the start of the TR procedure – proper condition of the premises, ventilation, air temperature, humidity, light, dimensions of the room, equipment for the procedure, including proper Internet connection, necessary additional devices and programs, as well as the ability to use them [26]. At the stage of preliminary teleconsultation, which can be carried out by a multidisciplinary team, part of the problems can be solved in video mode. However, if necessary, a separate video consultation of the RS can be performed with the determination of the conditions in the likely place of the TR procedure and the patient's skills.

An important component of the organization of the procedure is the preparation of the program and plans for the procedures, which should include TR means that correspond to the deviations in the state of the organism according to the International Classification of Functioning (ICF) [42]. However, the use of means should obey the general physiological principles of exercise in the procedure. Their use should consider the stage and sequence of changes in the patient's body, which is possible only by maintaining the structure of the procedure and appropriate distribution of rehabilitation means in it. This should be confirmed by clear criteria of effects on the body (physiological parameters), which is possible either by using portable feedback devices or by operational measurement (performed by the patient or an assistant) of physiological indicators with simpler means (pulse oximeter, tonometer, etc.), the information of which should be provided to the PhRM doctor [43]. It is the responsibility of the PhRM physician to monitor the correctness of the organization of the TR procedure, keeping in mind the changes in physiological parameters. Simple but important evaluation methods include timing, calculation of the motor density of the exercise, construction of a physiological curve, etc. These issues can be effectively addressed using RPM tools.

After the evaluation, it is possible to make corrections to the TR procedure, which are related to the solution of the main task (correction of the patient's problems), as well as to the construction of the procedure and the distribution of rehabilitation means in it.

The main feature of application of rehabilitation means is their direct effect on the patient's body. In the process of assigning and carrying out rehabilitation tasks, problems of insufficient influence of certain physical exercises, as well as physiotherapeutic procedures may arise, which requires correction of their dosage or method of application. While waiting for the positive results of the TR procedure, which are overwhelming, it is necessary to remember that inadequate use of physical exercises can lead to a number of complications, primarily associated with damage to the neuroendocrine, cardiovascular and respiratory systems, which requires appropriate control of their use during RPM [43].

Equally important in the implementation of the TR program is the understanding of the presence of distant effects of physical exercise – immediate (immediately after the procedure), remote (during the first three days after the procedure) and cumulative (at the end of the training

course). The direction of these effects determines the course of adaptive changes in the body, which can have a positive or negative effect on the planned result [44]. For their prevention and timely decision-making, heart rate monitors, ECG monitors and accelerometers are most commonly used today, but in asynchronous mode [43], which can delay the response of the PhRM doctor.

Today, biotelemetry devices offer the possibility of personalized care at all stages of the patient journey, from early diagnosis and personalized interventions to individually designed treatment and rehabilitation plans [25]. In addition, data obtained from such devices may better reflect certain parameters of health status because they are measured non-invasively at home and are independent of the potential stress and discomfort that patients face in a medical facility during rehabilitation assessments and monitoring.

Increasing the capabilities of RPM during TR is associated with the use of external devices or assistants present beside the patient. Today, the use of virtual reality tools is proposed, which can be used to assess both physical and cognitive functions [45]. Virtual reality can be combined with augmented reality and tactile technologies, which significantly improve assessment tools. The combination of virtual reality or augmented reality with devices such as robots, sensors, and wearables is called augmented reality and can be used in TR for remote monitoring, assessment, and diagnosis [46].

With the development of flexible electronic materials, as well as the widespread development and application of smartphones, cloud and wireless systems, the technology of flexible wearable sensors has a significant and promising impact on the implementation of personalized healthcare and TR. However, due to the high requirements of accuracy, reliability, low power consumption and fewer data errors, the development of these potential directions has some challenges [6].

At the same time, due to the successful combination of recordings from biotelemetry devices with the computational power of artificial intelligence tools, it is possible to achieve promising improvements in the performance of RPM during TR based on continuous monitoring of relevant physiological parameters [47]. These advanced methods pave the way for the transition from traditional to personalized rehabilitation, identifying the needs of each patient and adapting the rehabilitation process to their anatomical features, physiological conditions and pathological status [27].

It should be noted that many biotelemetry devices that can be used during RPM are still in the prototyping stage and require further in-depth testing for usability, functionality, safety, security and user acceptance before they can be implemented [30]. In addition, the wide variety of technologies, applications, and terminology prevents the creation of a single, unified system for collaboration. Thus, there is still a need for a basic system framework that facilitates the adoption of digital tools by physicians, patients, and organizers. Certain issues also arise from the training positions of RS, who need to be trained in the specifics of performing TR examinations and procedures, as well as working on relevant digital platforms.

Conclusion

The development of modern technologies and digital medicine has led to the emergence of remote services in the rehabilitation system, which, on the one hand, significantly increases access to the rehabilitation system, and, on the other hand, significantly increases the requirements for its implementation. First of all, this concerns the safety of telerehabilitation procedures. It is necessary to pay attention to basic safety requirements, which can be achieved first of all by

using synchronous remote monitoring of the patient's condition, when the PhRM doctor can objectify changes in the patient's body under the direct influence of telerehabilitation means.

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. World Health Organization. Rehabilitation in health systems Guide for Action [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [cited 2024 Sep 9]. 72 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325607/9789241515986-eng.pdf>
2. Cifu DX. Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation. Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation. Elsevier; 2020. 1161 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2017-0-03586-3>
3. Sharma R, Kshetri N. Digital healthcare: Historical development, applications, and future research directions. Intern J Inform Management. 2020;53:102105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2020.102105>
4. Annaswamy TM, Pradhan GN, Chakka K, Khargonkar N, Borresen A, Prabhakaran B. Using Biometric Technology for Telehealth and Telerehabilitation. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2021;32(2):437-49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.12.007>
5. Tong RKY, Ganesan B, editor. Digital Technology in Public Health and Rehabilitation Care. Elsevier; 2025. Chapter 1. Historical overview and the evolution of digital health. In: Digital Technology in Public Health and Rehabilitation Care. p.3-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-22270-2.00001-0>
6. Liu J, Liu M, Bai Y, Zhang J, Liu H, Zhu W. Recent progress in flexible wearable sensors for vital sign monitoring. Sensors. 2020;20(14):4009. <https://doi.org/10.3390/s20144009>
7. Про затвердження нормативних документів щодо застосування телемедицини у сфері охорони здоров'я. Наказ МОЗ України від 19.10.2015р. № 681 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2015 [оновлено 2022 Жов 21; цитовано 2024 Вер 9]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1400-15#Text>
8. Polianska O. Development of physical and rehabilitation medicine in ukraine during the period of martial status. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine. 2024;14(2):19-22. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.3>
9. Vladymyrov OA, Semykopna TV, Vakulenko DV, Syvak OV, Budnyk MM. Telerehabilitation Guidelines for Patients with Breast Cancer. Intern J Telerehabilitation. 2024; Special Issue:1-76. DOI: <https://doi.org/10.5195/ijt.2024.6640>
10. Tenforde AS, Alexander JJ, Marcalee A, Annaswamy TM, Carr CJ, Chang P, et al. Telehealth in PM&R: Past, present, and future in clinical practice and opportunities for translational research. PM R. 2023;15(9):1156-74. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmrj.13029>
11. Tenforde AS, Hefner JE, Kodish-Wachs JE, Iaccarino MA, Paganoni S. Telehealth in Physical Medicine and Rehabilitation: A Narrative Review. PM R. 2017;9(5S): S51-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.02.013>
12. Marcalee A, editor. Telerehabilitation: Principles and Practice. New Delhi: Elsevier; 2022. 431h. p. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-82486-6.00029-0>
13. Malakhov KS. Innovative Hybrid Cloud Solutions for Physical Medicine and Telerehabilitation Research. Int J Telerehabil. 2024;16(1): e6635. DOI: <https://doi.org/10.5195/ijt.2024.6635>
14. Rocco P, Finkelstein J. Telerehabilitation for Patients with Cancer: A Scoping Review. Stud Health Technol Inform. 2022;290:543-6. DOI: <https://doi.org/10.3233/SHTI220136>
15. Goncalves Leite Rocco P, Reategui-Rivera CM, Finkelstein J. Telemedicine Applications for Cancer Rehabilitation: A Scoping Review (Preprint). JMIR Cancer. 2024;10: e56969. DOI: <https://doi.org/10.2196/56969>
16. Raymond KY, Ganesan B, editor. Digital Technology in Public Health and Rehabilitation Care. Elsevier; 2024. Baird A, Woodfine T. Chapter 5. Virtual care in speech-language pathology. p. 65-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-22270-2.00005-8>
17. Laver K, Walker M, Ward N. Telerehabilitation for Stroke is Here to Stay. But at What Cost? Neurorehabilitation and Neural Repair. 2022;36(6):331-4. DOI: <https://doi.org/10.1177/15459683221100492>
18. Xiang W, Wang JY, Ji BJ, Li LJ, Xiang H. Effectiveness of Different Telerehabilitation Strategies on Pain and Physical Function in Patients With Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis. J Med Internet Res. 2023;25(1): e40735. DOI: <https://doi.org/10.2196/40735>
19. Aragaki D, Luo J, Weiner E, Zhang G, Darvish B. Cardiopulmonary Telerehabilitation. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2021;32(2):263-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2021.01.004>
20. Homem F, Reveles A, Amaral A, Coutinho V, Goncalves L. Improving transitional care after acute myocardial infarction: A scoping review. Health Care Sci. 2024;3(5):312-28. DOI: <https://doi.org/10.1002/hcs2.116>
21. Vieira LMSM de A, de Andrade MA, Sato T de O. Telerehabilitation for musculoskeletal pain – An overview of systematic reviews. Digital Health. 2023;9:20552076231164242. DOI: <https://doi.org/10.1177/20552076231164242>
22. Pak SS, Janela D, Freitas N, Costa F, Moulder R, Molinos M, et al. Comparing Digital to Conventional Physical Therapy for Chronic Shoulder Pain: Randomized Controlled Trial. Journal of Medical Internet Research. 2023;25: e49236. DOI: <https://doi.org/10.2196/49236>
23. Tsutsui M, Gerayeli F, Sin DD. Pulmonary rehabilitation in a post-Covid-19 World: Telerehabilitation as a new standard in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:379-91. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S263031>
24. Alexander M, editor. Telerehabilitation: Principles and Practice. New Delhi: Elsevier; 2022. Shem K, Irgens I, Alexander M. Chapter 2. Getting Started: Mechanisms of Telerehabilitation. p. 5-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-82486-6.00002-2>
25. Awad A, Trenfield SJ, Pollard TD, Ong JJ, Elbadawi M, McCoubrey LE, et al. Connected healthcare: Improving patient care using digital health technologies. Adv Drug Deliv Rev. 2021;178:113958. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113958>
26. Alexander M, editor. Telerehabilitation: Principles and Practice. New Delhi: Elsevier; 2022. Arora M, Quel De Oliveira C. Chapter 19. Telephysical Therapy. p. 281-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-82486-6.00019-8>

27. Busnatu Stefan S, Niculescu AG, Bolocan A, Andronic O, Pantea Stoian AM, Scafa-Udriste A, et al. A Review of Digital Health and Biotelemetry: Modern Approaches towards Personalized Medicine and Remote Health Assessment. *J Pers Med*. 2022;12(10):1656. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12101656>
28. Альянс Європейських органів Фізичної та Реабілітаційної Медицини. Біла Книга з Фізичної та Реабілітаційної Медицини (ФРМ) в Європі. Розділ 7 – Сфера клінічних компетентностей: ФРМ на практиці. Український журнал фізичної та реабілітаційної медицини. 2018;2(2) дод.:113-44.
29. World Health Organization. Workload Indicators of Staffing Need (WISN) User Manual, 2nd edition. WHO [Internet]. 2010 [cited 2024 Jul 7]. 98 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240070066>
30. Baumann S, Stone RT, Abdelall E. Introducing a Remote Patient Monitoring Usability Impact Model to Overcome Challenges. *Sensors*. 2024;24(12):3977. DOI: <https://doi.org/10.3390/s24123977>
31. Gupta M, Bhatia D, Kumar P. Modern Intervention Tools for Rehabilitation. Elsevier; 2023. Chapter 3. Micro electrical mechanical system (MEMS) sensor technologies. p. 25-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99124-7.00003-1>
32. Velayati F, Ayatollahi H, Hemmat M. A Systematic Review of the Effectiveness of Telerehabilitation Interventions for Therapeutic Purposes in the Elderly. *Methods Inf Med*. 2020;59(2-03):104-9. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713398>
33. Malik M, Camm AJ, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996;17(3):354-81. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868>
34. Romanchuk O. Cardiorespiratory dynamics during respiratory maneuver in athletes. *Frontiers in Network Physiology*. 2023;3:1276899. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnetp.2023.1276899>
35. Romanchuk OP, Guziy OV. Modern approaches to the objectification of the functional state of the athletes' body during current examinations. *Fizicna Reabilitacia ta Rekreacijno-Ozdorovci Tehnologii*. 2020;5(1):8-18. DOI: [https://doi.org/10.15391/prrht.2020-5\(1\).02](https://doi.org/10.15391/prrht.2020-5(1).02)
36. Romanchuk O. The Immediate Effects of the Manual Therapy Traction Manipulations on Parameters of Cardiorespiratory System Functioning. *International Journal of Human Movement and Sports Sciences*. 2022;10(4):832-40. DOI: <https://doi.org/10.13189/saj.2022.100424>
37. Vakulenko D, Vakulenko L, editor. Arterial Oscillography: New Capabilities of the Blood Pressure Monitor with the Oranta-AO Information System. Nova Science Publishers; 2023. 1100 p. DOI: <https://doi.org/10.52305/XFFR7057>
38. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17-96. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
39. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *European Respiratory Review*. 2019;28(154):180101. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0101-2018>
40. Lundgren KM, Langlo KAR, Salvesen O, Zanaboni P, Cittanti E, Mo R, et al. Feasibility of telerehabilitation for heart failure patients inaccessible for outpatient rehabilitation. *ESC Heart Failure*. 2023;10(4):2406-17. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14405>
41. Sakai T, Hoshino C, Yamaguchi R, Hiraio M, Nakahara R, Okawa A. Remote rehabilitation for patients with COVID-19. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020;52(9): jrm00095. DOI: <https://doi.org/10.2340/16501977-2731>
42. World Health Organization. Classifications. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). WHO [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>
43. Shimbo M, Amiya E, Komuro I. Telemonitoring during Exercise Training in Cardiac Telerehabilitation: A Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(4):104. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.rcm2404104>
44. Zhong W, Liu R, Cheng H, Xu L, Wang L, He C, et al. Longer-Term Effects of Cardiac Telerehabilitation on Patients With Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2023;11: e46359. DOI: <https://doi.org/10.2196/46359>
45. Kushnir A, Kachmar O, Bonnechere B. STASISM: A Versatile Serious Gaming Multi-Sensor Platform for Personalized Telerehabilitation and Telemonitoring. *Sensors*. 2024;24(2):351. DOI: <https://doi.org/10.3390/s24020351>
46. Gupta M, Bhatia D, Kumar P. Modern Intervention Tools for Rehabilitation. Elsevier; 2023. Chapter 7. Virtual reality, augmented reality technologies, and rehabilitation. p. 111-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-99124-7.00001-8>
47. Curtis JR, Willig J. Uptake of Remote Physiologic Monitoring in the US Medicare Program: A Serial Cross-sectional Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2023;11: e46046. DOI: <https://doi.org/10.2196/46046>

ТЕЛЕРЕАБІЛІТАЦІЯ: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ПРОБЛЕМИ ВІДДАЛЕНОГО МОНІТОРИНГУ СТАНУ ПАЦІЄНТІВ

О. П. Романчук¹, О. С. Полянська², І. Ю. Полянський², О. В. Ясинська²

Волинський національний університет імені Лесі Українки¹

(м. Луцьк, Україна),

Буковинський державний медичний університет²

(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

В останні п'ять років на тлі появи COVID-19 у світі інтенсивно розвивається напрямок віддаленої телереабілітації, що вимагає удосконалення та впровадження нових підходів до синхронного моніторингу стану пацієнтів із залученням новітніх технічних розробок.

Мета дослідження. Дослідити останні публікації щодо можливостей віддаленого моніторингу пацієнтів від час проведення реабілітаційного обстеження та процедур синхронної телереабілітації.

Матеріал та методи дослідження. Публікації іноземних науковців у галузях клінічної, фізичної та реабілітаційної медицини, біометрії, цифрових технологій з питань впровадження синхронних технологій моніторингу за станом пацієнтів з різною патологією

Результати. Дослідження сучасних публікацій показало, що проведення синхронних сеансів віддаленого обстеження пацієнтів дозволяє з високим ступенем вірогідності провести загальний огляд пацієнта, провести антропометричне та деякі функціональні дослідження. Серед останніх дослідження змін ЧСС, артеріального тиску, частоти дихання, сатурації кисню, дані ЕКГ та ЕЕГ досліджень. Їх результати можуть передаватися для безпосередньої оцінки лікарем. Існують певні проблеми

під час синхронного проведення тестів з фізичним навантаженням до відмови у зв'язку з неможливістю дотримання умов безпечності. Знайдено технічні рішення щодо передачі біметричних сигналів під час проведення процедури телереабілітації. Так, поєднання віртуальної реальності або доповненої реальності з такими пристроями, як роботи, датчики та носії може використовуватися для дистанційного моніторингу, оцінки та діагностики. Ці передові методи прокладають шлях для переходу від традиційної до персоналізованої реабілітації, визначаючи потреби кожного пацієнта та пристосовуючи процес реабілітації до його індивідуальних особливостей.

Висновки. Розвиток сучасних технологій та цифрової медицини призвів до появи в системі реабілітації напрямку віддаленого надання послуг, що з одного боку істотно збільшує можливості доступу до системи реабілітації, а з іншого, істотно підвищує вимоги для їх реалізації. Насамперед це стосується безпечності проведення процедур телереабілітації. Дотриманню основних вимог безпечності має надаватися належна увага, що можна досягти, в першу чергу, з використанням віддаленого синхронного моніторингу стану пацієнта, коли лікар ФРМ може об'єктивізувати зміни в організмі пацієнта за безпосереднього впливу засобів телереабілітації.

Ключові слова: телереабілітація; телереабілітаційне обстеження; віддалений синхронний моніторинг.

Contact Information:

Oleksandr Romanchuk – MD, Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department Internal and Family Medicine, Lesya Ukrainka Volyn National University (Lutsk, Ukraine).

e-mail: doclfc@ua.fm

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6592-2573>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55344884100>

Researcher ID: M-8661-2013

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

Igor Polianskyi – Doctor of Medical Science, MD, Full Professor, Head of the Department of Surgery\ No. 1 of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: ipolyanskiy@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6520-1143>

Researcher ID: B-1754-2017

Scopus Author ID: 57216150225

Olena Yasinska – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Ya. D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: jasinska.olena@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7389-0804>

Scopus Author ID: Scopus Author ID: 57900524300

ResearcherID: I-1265-2016

Контактна інформація:

Олександр Романчук – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини та сімейної медицини Волинського національного університету імені Лесі Українки (м. Луцьк, Україна).

e-mail: doclfc@ua.fm

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6592-2573>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55344884100>

Researcher ID: M-8661-2013

Оксана Полянська – доктор медичних наук, професор, професор 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: 6505477175

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

Researcher ID: D-1450-2017

<https://publons.com/researcher/2147639/oksana-s-polianska/>

Ігор Полянський – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: ipolyanskiy@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6520-1143>

Researcher ID: B-1754-2017

Scopus Author ID: 57216150225

Олена Ясінська – кандидат медичних наук доцент закладу вищої освіти кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата, к.мед. наук, доцент, доцент Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: jasinska.olena@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7389-0804>

Scopus Author ID: Scopus Author ID: 57900524300

ResearcherID: I-1265-2016



Received for editorial office on 11/06/2024

Signed for printing on 15/09/2024

УДК 616-053.31:613.95:579.61+615.33
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.26

ФУНКЦІЇ ТА ОКРЕМІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ BIFIDOBACTERIA НА СТАН ЗДОРОВ'Я НЕМОВЛЯТ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

ДУ «Український центр материнства і дитинства
НАМН України»
(м. Київ, Україна)

Резюме

Біфідобактерії є членами кишкової мікробіоти людини, а деякі штами здатні чинити оздоровчий вплив. Рід Bifidobacterium належить до актинобактерій (Actinobacteria phylum). Firmicutes, Bacteroidetes та Actinobacteria складають найчисленнішу філу в мікробіоті кишечника людини, причому Firmicutes та Bacteroidetes переважають у дорослих, а Actinobacteria – у немовлят на грудному вигодовуванні, де біфідобактерії можуть досягати рівня, що перевищує 90 % від загальної бактеріальної популяції. Вони є одними з перших мікробних колонізаторів кишечника новонароджених і відіграють ключову роль у розвитку їхньої фізіології, включаючи дозрівання імунної системи та використання харчових компонентів. Дійсно, деякі поживні речовини, такі як олігосахариди людського молока, є важливими факторами розвитку біфідобактерій. Наразі існують добре задокументовані наукові докази ефективності препаратів, що містять біфідобактерії, при деяких кишкових та позакишкових патологіях. У цьому огляді ми зосередимося на ролі біфідобактерій як членів кишкової мікробіоти людини та їх застосуванні як пробіотиків для профілактики та лікування захворювань.

Ключові слова: мікробна колонізація; немовлята; bifidobacteria.

Рід Bifidobacterium входить до складу типу Actinobacteria, класу Actinobacteria (грампозитивні бактерії з високим рівнем G+C), порядку Bifidobacteriales та родини Bifidobacteriaceae. У даний час цей рід налічує понад 50 видів, включаючи кілька підвидів; ця кількість зростає з кожним роком. З точки зору метаболізму, найбільш характерною рисою цього роду є катаболізм моносахаридів. Біфідобактерії використовують особливий шлях розщеплення моносахаридів, так званий фруктозо-6-фосфатний шлях, або біфідний шунт. Фруктозо-6-фосфатфосфокетоксилаза (Xfr) є основним ферментом цього шляху. Xfr має подвійну субстратну специфічність щодо фруктозо-6-фосфату або ксилулозо-5-фосфату. Кінцевими метаболітами цього шляху є ацетат, лактат і етанол [1]. Активність Xfr на фруктозо-6-фосфат є найпоширенішим фенотипічним тестом для біфідобактерій і протягом багатьох років він був основним таксономічним тестом для ідентифікації цього роду, оскільки ця активність присутня у представників родини Bifidobacteriaceae, але відсутня в інших грам-позитивних кишкових бактерій. Однак на сьогоднішній день аналіз на основі ДНК-секвенування є стандартним методом ідентифікації та типізації біфідобактерій.

Види, що належать до роду Bifidobacterium, мають високу схожість послідовності рРНК 16S, утворюючи цілісну філогенетичну одиницю. За останні кілька років секвенування геному зробило значний внесок у з'ясування філогенетичних зв'язків між різними видами біфідобактерій. У 2002 році було опубліковано перший геном біфідобактерій, отриманий зі штаму Bifidobacterium longum [2]. З того часу кількість загальнодоступних геномів біфідобактерій неухильно зростала, і на сьогоднішній день доступно понад 50 повних послідовностей геному. У зв'язку з цим порівняльна геноміка різних видів пролила світло на філогенез та еволюційну адаптацію цього роду [3,4]. Нещодавній філогенетичний аналіз біфідобактерій, заснований на надійній реконструкції філогенезу представників цього роду на основі

48 послідовностей геному, показав, що в межах роду існує сім філогенетичних груп: група Bifidobacterium adolescentis, група Bifidobacterium asteroides, група Bifidobacterium boum, група Bifidobacterium longum, група Bifidobacterium bifidum, група Bifidobacterium pseudolongum та група Bifidobacterium pullorum [3].

Біфідобактерії є однією з домінуючих бактеріальних популяцій у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини. Серед описаних на сьогоднішній день видів біфідобактерій B. catenulatum, B. pseudocatenulatum, B. adolescentis, B. longum, B. breve, B. bifidum, B. animalis та Bifidobacterium dentium найчастіше виявляються у фекаліях здорових людей [5]. Останні два види не вважаються автохтонними для кишечника людини, оскільки їх виявляють у зразках фекалій, але не в зразках, пов'язаних зі слизовою оболонкою. Насправді, B. animalis subsp. lactis часто використовується в пробіотичних молочних продуктах і харчових добавках, і його присутність у фекаліях, можливо, відображає дієтичне походження. Однак B. dentium, як описано, мешкає переважно в ротовій порожнині людини, і деякі дослідження пов'язують цей вид з розвитком карієсу [6].

Хоча міжсуб'єктна варіабельність біфідобактерій явно існує, здається, що існують відмінності між видами біфідобактерій, асоційованими з фекаліями та слизовими оболонками, причому B. longum і B. pseudocatenulatum зазвичай виділяються як зі зразків слизових оболонок, так і з фекалій, а B. bifidum більше пов'язана з фекаліями [5].

Дослідження біорізноманіття біфідобактерій, асоційованих зі слизовою оболонкою людини, за допомогою культурально-незалежних методів не виявили раніше ідентифікованих біфідобактеріальних послідовностей, які могли б представляти нові види біфідобактерій [7]. За допомогою різних підходів і методів було виявлено, що кількість і різноманітність біфідобактерій зменшується з віком, хоча той факт, що певні типи біфідобактерій більше пов'язані з літніми людьми, все ще залишається

незрозумілим [8]. Те, що біфідобактерії досягають великих концентрацій протягом перших кількох місяців після народження, є більш чітко встановленим, як детально пояснюється нижче. Після відлучення від грудей кількість біфідобактерій поступово зменшується, а інші представники кишкової мікробиоти, такі як *Bacteroides* та *Eubacterium*, стають переважаючими. Хоча було підраховано, що біфідобактеріальне навантаження у дорослих становить близько 4 % від загальної мікробиоти фекалій [9], експериментальні похибки в культурально-незалежних методах, заснованих на ПЛР, можуть пояснювати цей скромний внесок. Дослідження, проведене в Японії, повідомило про вищу чисельність біфідобактерій у японців [10].

Хоча біфідобактерії можна виявити у фекаліях дорослих, вони становлять відносно невелику частку загальної бактеріальної спільноти. Однак вони численні у фекаліях протягом першого року життя і є одними з піонерів бактеріальної сукцесії, яка відбувається у товстому кишечнику немовлят, коли починає формуватися кишкова мікробиота. Дійсно, біфідобактерії є чисельно домінуючими членами кишкових мікробних спільнот у віці від 3 до 4 місяців [11]. Біфідобактерії, ймовірно, збагачені в кишечнику немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, через різноманітність олігосахаридів, присутніх у людському молоці. Крім того, людське молоко є джерелом живих біфідобактерій для кишечника немовляти [12].

Повідомлялося, що немовлята на грудному вигодовуванні, як правило, мають більш складну і численну мікробиоту біфідобактерій, ніж немовлята на штучному вигодовуванні [13]. Людське молозиво і молоко містять високу концентрацію молочних олігосахаридів людини (МОЛ). Деякі з них не піддаються перетравленню в організмі немовляти і тому потрапляють у товстий кишечник, де їх можуть перетравлювати кишкові бактерії. МОЛ структурно різноманітні і складаються з декількох моносахаридів (глюкози, галактози, N-ацетилглюкозаміну, фукози або сілової кислоти), і вони в основному складаються з лактозного ядра, пов'язаного з одиницями (n = 0-15) лакто-N-біози (тип I) або з N-ацетил-лактозаміном (тип II) [14]. Біфідобактерії є одними з найкраще описаних кишкових бактерій, здатних утилізувати МОЛ. Кілька видів мають глікозилідролази, які розщеплюють специфічні зв'язки в молекулах МОЛ, найкраще описані ті, що синтезуються *B. bifidum*, які разом з *B. longum subsp. infantis* і *B. breve* є найбільш поширеними видами у новонароджених на грудному вигодовуванні [11]. Таким чином, здатність цих видів утилізувати ці неперетравлювані вуглеводи пояснює їх велику кількість у немовлят на грудному вигодовуванні.

Геномні дані свідчать про те, що біфідобактерії можуть мати певні адаптаційні особливості, які пояснюють таку екологічну спеціалізацію. Наприклад, аналіз геному *B. longum subsp. infantis* ATCC15697 показав, що це архетипова бактерія, яка утилізує молоко людини, оскільки в її геномі присутні гени, що кодують ферменти, які беруть участь у розщепленні МОЛ [15]. Передбачається, що *B. bifidum* має лакто-N-біосидазну активність, яка забезпечує ефективний катаболізм МОЛ

[16]. Ці два види спеціалізуються на утилізації МОЛ, хоча вони конкурують за МОЛ, використовуючи різні стратегії; *B. bifidum* має набір з декількох мембранозв'язаних глікозилідролаз, тоді як *B. longum subsp. infantis* є більш ефективним в імпорті та внутрішньоклітинному розщепленні МОЛ [17].

На противагу цьому, геноми кишкових біфідобактерій, що мешкають у кишечнику дорослих людей, таких як *B. adolescentis*, не містять генів, пов'язаних з утилізацією компонентів людського молока, і, натомість, містять великий арсенал генів, призначених для метаболізму складних вуглеводів, які часто зустрічаються в раціоні дорослих (наприклад, крохмалю та похідних крохмалю вуглеводів) [18]. До цього часу не було виявлено чіткого взаємозв'язку між типом харчування (західний, азіатський, середземноморський) і збагаченням кишечника певними видами біфідобактерій, але повідомлялося про відмінності між різними групами людей і країнами [10].

Дослідження біфідобактеріального різноманіття, засноване на аналізі послідовності ПЛР-ампліконів гена 16S рРНК з випорожнень немовлят різного географічного походження, зміцнило уявлення про біфідобактерії як про домінуючий компонент мікробиоти кишечника немовляти, що, безсумнівно, може впливати на розвиток імунної системи та фізіологію немовляти [19].

На сьогодні широко обговорюється гіпотеза про постачання пробіотиків у планктонному стані, тобто у вигляді одного штаму бактерій (біфідобактерій тощо) або у вигляді мультиштамових препаратів. Існує безліч РКД, що вивчають вплив планктонних пробіотиків з одним штамом на захворюваність, зокрема некротизуючим ентероколітом (НЕК) передчасно народжених дітей. Цікаво, що більшість цих досліджень не змогли виявити єдиний штамп пробіотика, який сам по собі здатний чинити значний позитивний вплив на НЕК у недоношених новонароджених.

Опосередковані біфідобактеріями переваги для здоров'я є результатом складної динамічної взаємодії між біфідобактеріями, іншими представниками мікробиоти кишечника та організмом людини. Ці складні кореляційні зв'язки ще не повністю розшифровані на молекулярному рівні, тому наразі тривають зусилля, спрямовані на розуміння метаболічних потоків в екосистемі кишечника, щоб розпізнати взаємозв'язок між мікробиотою та хазяїном у сфері здоров'я та хвороби. Це створить основу для модуляції здоров'я хазяїна за допомогою мікробіом-орієнтованих підходів у більш точний, безпечний і контрольований спосіб [20].

Деякі з перших доказів здатності біфідобактерій взаємодіяти з іншими бактеріями кишечника з'явилися в роботах, що вказують на існування кореляції між зниженою присутністю біфідобактерій у шлунково-кишковому тракті та надмірним представництвом ентеропатогенів і ризиком захворювань [21]. Відповідно, серед запропонованих переваг біфідобактерій пригнічення ентеропатогенів та зниження рівня ротавірусної інфекції [22] є одними з найбільш доведених результатів їх застосування. Численні дослідження *in vitro* продемонстрували, що біфідобактерії можуть пригнічувати патогени шляхом виробництва органічних кислот [23], антибактеріальних

пептидів [24], інгібіторів кворуму [25] або імунної стимуляції [26], серед інших механізмів, надаючи молекулярні докази їх здатності запобігати певним інфекціям.

Ще одним фактом, що вказує на існування критично важливого перехресного зв'язку між біфідобактеріями, мікробіотою кишечника та хазяїном, є спостереження, що формування мікробіоти в ранньому дитячому віці, схоже, слідує за організованою схемою послідовності бактеріальних популяцій [27]. Перші колонізатори кишечника, серед яких біфідобактерії є домінуючою групою, сприяють відновленню середовища і виробляють метаболіти, які дозволяють іншим бактеріальним популяціям стабільно колонізувати кишечник пізніше [28]. Це підтверджує ідею про те, що сильні бактеріальні кореляції формують становлення, стабілізацію та еволюцію мікробіоти кишечника [27]. Дійсно, той факт, що МОЛ переважно метаболізуються видами *B. longum* і *B. bifidum*, які є найбільш поширеними в мікробіоті кишечника немовлят на грудному вигодовуванні, підтверджує існування критичної молекулярної взаємодії мікробіоти-хазяїна-компонентів дієти, що обумовлює присутність біфідобактерій в кишечнику [29].

Мікробні популяції в мікробіоті кишечника співіснують у делікатній рівновазі, на яку можуть впливати збурення, спричинені лікуванням антибіотиками, ентеропатогенами або харчовими сполуками, наприклад, неперетравлюваними вуглеводами [30]. Хоча ці збурення впливають на мікробіоту кишечника і можуть мати негативні наслідки для здоров'я хазяїна, їх залежність від факторів навколишнього середовища дає можливість модулювати склад мікробіоти кишечника за допомогою різних підходів. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що модуляція рівня біфідобактерій за допомогою пробіотичних або пребіотичних добавок може змінити загальний склад і метаболізм мікробіоти кишечника [31]. Наприклад, додавання штаму *B. longum* збільшило виробництво пімелату, бутирату та біотину в мишачій моделі мікробіоти кишечника людини [31]. Було висловлено припущення, що ці ефекти опосередковані ще не розшифрованими механізмами перехресної взаємодії з мікробіотою кишечника людини. Однак, ґрунтуючись на наданих доказах, автори цієї роботи висунули гіпотезу, що збільшення виробництва біотину було зумовлене співіснуванням *B. longum* та *Bacteroides caccae*. Більше того, прийом *B. longum* також корелював зі зменшенням присутності ентеробактерій та збільшенням представництва *Eubacterium rectale*, що підтверджує вплив біфідобактерій на кількість та функціональність інших членів мікробіоти кишечника [31].

Детальний аналіз можливостей утилізації глікозидів в межах роду *Bifidobacterium* показав, що окремі види спеціалізуються на утилізації певних вуглеводів, що

дозволяє припустити, що біфідобактерії можуть кооперуватися для утилізації вуглеводів у кишечнику [32]. Ці факти підтримують використання сумішей пробіотичних штамів, які можуть забезпечити синергічний ефект, покращуючи їх здатність чинити бажаний вплив на мікробіоту кишечника і, одночасно, на здоров'я господаря [33].

Варто також підкреслити, що деякі ознаки колонізації біфідобактерій модулюються кишковими факторами, включаючи присутність інших мікроорганізмів. Наприклад, Yuan з колегами [34], використовуючи модель *in vivo*, виявили, що вплив кишкового середовища індукує вироблення низки білків, які не експресуються при рості *in vitro* у *B. longum*, таких як хологліцин гідролаза. Крім того, транскрипція кластерів генів біфідобактерій, необхідних для виробництва екзополісахаридів, молекул, важливих для їхньої здатності до кишкової колонізації [26], сильно регулюється кишковими факторами, як показано після росту на середовищах на основі фекалій [35].

Додатковим доказом існування перехресного зв'язку між біфідобактеріями та мікробіотою кишечника є той факт, що люди з різним складом мікробіоти кишечника по-різному реагують на додавання біфідобактерій [36]. Хоча молекулярні механізми перехресної взаємодії, що лежать в основі такої різної поведінки, ще далекі від розуміння, їх розуміння значно допоможе розробити терапію на основі пробіотиків, яка може бути функціональною навіть у тих субпопуляціях, які в даний час класифікуються як «нереспонденти» в клінічних випробуваннях [37].

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. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
2. Ford SL, Lohmann P, Preidis GA, Gordon PS, O'Donnell A, Hagan J, et al. Improved feeding tolerance and growth are linked to increased gut microbial community diversity in very-low-birth-weight infants fed mother's own milk compared with donor breast milk. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(4):1088-97. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz006>
3. Bhowmik A, Chunhavacharatorn P, Bhargav S, Malhotra A, Sendrayakannan A, Kharkar PS, et al. Human Milk Oligosaccharides as Potential Antibiofilm Agents: A Review. *Nutrients.* 2022;14(23):5112. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14235112>

4. Li Y, Nguyen DN, de Waard M, Christensen L, Zhou P, Jiang P, et al. Pasteurization procedures for Donor Human milk affect body growth, intestinal structure, and resistance against bacterial infections in Preterm Pigs. *J Nutr.* 2017;147(6):1121-30. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.116.244822>
5. Beghetti I, Barone M, De Fazio L, Laderchi E, Biagi E, Turrone S, et al. A Pilot Study on Donor Human Milk Microbiota: A Comparison with Preterm Human Milk Microbiota and the Effect of Pasteurization. *Nutrients.* 14(12):2483. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14122483>
6. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol.* 2014;16(9):2891-904. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12238>
7. Chinnappan A, Sharma A, Agarwal R, Thukral A, Deorari A, Sankar MJ. Fortification of breast milk with Preterm Formula powder vs human milk fortifier in Preterm Neonates: a Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):790-6. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0678>
8. Chen X, Shi Y. Determinants of microbial colonization in the premature gut. *Molecular Medicine.* 2023;29(1):90. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00689-4>
9. Yi DY, Kim SY. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients.* 2021;13(9):3094. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093094>
10. Fernández L, Pannaraj PS, Rautava S, Rodríguez JM. The microbiota of the human mammary ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:586667. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586667>
11. Valles-Colomer M, Blanco-Míguez A, Manghi P, Asnicar F, Dubois L, Golzato D, et al. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. *Nature.* 2023;614(7946):125-35. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05620-1>
12. Greiner LL, Humphrey DC, Holland SN, Anderson CJ, Schmitz-Esser S. The validation of the existence of the entero-mammary pathway and the assessment of the differences of the pathway between first and third parity sows. *Transl Anim Sci.* 2022;6(2): txac047. DOI: <https://doi.org/10.1093/tas/txac047>
13. Aakko J, Kumar H, Rautava S, Wise A, AuTRAN C, Bode L, et al. Human milk oligosaccharide categories define the microbiota composition in human colostrum. *Beneficial microbes.* 2017;8(4):563-7. DOI: <https://doi.org/10.3920/bm2016.0185>
14. Marcobal A, Barboza M, Sonnenburg ED, Pudlo N, Martens EC, Desai P, et al. Bacteroides in the infant gut consume milk oligosaccharides via mucus-utilization pathways. *Cell Host Microbe.* 2011;10(5):507-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.007>
15. Weichert S, Jennewein S, Hüfner E, Weiss C, Borkowski J, Putze J, et al. Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nutr Res.* 2013;33(10):831-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.07.009>
16. Barnett DJM, Endika MF, Klostermann CE, Gu F, Thijs C, Nauta A, et al. Human milk oligosaccharides, antimicrobial drugs, and the gut microbiota of term neonates: observations from the KOALA birth cohort study. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2164152. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2164152>
17. Torres Roldan VD, Urtecho S M, Gupta J, Yonemitsu C, Cárcamo CP, Bode L, et al. Human milk oligosaccharides and their association with late-onset neonatal sepsis in peruvian very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(1):106-12. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa102>
18. Cilieborg MS, Sangild PT, Jensen ML, Ostergaard MV, Christensen L, Rasmussen SO, et al. α 1,2-Fucosyllactose does not improve intestinal function or prevent *Escherichia coli* F18 Diarrhea in Newborn Pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:310-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001276>
19. Bering SB. Human Milk Oligosaccharides to Prevent Gut Dysfunction and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Nutrients.* 2018;10(10):1461. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10101461>
20. Parra-Llorca A, Gormaz M, Alcántara C, Cernada M, Nuñez-Ramiro A, Vento M, et al. Preterm Gut Microbiome depending on feeding type: significance of Donor Human milk. *Front Microbiol.* 2018;9:1376. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01376>
21. Gregory KE, Samuel BS, Houghteling P, Shan G, Ausubel FM, Sadreyev RI, et al. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. *Microbiome.* 2016;4(1):68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0214-x>
22. Wang C, Zhang M, Guo H, Yan J, Chen L, Teng W, et al. Human milk oligosaccharides activate epidermal growth factor receptor and protect against Hypoxia-Induced Injuries in the mouse intestinal epithelium and Caco2 cells. *J Nutr.* 2020;150(4):756-62. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz297>
23. Cai C, Zhang Z, Morales M, Wang Y, Khafipour E, Friel J. Feeding practice influences gut microbiome composition in very low birth weight preterm infants and the association with oxidative stress: A prospective cohort study. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:146-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.032>

FUNCTIONS AND INDIVIDUAL MECHANISMS OF INFLUENCE OF BIFIDOBACTERIA ON THE STATE OF HEALTH OF INFANTS (LITERARY REVIEW)

T. Znamenska, O. Vorobiova

SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary.

Bifidobacteria are members of the human intestinal microbiota, and some strains may have health-promoting effects. The genus *Bifidobacterium* belongs to the phylum Actinobacteria. Firmicutes, Bacteroidetes, and Actinobacteria are the most abundant phyla in the human gut microbiota, with Firmicutes and Bacteroidetes predominating in adults and Actinobacteria in breast-fed infants, where Bifidobacteria can reach levels exceeding 90 % of the total bacterial population. They are among the first microbial colonizers of the newborn gut and play a key role in the development of its physiology, including the maturation of the immune system and the utilization of food components. In fact, some nutrients, such as human milk oligosaccharides, are important factors in the development of bifidobacteria. There is now well-documented scientific evidence of the efficacy of bifidobacteria-containing products in some intestinal and extraintestinal pathologies. In this review, we will focus on the role of bifidobacteria as members of the human intestinal microbiota and their use as probiotics for disease prevention and treatment.

Key words: Microbial Colonization; Infants; Bifidobacteria.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця директора з перинатальної медицини ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувачка відділу неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства 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 «Всеукраїнський центр материнства та дитинства 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 «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine», Head of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of 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 «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of 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 09.06.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616.61-003.4-007.17-053.1-036-053.31

DOI: DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.27

CLINICAL CASE OF MULTICYSTIC
DYSPLASIA OF THE LEFT KIDNEY
IN A NEWBORN CHILD – SCIENTIFIC
AND APPLIED REALITIES

*Maria Kiselyova*¹, *Myroslava Kushnir*²,
*Roksoliana Dub*²

Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹,
Lviv Regional Center for Pediatric Medicine²
(Lviv, Ukraine)

Summary

The clinical picture of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract can vary from isolated renal anomalies to syndromic phenotypes. The modern components of management of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, described in the article on the example of a clinical case of congenital polycystic dysplasia of the left kidney, will help to deepen the scientific and applied competencies of doctors who are part of a multidisciplinary team of medical process of this congenital developmental anomaly, as well as parents or persons responsible for the child.

Keywords: *Congenital Polycystic Dysplasia of the Left Kidney; Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary System; Newborns.*

When working with a patient, each physician must carefully consider, systematize and justify a plan to achieve the goal, to be implemented according to the patient's needs, followed by an evaluation of the results of the diagnostic search, treatment management and prognosis. All components of the medical process in which the patient is the primary participant should not only be documented in detail, but also communicated in an accessible form to family members/caregivers, as these individuals, after appropriate training, will become full members of the multidisciplinary treatment and follow-up team, learning and performing the skills necessary to improve the patient's health outcomes. In addition, health care providers should place information materials on the main clinical manifestations of diseases in places accessible to patients, as well as on their websites and official pages of health care facilities.

Despite modern technologies and possibilities of medical-genetic counseling and medical care for women of reproductive age, congenital malformations still occupy a leading position in the structure of perinatal morbidity and mortality.

Thus, in 2022-2023 in the Lviv region 78 congenital malformations were registered out of 15489 live births. Among the 84 children who died before the age of one year, 19 % of children had severe isolated or combined malformations, including multicystic kidney dysplasia (Latin: dysplasia renum multicystica, English: multicystic dysplastic kidney), which is defined as a large group of genetically determined diseases, a type of kidney development disorder, the visible manifestation of which is multiple cysts of different sizes and the absence of a normal pelvic system (Fig. 1).

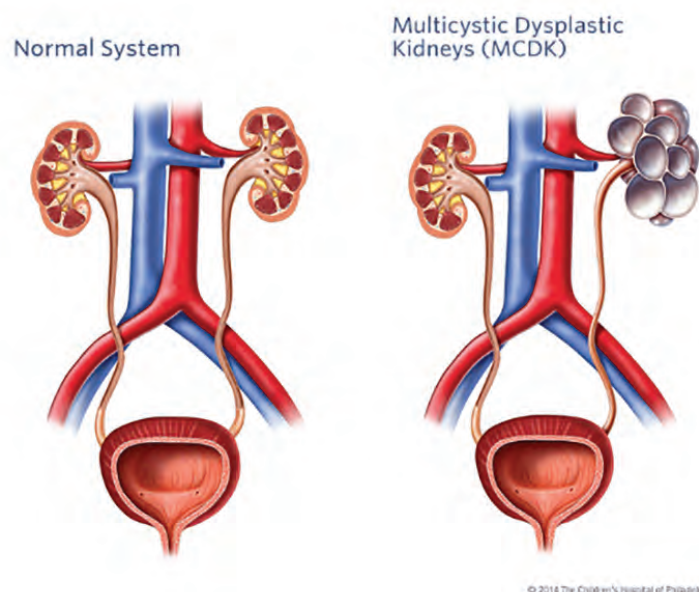


Fig. 1. Comparative view of the normal structure of the urinary system (left) and multicystic dysplasia (right)

In general, cystic kidney disease is a common cause of end-stage renal disease in children, with an overall incidence of about 4 cases per 10,000 births [1]. Multicystic kidney dysplasia is a sporadic genetic or inherited disorder. The unilateral form is more common in 1/4300 live births; if the defect affects two kidneys, the life prognosis is poor [2]. It is inherited as an autosomal dominant trait, i.e. the patient's children have a 50 % risk of inheriting the disease. The frequency of occurrence is 1:400-1:1000. The incidence in Finland is 7-8/1000000. The cause of the disease is a mutation in the PKD1 or PKD2 genes [3]. The group of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CACUT) is a diverse group of structural malformations that occur as a result of abnormalities in embryonic development of the kidney and urinary tract at any stage. It is the leading cause of acute kidney injury in childhood (~40 %) with a frequency of 3-6 affected children per 1000 births [4].

The expected question of the child's parents will be an explanation of the causes of multicystic kidney dysplasia, which can be answered as follows: at about 5 weeks of pregnancy, the germ of the tissue that forms the ureter connects with the tissue that forms the kidney. If this process is abnormal, a kidney is formed that consists of numerous cysts and is called a multicystic kidney. Due to the lack of communication with the ureter, the diseased kidney is unable to excrete urine and function. At the same time, it should be explained to the family members/caregivers that multicystic kidney disease is a genetic and/or inherited developmental disorder characterized by the formation of cysts in the kidneys that can increase in size and impair kidney function [1].

Pathology of renal development is most often diagnosed prenatally, using ultrasound, which can visualize an increase in kidneys compared to their normal size, multiple echonegative hollow formations, ranging in size from point to 2-7 mm in diameter. The cysts occupy almost the entire renal parenchyma. There is a focal or diffuse increase in echo density in the remaining parenchyma. Cysts are found in the liver in one in five children [1]. However, in the early stages of fetal development it is not always possible to make a differential diagnosis with other renal and upper urinary tract anomalies leading to dilatation of the urinary tract cavity system, especially in the case of bilateral localization of the defect by ultrasound. Renal anomalies are found in 10-20 % of prenatal ultrasound examinations [1]. These anomalies are most commonly described as bilateral enlarged and/or hyperchogenic kidneys and can be divided into three main groups. The first includes hereditary hepatorenal fibrocystic disease (HFD), a complex of monogenic disorders characterized by fibrocystic kidney abnormalities and portobiliary dysgenesis, a disorder associated with mutations in genes encoding proteins that function in the primary cilium or centrosome, and thus HFD is considered a renal subset of the larger group of ciliopathy disorders [1]. The second group includes congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) – a spectrum of disorders that can be manifested by renal hypoplasia, uretero-vesical junction obstruction, primary megaureter, vesicoureteral reflux, uretero-vesical junction obstruction or posterior urethral valves, with or without concomitant cystic kidney disease [1]. The latter

group includes patients with chromosomal or syndromic disorders. The clinical presentation in all groups can vary from mild to severe with anhydramnios and pulmonary hypoplasia causing significant perinatal mortality [1]. In terms of sonographic imaging, these different disorders often mimic or phenocopy each other.

In order to increase the efficiency of defect detection up to 95 %, the use of MRI for early differential diagnosis of multicystic kidney dysplasia with upper urinary tract defects accompanied by marked expansion of the cavernosal system can be a clarifying imaging method in doubtful cases [1]. In addition, MRI in the prenatal period allows not only to diagnose multicystic kidney, but also to verify the parenchyma of the affected kidney, which gives reason to consider prenatal MRI as an effective method of diagnosing multicystic kidney, which will determine the tactics of pregnancy management and delivery.

The sonographer should inform the child's parents that in most cases the cyst will involute, and the remaining renal tissue is sometimes too small to be detected by standard imaging techniques. The second kidney is usually normal in structure but larger in size as a result of compensatory hypertrophy. Multicystic kidney dysplasia may present with kidney pain, blood in the urine, arterial hypertension, and other kidney problems. Treatment of a child with congenital polycystic kidney disease is usually aimed at relieving symptoms and maintaining kidney function [1].

Thus, the interpretation of the obtained fetal kidney ultrasound data is provided to the parents of the «fetal child» by the ultrasound physician and later by the physician who manages the pregnancy at the outpatient stage – this confirms the multidisciplinary work of clinical case management already at the outpatient stage of medical care. It is important to focus the attention of parents with prenatally detected renal dysplasia on dynamic monitoring of the child, which allows to avoid nephrectomy in 80 % of cases [1]. In 50 % of children with multicystic kidney disease, the organ dries up over time and gradually stops growing, resulting in replacement of the parenchyma by connective tissue and gradual shrinkage of the kidney. This is the most favorable course of the disease in humans. In the case of a PKD2 gene mutation, the disease has a milder course, the need for dialysis in such patients occurs on average at the age of 69, while in the case of a PKD1 gene mutation, the average age of initiation of dialysis is 53. In 85 % of patients with polycystic kidney disease, the disease is caused by a mutation in the PKD1 gene [1].

The most common questions that members of the multidisciplinary medical team may hear from parents of a child with prenatally diagnosed multicystic kidney dysplasia include What is the best way to have my baby? Will I be able to breastfeed my baby? What can our baby expect after birth? Will my baby be transferred to another hospital? What does the future hold for our baby?

To help doctors involved in the management of a newborn with congenital polycystic kidney disease, to structure the sequence of conversations to comprehensively inform parents of a child with this kidney disease, to develop a memo for parents, the presentation of a clinical case of congenital anomaly of the kidney and urinary tract will help.

Objective: to describe the features of clinical management of a case of congenital anomaly of the kidney and urinary tract to deepen the applied knowledge of doctors who are part of a multidisciplinary team for the management of congenital multicystic dysplasia of the left kidney in a newborn child

Clinical case

Medical history: The child was born with a weight of 3450 g, length of 54 cm. Apgar score was 8/8 b. After birth he was admitted to the neonatal unit of the perinatal center with the diagnosis of cystic kidney dysplasia, unilateral. Congenital megaureter. Open oval window. Isolated dilatation of the left lateral ventricle at the level of the posterior and temporal horn.

The child was born in the second pregnancy, first delivery at 38 weeks. Delivery by cesarean section. Features of this pregnancy: isthmus cervical insufficiency, corrected by pessary. Maternal hereditary predisposition. Maternal congenital renal disease (left-sided multicystic kidney disease).

On the 4th day the child was discharged home with recommendations for further examination and treatment of the congenital defect of the left kidney. On the 16th day of life the parents and the child went to the reception of the Clinical Center of Pediatrics for further examination and treatment. The child was fed with an adapted formula due to antibiotic therapy for pneumonia in the mother.

The newborn boy at the age of 16 days was admitted to the post-intensive care of newborns and premature infants center of the Supercluster Clinical Center of Pediatrics for inpatient treatment and further examination on the referral of a family doctor.

Diagnosis: Other clarified congenital kidney defects: giant multicystic kidney disease of the left kidney with compression of the abdominal organs. Megaureter on the left. Another candidiasis of the newborn. Open oval window.

Objective examination data: T – 36.6 °C, body weight on admission – 3630 g, BP – 60/min, HR – 160 beats/min, SpO₂-98 %, OH – 35 cm, WC – 41 cm.

On admission to the center for post-intensive care of newborns and premature infants of the Supercluster Clinical Center of Pediatric Medicine, the general condition of the child was moderate due to a congenital kidney disease. During the examination, the child is restless. The skin is subchlorotic and dry. Visible mucous membranes are pale pink, white plaque in the oral cavity. The head height is 3.0 x 3.0 cm, at the level of the skull bones. Breathing is independent, uncomplicated, respiratory rate – 54 per minute. To ensure sufficient blood oxygenation – 92-95 % requires oxygen therapy through nasal cannulas, flow rate – 1 liter/min.

Auscultation, vesicular breath was heard over the lungs throughout the lungs, on both sides. The heart sounds were rhythmic, sound. Heart rate was 146 beats per minute. Hemodynamics, according to the assessment of mean arterial pressure (44 mm Hg), the state of peripheral perfusion, determined by checking the «white spot» symptom – 2.5 seconds, filling, symmetry, tension, rhythmic pulse on the radial arteries, external temperature of the distal parts of the body – stable, pulsation on the femoral arteries is good, symmetrical.

The abdomen is enlarged in volume, pronouncedly distended, with clearly contoured lines of the boundaries of enlargement, a venous network is visualized on the anterior abdominal wall, soft to palpation (Fig. 2).



Fig. 2. Appearance of the abdomen of a child with congenital multicystic kidney dysplasia: enlarged in volume, markedly distended, with clearly contoured lines of the enlargement boundaries, a venous network on the anterior abdominal wall is visualized.

Peristalsis is heard on the right. The umbilical ring is epithelialized. Liver: rounded edge, elastic consistency, protrudes 2 cm from under the right edge of the rib arch. The genitals are of the male type, the testicles are lowered into the scrotum. Urination is active and sufficient. The stools are independent, without pathological impurities.

During the stay in the center for post-intensive care of newborns and premature infants of the Supercluster Clinical Center for Pediatric Medicine, the child underwent the following tests, examinations, and consultations with narrow specialists:

Laboratory data:

Table 1

Hemogram of a child during a stay in the center for post-intensive care of newborns and premature infants of the Supercluster Clinical Center for Pediatric Medicine

Blood cells	Normal values (0-1 months)	Child's age 16 days	Child's age 21 days
Red blood cells 10 ¹² /l	3,9-6,2	4,73	4,42
Hemoglobin (Hb) g/l	160-230	160	154
White blood cells 10 ⁹ /l	10,0-28,0	11,39	9,97
Platelets 10 ⁹ /l	150-400	314	326
Segmented neutrophils, %.	30-55	27	17
Neutrophils with stick nuclei, %.	1-5	1	7
Eosinophils, %.	1-5	0	5
Lymphocytes, %.	45-65	60	57
Monocytes, %.	До 8	6	20

Mild neutropenia in terms of segmented neutrophils and monocytosis in the hemogram in the dynamics is explained by the presence of candidal infection that occurred from the first day of hospitalization and pathological microbial colonization of the mucous membranes of the nose, eyes, pharynx, and umbilicus.

Sowing from the umbilicus on the 16th day of life: *St. aureus*.

Nasal culture 16 days of life: *St. aureus*, *Haemophilus influenzae*.

Sowing from the eye on the 16th day of life: *Candida albicans*.

Sowing from the pharynx on day 16 of life: *Candida albicans*, *St. aureus*, *Haemophilus influenzae*.

Urine culture on day 16 of life: no pathogenic flora was detected.

Blood culture on day 16 of life: blood is sterile

According to the results of the general urinalysis, no signs of urinary tract infection were detected.

Table 2.

Indicators of general urinalysis of a child with congenital multicystic kidney dysplasia

Date	color	transparency	protein	epithelium	white blood cells	red blood cells	mucus
16 days	straw yellow	transparent	not detected	1-2 in the field of view	3-5 in the field of view	0-1 in the field of view	+
1 days	straw yellow	transparent	not detected	2-3 in the field of view	4-7 in the field of view		+
22 days	straw yellow	transparent	not detected	0-1 in the field of view	1-3 in the field of view	0-1 in the field of view	not detected

Biochemical blood test on the 17th day of the child's life: urea – 2.57 mmol/l, normal; creatinine – 63.8 mmol/l, elevated (normal 0.035-0.06 mmol/l), signaling the development of renal failure in the child.

The glucose level was 6.23 mmol/l, bilirubin (total) – 166.0 μmol/l – elevated, AST – 26.5 U/l, ALT – 16.0 U/l, total protein – 52.7 g/l, CRP – (–) negative.

Biochemical blood test from the 22nd day of life: urea – 1.91 mmol/l, creatinine – 75.3 mmol/l, in the dynamics the indicator increased; glucose – 4.76 mmol/l, bilirubin (total) – 107.8 μmol/l, decreased in the dynamics; AsAT – 27.2 U/l, (normal) AlAT – 14.7 U/l (normal), total protein – 60.3 g/l, CRP – (–) negative.

Radiography of the chest and abdominal organs on day 17 of life (Fig. 3).

On the first day of hospitalization, the child underwent an ultrasound of the internal organs and urinary system (Fig. 4).

Right kidney: 5.7 x 2.2 cm in size. The parenchyma is homogeneous, 1 cm. Cortico-medullary differentiation is preserved. The pelvic system is not dilated. Left kidney:

multiple anechogenic masses 2.1-7.4 cm in size in the projection. Cortico-medullary differentiation is not visualized. Ureter: tortuous on the left, dilated from 1.6 to 2.2 cm. Bladder: with clear, even contours, homogeneous contents. Conclusion: The sonographic picture may correspond to a multicystic left kidney, megaureter on the left.

Neurosonography at the age of 17 days: The sonographic picture may be consistent with right choroid plexus cysts.

Audiogram performed at 22 days of age: click-induced otoacoustic emission is present on both sides.

Consultation with an ophthalmologist at the age of 18 days: OD/OS pupils are sufficiently dilated. Optical media are clear. Fundus is age-appropriate.

Neurologist consultation at 22 days of age: no pathological changes were found in the neurological status at the time of the examination.

Consultation of a geneticist at the age of 21 days: the band has a VSD of the urinary system: multicystic left kidney.



Fig. 3. X-ray of the chest and abdominal organs on day 17 of life: no focal or infiltrative shadows were detected. Pulmonary pattern is enhanced in the lower medial regions. The diaphragm is contoured. The sinuses are free. The abdominal cavity is enlarged in size, the intestinal loops are unevenly pneumatized, the right half of the abdominal cavity is sharply displaced. No free air is found in the abdominal cavity.



Fig. 4. Ultrasound of internal organs and urinary system on the 16th day of life.

The following conclusions can be drawn from the results of genetic sequencing:

Autosomal dominant polycystic kidney disease, hepatorenal fibrocystic disease, can manifest in the perinatal period, childhood or young adulthood and is caused mainly by mutations in two genes, PKD1 (78 % of cases) and PKD2 (15 % of cases), with the remaining 5-10 % of cases due to rare mutations at other loci []. In comparison,

autosomal dominant polycystic dysplasia is less common, with an incidence of 1 in 26,500 live births []. The disease is mainly caused by mutations in the PKHD1 gene. In its most severe prenatal manifestation, autosomal dominant polycystic kidney disease is characterized by bilaterally enlarged echogenic kidneys and oligohydramnios, with a perinatal mortality rate of 21 % due to lung hypoplasia []. Surviving patients usually reach adulthood due to medical

advances in pediatric renal replacement therapy and kidney transplantation []. The rarer forms of hepatorenal cystic kidney dysplasia, NPHP, JBTS, MKS, and BBS, which are characterized not only by cystic kidney lesions but also by cystic kidney disease, may present with a variety of extrarenal features, including polydactyly, occipital encephalocele, liver fibrosis, obesity, and retinal degeneration.

The clinical presentation of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract can vary from isolated renal anomalies to syndromic phenotypes. Familial clustering is observed. More than 50 genes are involved in CAKUT. The most common mutations involve 12 genes, such as BMP7, CDC51, CHD11, EYA1, GATA3, HNF1B, PAX2, RET, ROBO2, SALL1, SIX2, and SIX5. However, single gene mutations may occur in 10 % to 20 % of CAKUT cases. []. In addition, copy number variants (CNVs), i.e. duplications or deletions of genomic segments, underlie 5-10 % of cases of congenital anomalies of the kidney and urinary system.

Consultation with a nephrologist at the age of 20 days: multicystic left kidney was diagnosed in a child with a complicated history (maternal multicystic left kidney, secondary chronic pyelonephritis). At present the function of the right kidney is preserved. Recommended: treatment by a urologist, monitoring of urine analysis, kidney function.

Consultation by urologist at the age of 16 days: conclusion: congenital malformation of the left kidney: multicystic kidney disease?

Consultation by urologist at the age of 20 days: the child was diagnosed with a severe congenital malformation of the urinary system – giant multicystic left kidney with compression of the abdominal organs.

Recommendations:

1. Additional examination: cystography.
2. Conditionally urgent left-sided nephrectomy.

Echo-CG at the age of 16 days: the heart chambers are not dilated. No septal defects were found. Open oval foramen –3–4 mm. The arterial duct is at the stage of closure. The course of the main vessels is correct. The function and structure of the valves are good. Myocardial contractility is good. The ejection fraction is 68 %. There is pulsatile blood flow in the abdominal aorta. There is no evidence of aortic coarctation. There is no fluid in the pericardium and pleural cavities. Conclusion: There is no evidence of congenital heart disease or coarctation of the aorta. The open oval window is hemodynamically insignificant.

Based on the results of subjective and objective symptoms of a child with congenital multicystic kidney dysplasia with a tendency to develop acute renal failure, the results of laboratory and instrumental studies, consultations with narrow specialists, the responsible doctor summarized and summarized all the data and developed further treatment and follow-up tactics for the child, namely: the child should be under the supervision of a pediatric urologist. In most cases, the disease regresses, leaving the patient with one kidney. If the cysts increase in volume, surgical treatment (nephrectomy) is required.

Current guidelines for the management of congenital renal and urinary tract anomalies state that: any antenatal suspicion/diagnosis of congenital renal dysplasia is confirmed by neonatal ultrasound (US), avoiding the

routine use of further imaging unless other renal/urinary tract anomalies are detected, including MRI. Nephrectomy for large cysts can now be performed using a laparoscopic technique. The main indication for surgery to remove the organ damaged by cysts in patients with multicystic renal dysplasia is the syndrome of abdominal compression by a bulky mass accompanied by pain and the presence of reflux into the affected kidney with signs of chronic pyelonephritis.

Possible complications of congenital cystic kidney dysplasia may include: compression of vital organs located in the abdominal cavity, suppuration of cysts, their subsequent inflammation and rupture, possible peritonitis, and high blood pressure, which cannot be treated with medication.

According to Han J. H., Lee Y. S., Kim M. J. et al. [15] A multicystic kidney regresses in 60 % of cases and does not require surgical intervention.

The congenital single kidney without additional anomalies may undergo compensatory enlargement, which should be evaluated by ultrasound. Regular urinalysis, but not blood tests or genetic analysis, should be performed at diagnosis in infants and children with compensatory enlargement of the single kidney. Extrarenal malformations, especially genital tract malformations in females, should be sought. Excessive protein and salt intake should be avoided and exercise should not be restricted. In children with dysplastic kidney or single kidney, lifelong follow-up is recommended, which should be adapted to the risk stratification, namely: low risk: congenital single kidney with compensatory enlargement, medium risk: congenital single kidney without compensatory enlargement and/or additional congenital anomaly of the kidneys and urinary tract, and high risk: decreased glomerular filtration rate and/or proteinuria and/or hypertension.

Children at low risk should have regular ultrasound, urinalysis, and blood pressure measurements; children at moderate risk should also have serum creatinine measured; children at high risk should have the replacement therapy schedule adjusted according to renal function and clinical data.

Prognosis: In the first year of life, the child may become constipated if pressure is applied to the abdomen, or faint if the vena cava is compressed. The follow-up plan for children with congenital renal anomalies is determined by risk stratification as follows: low risk: kidney length > 50th percentile in the first 2 years of life and ≥ 95th percentile thereafter, and absence of ipsilateral congenital renal and urinary tract anomalies; intermediate risk: CAKUT without compensatory renal enlargement and/or with ipsilateral renal and urinary tract enlargement: reduced congenital dysplastic kidney (i.e., mean glomerular filtration rate for age – 1 SD in children younger than 2 years, < 90 ml/min/1.73 m² in children older than 2 years, < 90 ml/min/1.73 m² in children younger than 2 years and/or proteinuria and/or hypertension [1].

Low-risk children can be seen by general pediatricians (if possible, based on the local health care system), while intermediate-risk children requiring specialized care should be seen by a pediatric nephrologist, and high-risk children should be seen in pediatric nephrology units. In all risk classes, women with SAKUT should undergo abdominal

ultrasound after telarche and before menarche to assess the condition of the genital apparatus. In addition, follow-up should continue into adolescence in all risk classes. Finally, the transition of patients from pediatric to adult care should be carefully planned, as this is a critical period in terms of maintaining renal function. [1].

Conclusions

1. The management of newborns with polycystic kidney disease should be carried out by a multidisciplinary team of competent professionals who provide treatment, monitoring, prevention and comprehensive education of parents/caregivers about this congenital kidney disease, starting from the prenatal counseling stage.

2. The main indication for surgery to remove an organ damaged by cysts in patients with multicystic renal dysplasia is the syndrome of compression of the abdominal cavity by a mass, which occurs with pain, the presence of reflux into the affected kidney with signs of chronic pyelonephritis,

suppuration of cysts, their subsequent inflammation and rupture, peritonitis, increased blood pressure, which cannot be treated conservatively.

3. Newborns, infants with congenital multicystic kidney dysplasia should be under constant, dynamic observation of a pediatric nephrologist until adulthood, who, based on the results of stratification of the risk of complications, can refine the observation of children with congenital kidney dysplasia. Children with low risk can be followed by pediatricians and general practitioners on an outpatient basis, while children with medium risk should be followed by a pediatric nephrologist, and children with high risk should be followed in pediatric nephrology units.

Prospects for further research: to supplement the existing data on the experience of clinical course and management of congenital polycystic kidney dysplasia with a series of cases to deepen the existing scientific and practical data on this congenital developmental problem.

References:

1. La Scola C, Ammenti A, Bertulli C, Bodria M, Brugnara M, Camilla R, et al. Management of the congenital solitary kidney: consensus recommendations of the Italian Society of Pediatric Nephrology. *Pediatric Nephrology*. 2022;37(9):2185-207. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05528-y>
2. Svintsits'kyi AS, redaktor. Vnutrishni khvoroby. Pidruchnyk, zasnovanyi na pryntsyakh dokazovoi medytsyny 2018/19 [Internal diseases. Textbook based on the principles of evidence-based medicine 2018/19] [Internet]. 2019 [tsytovano 2024 Lyp 7]. Polikistozna nyrkova dysplaziia. Dostupno: <https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.V.K.5> (in Ukrainian)
3. Lumiaho A. Nastanova 00228. Kisty nyrok na zasadakh dokazovoi medytsyny [Guideline 00228. Evidence-based management of renal cysts]. DUODECIM Medical Publications; 2017 [onovlennia 2017 Sich 23; tsytovano 2024 Tra 3]. 6 s. Dostupno: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3116> (in Ukrainian)
4. Cardona-Grau D, Kogan BA. Update on Multicystic Dysplastic Kidney. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jul 1];16:67. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11934-015-0541-7> DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11934-015-0541-7>
5. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(12):720-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.140>
6. Irfan A, O'Hare E, Jelin E. Fetal interventions for congenital renal anomalies. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1506-17. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp-2020-fs-05>
7. Little MH, editor. Kidney development, disease, repair and regeneration. Academic Press: Elsevier; 2016. 595 p. O'Connor AK, Guay-Woodford LM. Chapter 20. Polycystic kidney diseases and other hepatorenal fibrocystic diseases: clinical phenotypes, molecular pathobiology, and variation between mouse and man. p. 241-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800102-8.00020-5>
8. Morr AK, Mosimann B, Tschumi S, Surbek D, Raio L. Differential diagnosis and prognosis of fetuses with bilateral enlarged, hyperechogenic kidneys: renal volume and amniotic fluid volume with advancing gestation. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2022;226(2):98-103. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1586-5493>
9. Aulbert W, Kemper MJ. Severe antenatally diagnosed renal disorders: background, prognosis and practical approach. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(4):563-74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3140-4>
10. Spahi OV, Kokorkin OD. Diagnostika i lechenie mul'tikistoznoj displaziiipochek u detej rannego vozrasta [Diagnostic and treatment of multycystic dysplastic kidney in infants]. *Sovremennaja pediatrija*. 2016;3:129-31. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2016.75.129> (in Russian)
11. Cooper CJ, Said S, Khalilullah S, Salameh HJ, Hernandez GT. Multicystic dysplastic kidney complicated by pyelonephritis. *Am J Case Rep*. 2013;14:412-5. DOI: <https://doi.org/10.12659/ajcr.889557>
12. Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke HJ, Sciuk J, Freund S, Bulla M, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: experience in children. *BJU Int*. 2004;93(3):388-92. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2003.04623.x>
13. Sharada S, Vijayakumar M, Nageswaran P, Ekambaram S, Udani A. Multicystic dysplastic kidney: a retrospective study. *Indian Pediatr*. 2014;51(8):641-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-014-0467-z>
14. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, et al. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 7];4(1):50. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>
15. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(1):40-55. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncpneph0070>
16. Denamur E, Delezoide AL, Alberti C, Bourillon A, Gubler MC, Bouvier R, et al. Genotype-phenotype correlations in fetuses and neonates with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(4):350-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.440>
17. Burgmaier K, Kilian S, Bammens B, Benzing T, Billing H, Buscher A, et al. Clinical courses and complications of young adults with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Sci Rep* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 1];9(1):7919. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-43488-w> DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43488-w>
18. Han JH, Lee YS, Kim M-J, Lee M-J, Im YJ, Kim SW, et al. Conservative Management of Segmental Multicystic Dysplastic Kidney in Children. *Urology*. 2015;86(5):1013-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.07.031>

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК МУЛЬТИКІСТОЗНОЇ ДИСПЛАЗІЇ ЛІВОЇ НИРКИ У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ – НАУКОВО-ПРИКЛАДНІ РЕАЛІЇ

Марія Кісельова¹, Мирослава Кушнір², Роксолана Дуб²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹,
Львівський обласний центр дитячої медицини²
(м. Львів, Україна)

Резюме.

Клінічна картина вроджених аномалій нирок і сечовидільної системи може варіювати від ізольованих ниркових аномалій до синдромальних фенотипів. Сучасні складові менеджменту вроджених аномалій нирок і сечовидільних шляхів, описані у статті на прикладі клінічного випадку вродженої полікістозної дисплазії лівої нирки, допоможуть поглибити науково-прикладні компетенції лікарів, які входять у мультидисциплінарну команду медичного процесу цієї вродженої аномалії розвитку, а також батьків або осіб, відповідальних за дитину.

Ключові слова: вроджена полікістозна дисплазія лівої нирки; вроджені аномалії нирок і сечовидільної системи; новонароджені.

Contact information:

Maria Kiselova – Doctor of Medical Sciences, 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>

ScopusAuthor ID: <https://www.scopus.com/dashboard.uri>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JQW-3681-2023>

Myroslava Kushnir – Pediatrician-neonatologist, Department of Diseases and Rehabilitation of Young Children with Post-Intensive Care for Newborns, Clinical Center for Pediatric Medicine, territorial division of Okhmatdyt (Lviv, Ukraine).

e-mail: myroslava.hirniak@gmail.com

Roksoliana Dub – Pediatrician and neonatologist, Head of the Post Intensive Care and Early Childhood Department of the Lviv Regional Center for Children's Medicine (Lviv, Ukraine).

e-mail: dr.roksoliana@gmail.com

Контактна інформація:

Кісельова Марія Миколаївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка 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>

ScopusAuthor ID: <https://www.scopus.com/dashboard.uri>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JQW-3681-2023>

Кушнір Мирослава Михайлівна – лікар педіатр-неонатолог, відділення захворювань та реабілітації дітей раннього віку з ліжками постінтенсивного догляду новонароджених Клінічного центру дитячої медицини, територіальний підрозділ «Охматдит» (м. Львів, Україна).

e-mail: myroslava.hirniak@gmail.com

Дуб Роксолана Юріївна – лікар педіатр – неонатолог, завідувачка відділення захворювань та реабілітації дітей раннього віку з ліжками постінтенсивного догляду новонароджених Клінічного центру дитячої медицини, територіальний підрозділ «Охматдит» (м. Львів, Україна).

e-mail: dr.roksoliana@gmail.com



Received for editorial office on 10/06/2024
Signed for printing on 15/09/2024

УДК: 616.832.12-006.484.03-053.3

DOI: DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.28

АСТРОЦИТОМА ШИЙНОГО ВІДДІЛУ
СПИННОГО МОЗКУ У ДИТИНИ
МАЛЮКОВОГО ВІКУ З КРИВОШИЄЮ

М. Л. Аряєв¹, Л. Є. Капліна¹,
Д. В. Усенко¹, Л. О. Виходченко²,
М. С. Стрельцов¹, О. К. Кліманова¹

Одеський національний медичний університет¹,
КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР²
(м. Одеса, Україна)

Резюме

Актуальність проблеми визначається досить високою поширеністю пухлин центральної нервової системи у дітей та необхідністю онкологічної настороженості. Презентація клінічного випадку ілюструє необхідність ретельного аналізу початкових клінічних ознак, які зазвичай мають неспецифічний характер і можуть нагадувати симптоми інших захворювань. Випадок із практики описує своєчасну діагностику пілоцитарної астроцитоми у дитини першого року життя з кривошиєю як дебют захворювання. Діагноз ставився на основі ретельного клінічного, неврологічного, імуногістохімічного обстеження, використання методів нейровізуалізації з метою подальшого хірургічного, медикаментозного та променевого лікування.

Мета роботи – опис клінічного випадку астроцитоми шийного відділу спинного мозку, яка маніфестувала проявами кривошиї у дитини на першому році життя.

Матеріал та методи дослідження. Клінічне, біохімічне, імуногістохімічне та візуалізаційне обстеження дитини малюкового віку.

Результати дослідження. Обстежено дитину з проявами кривошиї, яка виникла у віці одинадцяти місяців життя. Під час обстеження виключено варіанти вродженої та набутої кривошиї, запальних захворювань центральної нервової системи. За даними клінічного, неврологічного дослідження та нейровізуалізації встановлено діагноз: доброякісне інтрамедулярне новоутворення спинного мозку, пілоцитарна астроцилома C₅ – Th₂. Проведено оперативне втручання з частковим видаленням пухлини з гістохімічним дослідженням із наступною відновною терапією та спостереження у віддаленому післяопераційному періоді.

Висновки. Раптова поява симптомів кривошиї у дитини першого року життя може свідчити про наявність пухлини спинного мозку. Своєчасна діагностика дозволяє надати дитині високоспеціалізовану допомогу, провести оперативне втручання, сприяти покращенню загального стану та якості життя.

Ключові слова: астроцилома спинного мозку; кривошия; дитина першого року життя.

Вступ

Пухлини центральної нервової системи (ЦНС) у дітей складають 15 % від усіх злоякісних новоутворень. Інтрамедулярні пухлини спинного мозку у дітей зустрічаються рідко і складають 2-5 % від усіх пухлин ЦНС [1,2,3]. Серед усіх новоутворень нервової системи найчастіше діагностують астроцитоми з ураженням речовини головного мозку, півкуль мозочку, черепно-мозкових нервів, підбурної області та різних відділів спинного мозку.[2,4,5].

Пілоцитарні астроцитоми мають самий низький ступінь злоякісності і їх відносять до доброякісних пухлин. За структурою вони схожі на здорові тканини, що утруднює визначення їх меж, мають експансивно-інфільтративне зростання і зустрічаються у дітей різного віку. Злоякісні астроцитоми, до яких належать анапластичні і фібрилярні, та гліобластоми притаманні дорослим людям. [2].

Клінічна картина астроцитоми: головний біль, втома, нудота, блювота, труднощі з рівновагою і ходою, постійні або періодичні зміни положення тіла, відмова від самостійної ходи, парези та паралічі, збільшення або втрата маси тіла, передчасне статеве дозрівання. Виявлення пухлин ЦНС у дитячому віці – складне завдання в педіатричній практиці, особливо в малюковому віці. Ознаки новоутворення ховаються під симптомами різних хвороб залежно від локалізації пухлини.[2.5.6].

Клінічні симптоми пухлини шийного відділу спинного мозку у дитини першого року життя зазвичай мають неспецифічний характер і можуть нагадувати інші захворювання і стани, зокрема вроджену або набуту кривошию. Вроджена кривошия розвивається ще в антенатальному періоді і має м'язову і нем'язову причини, маніфестує в неонатальному періоді і проявляється деформацією ший з її боковим згинанням і поворотом голови, при цьому підборіддя повернуто у протилежний бік. Вроджена м'язова кривошия – найпоширеніша форма вродженої кривошиї (від 3,9 до 16 %), частіше зустрічається у хлопчиків, ніж у дівчат (співвідношення 1,5:1). Набута кривошия у дітей зазвичай виникає внаслідок травми чи запалення грудино-ключично-соскоподібного, трапецієподібного м'язів, або подразнення шийних нервів, маніфестує пізніше і має гострий перебіг [7, 8].

Діагностика пухлин ЦНС у дітей спрямована на виявлення клінічних неврологічних симптомів, генетичних та молекулярних маркерів, інструментальних методів візуалізації структур головного та спинного мозку. [2, 9, 10, 11, 12].

Лікування новоутворень ЦНС передбачає оперативне видалення пухлини, іноді з наступним опромінуванням та застосуванням хімотерапевтичних препаратів. В останні роки в терапії використовують моноклональні антитіла. Віддалені наслідки залежать від ступеню злоякісності пухлини, індексу проліферації, її місця роз-

ташування та поширення, можливостей хірургічного втручання, характеру перебігу, структурних особливостей, результатів генетичних і молекулярних досліджень, віку пацієнта. [2, 13, 14].

Мета роботи: приведення клінічного випадку пухлини шийного відділу спинного мозку, яка маніфестувала проявами кривоший у дитини на першому році життя.

Матеріали та методи: загальноклінічне, біохімічне, імуногістохімічне та візуалізаційне обстеження дитини малюкового віку.

Результати. У відділення медичної та фізичної реабілітації КНП «ООДКЛ» ООР поступила дитина віком 1 рік, 1 місяць на відновне лікування спастичної кривоший. Під час поступлення були скарги матері щодо постійного нахилу голови дитини у правий бік. Антенатальний період протікав на фоні Covid-19 на 36-му тижні гестації. Хлопчик народився шляхом кесарського розтину на 40-му тижні гестації за центильною оцінкою антропометричних показників в діапазоні 50-25 %. За шкалою Апгар оцінений на 8-8 балів, закричав відразу після народження. Грудне вигодовування розпочато протягом першої години життя. Стато-моторний розвиток на першому році життя відповідав віку. У віці 11 місяців батьки помітили вимушене положення голови дитини із нахилом у правий бік. Протягом наступних двох тижнів

з'явився неспокій і дитина перестала самостійно ходити зі збереженням ходи за сторонньою підтримкою.

Під час огляду дитина час від часу роздратована і сидить з нахилом голови та тулуба праворуч. При пальпації м'язи в області шиї з цього боку дистонічні, болочі. Обвід голови 46 см. Очні щілини D=S, офтальмодинаміка повна. Обличчя симетричне, ковтання не порушене. Тонус в м'язах кінцівок фізіологічний з обох боків, сухожилкові рефлекс викликаються D=S, патологічні рефлекс і судоми не зареєстровані. Менінгеальні знаки відсутні. Функція тазових резервуарів збережена.

У загальному аналізі крові, сечі, біохімічних дослідженнях показники в межах вікової норми. Під час огляду очного дна патологічних змін не виявлено.

Клінічні і неврологічні симптоми, виявлені у дитини, їх час маніфестації на 11-му місяці життя не відповідали діагнозу спастичної кривоший. При проведенні диференційної діагностики виявлений симптомокомплекс нагадував пухлинне утворення у шийному відділі спинного мозку. Дитині проведено МРТ шийного та грудного відділу хребта. В інтрадуральному просторі та в речовині спинного мозку діагностовано об'ємне утворення на рівні C₆ – Th₃ з підвищенням інтенсивності МР-сигналу від спинного мозку по периферії утворення, зменшення шийного лордозу, випрямлену вісь хребта. Конфігурація хребців і структура спинного мозку не змінені, патологічні зміни в м'яких тканинах відсутні (рис 1).

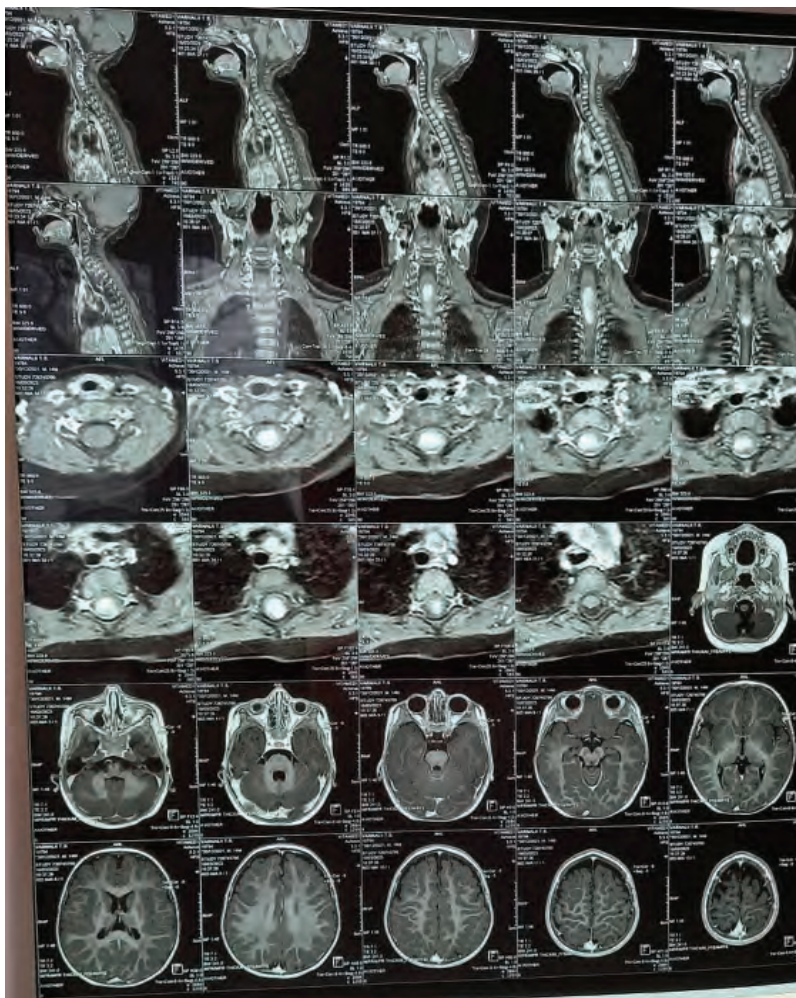


Рис. 1. Магнітно-резонансна томограма шийного та грудного відділів хребта.

На КТ головного мозку збережена диференціація білої та сірої речовини, наявні осередки лейкомаляції у перивентрикулярній області. Змін MR-сигналу від стовбуру мозку, мозолистого тіла, таламусу, суб-

станції пігма, внутрішньої капсули, зорових бугрів, півкуль та мигдаликів мозочка не виявлено. Бокові шлуночки та конвексимальні простори нормального розміру (рис. 2).

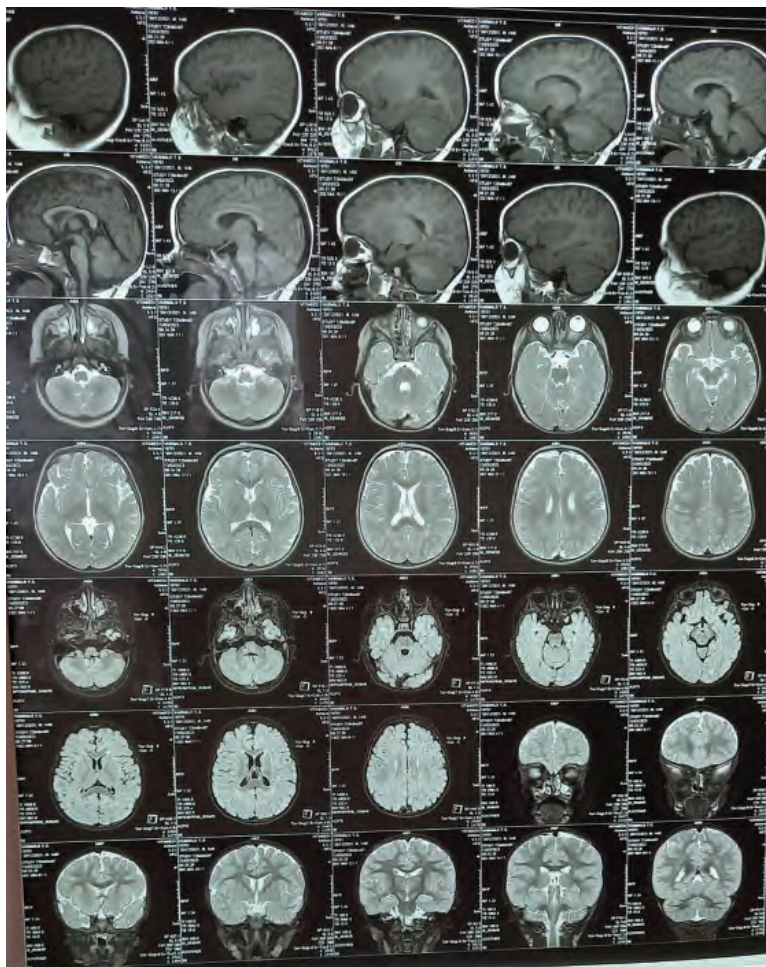


Рис. 2. Комп'ютерна томограма головного мозку.

На МРТ шийного відділу спинного мозку з контрастуванням наявна пухлина розмірами 36x10,5x13,5 мм інтрадуральної та інтрамедулярної локалізації, яка має однорідний гіперінтенсивний сигнал на T_2 , гіпоінтенсивний MR сигнал на T_1 , нерівне плямисте накопичення контрасту у верхньому та нижньому відділах та перифокальним набряком до 9 мм. Розташування корінців периферичних нервів скрізь отвори хребетного стовпа не змінене (рис. 3).

Хлопчика переведено до відділення нейрохірургії. Проведено оперативне втручання з видаленням 50 % пухлинного утворення. Загальний стан в післяопераційному періоді був задовільним. Імуногістохімічне дослідження виявило пілоцитарну астроцитому I типу з експресією пухлинними клітинами та низьким індексом проліферації.

Остаточний діагноз: Доброякісна пілоцитарна астроцитома шийного відділу спинного мозку $C_5 - Th_2$, неповне видалення та декомпресія пухлини, стан після оперативного втручання.

Стан дитини після операції задовільний, адекватно спілкується з батьками, збережені когнітивні функції, відсутні симптоми ураження черепно-мозкових та периферичних нервів, купувався больовий синдром. Рухливість в шийному відділі хребта та лівої руки незначно обмежена, голова трохи нахилена уперед, відсутня самостійна хода.

Протягом одинадцяти місяців хлопчик отримувач відновну терапію, як результат якої у дитини повністю регресували патологічні симптоми, нормалізувався тонус м'язів та об'єм рухів у кінцівках, покращилися когнітивні функції, відновилася самостійна хода. На МРТ шийного відділу спинного мозку збільшення розмірів пухлини не зареєстровано.

Таким чином, раптова поява кривошії у дитини першого року життя, за відсутності анамнестичних даних травматичного пошкодження, повинна бути підставою для диференційної діагностики пухлини спинного мозку або задньої черепної ямки.

Висновки

1. Лікарям педіатричного профілю та сімейним лікарям треба проявляти ретельну увагу у разі виявлення у малюків кривошії протягом першого року життя, без анамнестичних даних травматичного ушкодження в інтранатальному та постнатальному періодах, яке може бути маскою онкологічного захворювання.

2. Своєчасна діагностика та лікування пухлини спинного мозку у дітей сприяє запобіганню несприятливих наслідків, інвалідності та малюкової смертності внаслідок онкологічного захворювання.

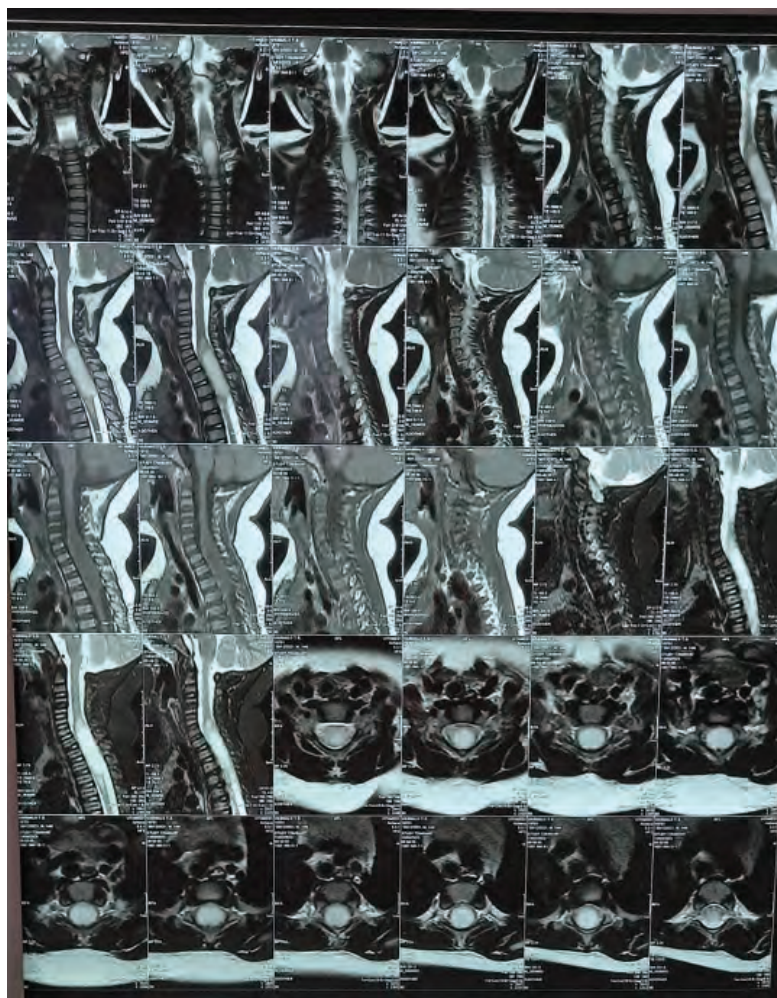


Рис. 3. Магніто-резонансна томограма шийного відділу хребта з контрастуванням.

Перспективи подальших досліджень

Злоякісні пухлини ЦНС у дітей стоять на другому місці після онкогематологічних захворювань і можуть маніфестувати під маскою інших хвороб. Сімейним лікарям, педіатрам, неонатологам, хірургам, ортопедам, неврологам треба мати онкологічну настороженість щодо появи незвичних симптомів, таких як порушення рухів або втрата набутих навичок у малюка.

Література:

1. Misove A, Vicha A, Broz P, Vanova K, Sumerauer D, Stolova L, et al. Integrated genomic analysis reveals actionable targets in pediatric spinal cord low-grade gliomas. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):143. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01446-0>
2. Педаченка ЄГ, редактор. Стандартизація в нейрохірургії. Частина 5. Дитяча нейрохірургія. 1-е вид. Київ: ДУ «ІНХ НАМНУ»; 2020. 352 с.
3. AlRaddadi KK, Farrash F, Baesa S, Ahmed AM. Primary spinal intramedullary astrocytomas; long-term outcomes and literature review. *Interdisciplinary Neurosurgery.* 2022;27:101401. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2021.101401>
4. Clarke M, Mackay A, Ismer B, Pickles JC, Tatevossian RG, Newman S, et al. Infant High-Grade Gliomas Comprise Multiple Subgroups Characterized by Novel Targetable Gene Fusions and Favorable Outcomes. *Cancer Discov.* 2020;10(7):942-63. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1030>
5. Rodriguez Gutierrez D, Jones C, Varlet P, Mackay A, Warren D, Warmuth-Metz M, et al. Radiological Evaluation of Newly Diagnosed Non-Brainstem Pediatric High-Grade Glioma in the HERBY Phase II Trial. *Clin Cancer Res.* 2020;26(8):1856-65. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3154>
6. Hani U, Tebha SS, Bakhshi SK, Shamim MS. Intramedullary spinal cord lesions in children. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(2(B)):775-7.
7. Brett-Fleegler M. Approach to neck stiffness in children [Internet]. UpToDate. 2023 [update 2023 Apr 11; cited 2024 Sep 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-neck-stiffness-in-children>
8. El Bouhmadi K, Oukessou Y, Saout Arrih B, Rouadi S, Abada R, Mahtar M. The outcomes of congenital torticollis delayed surgery in older children: A case series. *Int J Surg Case Rep.* 2023 May;106:108144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.108144>
9. Lopez GY, Van Ziffle J, Onodera C, Grenert JP, Yeh I, Bastian BC, et al. The genetic landscape of gliomas arising after therapeutic radiation. *Acta Neuropathol.* 2019;137(1):139-50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1906-z>

Принципи біоетики. При написанні статті враховані усі етичні норми та стандарти клінічних досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів.

Джерело фінансування. Стаття підготовлена для публікації без будь-якої фінансової підтримки.

10. Lucas CG, Solomon DA, Perry A. A review of recently described genetic alterations in central nervous system tumors. *Hum Pathol.* 2020;96:56-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.10.009>
11. Rodriguez Gutierrez D, Jones C, Varlet P, Mackay A, Warren D, Warmuth-Metz M, et al. Radiological Evaluation of Newly Diagnosed Non-Brainstem Pediatric High-Grade Glioma in the HERBY Phase II Trial. *Clin Cancer Res.* 2020;26(8):1856-65. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3154>
12. Kapitancuke M, Rutkauskaitė V, Zagorskis R, Bernotavicius G, Lapteva O, Rascon J. LGG-03. Pediatric spinal deformities concomitant with spinal cord pilocytic astrocytoma. *Neuro-Oncology.* 2022;24(1): i87. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac079.319>
13. Hu J, Liu T, Han B, Tan S, Guo H, Xin Y. Immunotherapy: A Potential Approach for High-Grade Spinal Cord Astrocytomas. *Front. Immunol.* 2021;11:582828. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.582828>
14. Hersh AM, Jallo GI, Shimony N. Surgical approaches to intramedullary spinal cord astrocytomas in the age of genomics. *Front Oncol.* 2022;12:982089. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.982089>

ASTROCYTOMA OF THE CERVICAL SPINAL CORD IN AN INFANT WITH TORTICOLLIS

M. Aryayev¹, L. Kaplina¹, D. Usenko¹, L. Vykhodchenko², M. Streltsov¹, O. Klymanova¹

Odesa National Medical University¹

(Odesa, Ukraine)

CNE «Odesa Regional Children's Clinical Hospital» ORC²

(Odesa, Ukraine)

Summary.

The relevance of the problem is determined by the rather high prevalence of central nervous system (CNS) tumors in children and the need for oncologic vigilance. The presentation of the clinical case illustrates the need for careful analysis of the initial clinical signs, which are usually nonspecific and may resemble symptoms of other diseases. A case from practice describes the timely diagnosis of pilocytic astrocytoma in a child of the first year of life with torticollis as the debut of the disease. The diagnosis was made on the basis of a thorough clinical, neurological, and immunohistochemical examination and the use of neuroimaging techniques with the goal of further surgical, medical, and radiation treatment.

The aim of the work. Description of a clinical case of astrocytoma of the cervical spinal cord, which manifested itself as torticollis in a child in the first year of life.

Material and methods of the research. Clinical, biochemical, immunohistochemical, and imaging examination of a child of toddler age.

Results of the research. A child with manifestations of torticollis at the age of eleven months was studied. Variants of congenital and acquired torticollis and inflammatory diseases of the central nervous system were excluded. According to clinical, neurological, and neuroimaging examinations, the diagnosis was made: benign intramedullary neoplasm of the spinal cord, pilocytic astrocytoma C5-Th2. Surgical intervention was performed with partial removal of the tumor with histochemical examination, followed by restorative therapy and observation in the distant postoperative period.

Conclusions. Sudden appearance of symptoms of torticollis in a child in the first year of life may indicate the presence of a CM tumor. Early diagnosis allows to provide the child with highly specialized care, perform surgical intervention, and contribute to the improvement of the general condition and quality of life.

Keywords: Astrocytoma of the Spinal Cord; Torticollis; Child of the First Year of Life

Контактна інформація:

Аряєв Микола Леонідович – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету (м.Одеса, Україна)

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6508021037>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAA-2739-2020>

Капліна Лариса Євгенівна – к.мед.н., доцент, доцентка кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

e-mail: lkaplina@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1046-4955>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58173743100>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GQO-9717-2022>

Усенко Дар'я Вячеславівна – доктор філософії, асистентка кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

e-mail: dariav.usenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4143-2099>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58174007500>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABD-40412021>

Contact information:

Aryayev Mykola Leonidovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Paediatrics, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6508021037>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAA-2739-2020>

Kaplina Larysa Yevhenivna – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Paediatrics, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

e-mail: lkaplina@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1046-4955>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58173743100>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GQO-9717-2022>

Usenko Daria V. – Doctor of Philosophy, Assistant Professor of the Department of Paediatrics, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

e-mail: dariav.usenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4143-2099>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58174007500>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABD-40412021>

Виходченко Лариса Олександрівна – завідувачка відділенням медичної реабілітаційної допомоги КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООП (м.Одеса, Україна)
e-mail: l.vykhodchenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5823-607X>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1747-2022>

Кліманова Олена Кемалівна – студентка 4 курсу 8 групи Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)
e-mail: elena.klymanova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2011-7147>

Vykhodchenko Larysa Oleksandrivna – Head of the Department of Medical Rehabilitation Care of the Odesa Regional Children's Clinical Hospital (Odesa, Ukraine)
e-mail: l.vykhodchenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5823-607X>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1747-2022>

Klimanova Olena Kemalivna – 4th year student of the 8th group of Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)
e-mail: elena.klymanova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2011-7147>



Надійшло до редакції 27.07.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

UDC: 617.7-007.681-053: 616-073.582: 616-08-039.11 ULTRASOUND AS A SCREENING TOOL
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.29 FOR FETAL GLAUCOMA: A CLINICAL
APPROACH

D. Narzullaeva

Tashkent Pediatric Medical Institute
(Tashkent, Uzbekistan)

Summary

The World Health Organization's VISION 2020 initiative has recognised paediatric glaucoma as the third leading cause of significant visual impairment and blindness in children in low- and middle-income countries, accounting for 5 % of global childhood blindness. Childhood glaucoma is a critical condition in paediatric ophthalmology, causing damage to the optic nerve and ganglion cells.

The objective of the study was to assess the feasibility of ultrasonography screening in pregnant women for the early identification of probable congenital glaucoma in the fetus.

Material and methods of the study. To achieve this, we conducted a comprehensive ultrasound examination of 500 pregnant women at the Republican Centre for Mother and Child Screening in 2022-2024. The article was prepared on the basis of the results of the planned dissertation research (Registration code B2023.3.DSc/Tib902; due dates: 2022-2025).

Results: Ultrasound scans of pregnant women provide important information for ophthalmologists. Ultrasound screening of pregnant women, monitoring the orbits and eyeballs of the fetuses, was performed from 20 to 40 weeks of gestation. Of the total, data were analysed for 2 (0.4 %) cases of fetal eye pathology in which echographic indicators of glaucoma, known as buphthalmos, were identified. After birth, the suspected diagnosis of congenital glaucoma was confirmed in the children, requiring emergency hospitalisation and surgical intervention. This is particularly important in children with congenital glaucoma to prevent blindness and visual impairment in the future.

Conclusions: This imaging could serve as a cost-effective and safe screening technique that provides important information to ophthalmologists. Comprehensive ultrasound assessment of embryonic ocular structures may provide significant information and identify congenital glaucoma in infants. Accurate diagnosis and verification of congenital glaucoma typically requires more specialised ophthalmological assessment postnatally.

Key words: Congenital glaucoma; Fetal Ultrasound; Screening.

Relevance

The World Health Organization's VISION 2020 initiative has recognised paediatric glaucoma as the third leading cause of significant visual impairment and blindness in children in low- and middle-income countries, accounting for 5 % of global childhood blindness [1, 2]. Childhood glaucoma is a critical condition in paediatric ophthalmology, causing damage to the optic nerve and ganglion cells [3, 4]. The incidence of paediatric glaucoma varies in different populations. For example, the estimated annual incidence rate of paediatric glaucoma in patients aged <20 years at presentation is 0.92 per 100,000 population in Hong Kong [5]. In a series in the United States, the reported incidence was 2.29 per 100,000, or 1 per 43,575 population younger than 20 years [6], and a higher incidence was found in Slovakian gypsies (1/1250) and in Saudi Arabia (1/2500) [7]. Glaucoma is a disease characterised by elevated intraocular pressure leading to permanent vision loss [3, 8, 9]. The prognosis of glaucoma is largely dependent on early detection, effective surgical intervention and management of elevated intraocular pressure (IOP) [2, 10, 12, 12, 13]. Delayed diagnosis of paediatric glaucoma can lead to blindness and cause emotional and psychological distress to the patient's caregivers. A high index of suspicion by paediatricians or general practitioners and prompt referral to an ophthalmologist for a complete eye examination are essential for the timely diagnosis of glaucoma in children [14, 15, 16]. More effective screening strategies may be beneficial for early diagnosis and treatment.

Fetal ocular ultrasound is not yet a significant part of prenatal diagnosis. In general, national and international

guidelines only cover the presence of orbits and lenses. However, in recent years, with the development of high-resolution ultrasound equipment and advances in prenatal medicine and genetics, careful examination of the fetal eye has made it possible to diagnose many ocular anomalies before birth [17, 18, 19].

Although screening ultrasound can help to identify potential symptoms of congenital glaucoma, it is not usually the main diagnostic test for this condition.

Objective of the study: The purpose of this study is to investigate whether or not ultrasonography screening of pregnant women could be used to detect possible cases of congenital glaucoma in the developing fetus at an earlier stage.

Material and methods of the study

We conducted a comprehensive examination of 500 pregnant women at the Republican Center for Screening of Mother and Child for the period 2022-2024 on the Samsung WS80A ultrasound diagnostic device with wide-band C5-2 sensors with a frequency range of 2.0-5.0 MHz and 3D8-4 with a frequency range of 4.0-8.0 MHz.

The following criteria were used to determine which pregnant women were eligible for the study:

- hereditary predisposition (glaucoma in a parent or relative)
- a history of giving birth to children with glaucoma

- women who have had infectious diseases during pregnancy (rubella, measles, influenza and other viral infections)
- heavy pregnancy with various pathologies (polyhydramnios)

- malnutrition before and during pregnancy
- severe toxicosis during pregnancy

The examinations were carried out with the help of an expert in ultrasound diagnostics specialising in the highest category. In both the axial and coronal planes, the eyes of the foetuses were examined for their characteristics. In the axial plane, scans were taken from the top of the skull down the face of the foetus. In the coronal plane, the focus of the scan was moved from the tip of the nose to the back of the eye. Both scans included images of the eyelids, cornea, anterior chamber, lens, sclera, iris, hyaloid artery, retina and optic nerve. The dimensions of the eyeball and the positions of the orbits, hyaloid artery and lens were carefully considered. Transvaginal sonography was used in cases where the fetus was in the occipital presentation. This allowed more accurate imaging of the many structures that make up the eye.

The article was prepared on the basis of the results of the planned dissertation research (Registration code B2023.3.DSc/Tib902; due dates: 2022-2025).

Results of the study

The visual prognosis of these patients depends on the timing of presentation and treatment. Delays in presentation, diagnosis and treatment can lead to devastating visual outcomes. Delayed presentation is mainly due to lack of awareness of the disease among caregivers and clinicians. A large tertiary centre study in South India showed that almost half of the childhood glaucoma cases had delayed presentation to the tertiary centre by more than three months from the time the caregivers recognized symptoms, although most parents or caregivers recognized symptoms within the first week after birth [7, 20, 21, 22].

To assess the basic anatomy of the fetus, ultrasound examinations of the fetal orbit and eyes were performed as early as 11-14 weeks of gestation. After 20 weeks of gestation, further detailed anatomical screening was typically performed. The fetal orbit was observed to be an anechoic (echo-transparent) region located symmetrically on either side of the fetal nose (see Figure 1). Between 30 and 36 weeks of gestation, the sagittal diameter of the normal globe is 14.48 ± 0.50 mm, while at 36 weeks it is 16.08 ± 0.13 mm. The fetal lens was found to be a hyperechoic ring with a spherical shape and an anechoic core.



Fig. 1. Coronal ultrasound image showing normal orbital area

Ultrasound was used to evaluate the size of the eye by measuring the anterior-posterior axis (APA) of the eyeball, along with an assessment of the anatomical condition of the eyeballs. Changes in these parameters may indicate a possible diagnosis of glaucoma.

Of the total sample, data were analyzed from 2 (0.4 %) pregnant women with fetal ocular pathology characterized by sonographic indicators of glaucoma, specifically buphthalmos, which is defined by an increase in the size of the eye. The ultrasound screening of pregnant women, along with monitoring of fetal ocular status, was performed between 20 and 40 weeks of gestation.

A 20-year-old primigravida undergoing systemic steroid therapy for chronic nephritis underwent a screening ultrasound at 30 weeks' gestation, which revealed bilateral buphthalmos (OU). This condition had previously been noted at 18 weeks' gestation with evidence of an enlarged anteroposterior diameter of the globe. At 35 weeks'

gestation, OU axial length measurements ranged from 23 to 25 mm (Fig. 2), with an approximate measurement of 24 mm derived from B-scan images.

A volume discrepancy between the eye and the orbit was observed; however, no other abnormal changes were noted on the images.

A male infant was delivered vaginally at 38 weeks gestation. The patient weighed 2730 g and measured 48.8 cm in length at birth. The recorded Apgar score was 9 points. The infant was referred to the ophthalmology department of the Tashkent Pediatric Medical Institute (TashPMI) with suspected congenital glaucoma in both eyes. The mother of the newborn visited the doctor on the twelfth day after delivery. The child was diagnosed with OU – primary congenital glaucoma, advanced stage, uncompensated. Keratopathy refers to any disease or disorder affecting the cornea of the eye. An examination under anesthesia and surgical treatment, specifically antiglaucoma surgery, was recommended.

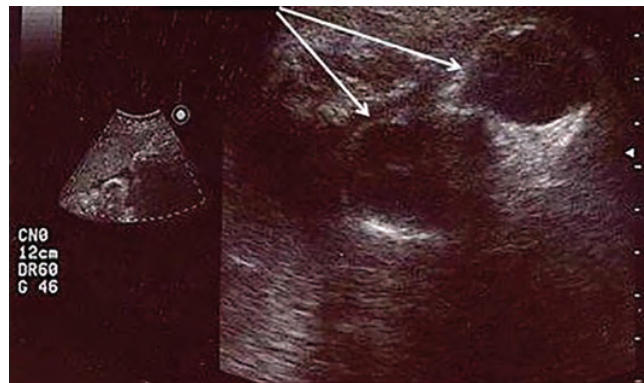


Fig. 2. Echotomographic images of the fetus at 30 weeks of gestation, an increase in the size of the eyeball is noted (indicated by arrows)

Status localis. The eyeballs have a spherical morphology and are enlarged in size. The cornea has an increased diameter, is edematous and shows Haab's striae. The limbus has an increased diameter. The sclera has a white appearance with a bluish tinge. The anterior chamber is deep and the fluid is clear. The pupil is central, round and black. Response to light is minimal. The iris has a smooth pattern and relief. The lens is transparent. The pink reflex of the fundus is not visible due to corneal edema. OU = (digital tension) +1.0.

On day 17, the child was examined under anesthesia and underwent anti-glaucoma surgery.

Tonometry and tonography data according to Friedenwald.

P t= 30 mm Hg / 29 mm Hg

R o = 24.38/25.72

C=0.04/0.09

F = 0.65/1.49

BK (Baker's coefficient)=541.97/272.27

APA (antero-posterior axis) OD=24.2 mm OS=23.5 mm.

Keratometry: OD=14 mm OS=13.5 mm.

Gonioscopy: OU angle is closed by mesodermal tissue.

Goniodysgenesis grade III.

Ophthalmoscopy: could not be performed due to corneal edema and pupillary rigidity.

A prenatal ultrasound of a male fetus from a 38-year-old woman with a complicated obstetric history revealed an isolated enlargement of the left orbit and eyeball. Following delivery at 37 weeks of gestation, the infant was referred to the clinic of the Tashkent Pediatric Medical Institute for evaluation due to suspected congenital glaucoma in the left eye.

The child was admitted to the TashPMI clinic on the 16th day after birth, where the diagnosis of advanced stage, uncompensated primary congenital glaucoma (OS) was confirmed. Antiglaucoma surgery was performed on the left eye on postnatal day 20.

Local status. The eyeball has a spherical morphology and increased dimensions. The cornea shows increased diameter and edema. The limbus is dilated. The anterior chamber is deep and the fluid is clear. The pupil is central, round and black. Response to light is minimal. The iris has a smooth

pattern and relief. The lens is transparent. The fundus has a diminished pink reflex. Digital tension = 1.0.

The eyeball is spherical. Cornea shows transparency. The anterior chamber is moderately sized and the aqueous humor is clear. The pupil is central, round and black. The reaction to light is preserved. Iris pattern and relief remain constant. The lens is transparent. The fundus reflex is pink. Digital tone is normal.

Tonometry and tonography data.

P t= 19 mm Hg / 28 mm Hg

R o = 11.9 / 11.68

C=0.34/0.09

F = 1.04/1.4

BK(Baker's coefficient)=21.9/136.9

APA (antero-posterior axis) OD=24.2 mm OS=23.5 mm.

Keratometry: OD=13.5 mm OS=10 mm.

Gonioscopy: OD = angle is open. All recognition zones are visible. OS – angle is narrow. Ciliary body is not visible. Goniodysgenesis grade II. Ophthalmoscopy: OD – physiological excavation 10-20 %, OS – excavation 40 %.

Conclusions. Screening ultrasound in pregnant women enhances its capabilities, particularly in visualizing fetal eye conditions for early diagnosis of suspected glaucoma. This visualization serves as a cost-effective and safe screening technique, providing essential data for ophthalmologists. Eye development is readily observable and diagnosable beginning in the second trimester, especially after 17 weeks of gestation. While ultrasound provides valuable insight into fetal eye conditions, definitive diagnosis and confirmation of congenital glaucoma typically requires more specialized postnatal ophthalmic examinations.

Prospects for further research: The findings suggest the need for additional ultrasound screening of pregnant women to facilitate early detection of congenital glaucoma in newborns.

Funding. This study did not receive funding.

References:

1. Yekta A, Hooshmand E, Saatchi M, Ostadimoghaddam H, Asharlou A, Taheri A, et al. Global Prevalence and Causes of Visual Impairment and Blindness in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Curr Ophthalmol.* 2022;34(1):1-15. DOI: https://doi.org/10.4103/joco.joco_135_21
2. Tam EK, Elhousseiny AM, Shah AS, Mantagos IS, VanderVeen DK. Etiology and outcomes of childhood glaucoma at a tertiary referral center. *J AAPOS.* 2022;26(3):117.e1-e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.12.009>

3. Narzullaeva DU, Latipova NK, Bobokha LY, Makhmudova DT. New Ways to Measure Intraocular Pressure in Children with Microphthalmia and Blepharophimosis. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2024;14(4):867-8. DOI: <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20241404.14>
4. Kakiuchi-Matsumoto T, Isashiki Y, Ohba N, Kimura K, Sonoda S, Unoki K. Cytochrome P450 1B1 gene mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma(1). *Am J Ophthalmol*. 2001;131(3):345-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00808-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00808-4)
5. Baig NB, Chan JJ, Ho JC, Tang GC, Tsang S, Wan KH, et al. Paediatric glaucoma in Hong Kong: a multicentre retrospective analysis of epidemiology, presentation, clinical interventions, and outcomes. *Hong Kong Med J*. 2021;27(1):18-26. DOI: <https://doi.org/10.12809/hkmj208833>
6. Aponte EP, Diehl N, Mohny BG. Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma: a population-based study. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):478-82. DOI: <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.41>
7. Bejjani BA, Stockton DW, Lewis RA, Tomey KF, Dueker DK, Jabak M, et al. Multiple CYP1B1 mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and a dominant modifier locus. *Hum Mol Genet*. 2000;9(3):367-74. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/9.3.367>
8. Vimercati A, Dellino M, Crupano FM, Gargano G, Cicinelli E. Ultrasonic assessment of cesarean section scar to vesicovaginal fold distance: an instrument to estimate pre-labor uterine rupture risk. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(22):4370-4. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1849121>
9. Narzullaeva DU, Latipova NK, Bobokha LY. Znachenie komplaensa roditelei v reabilitatsii detei s glaukomoj v posleoperatsionnom periode [Importance of parental compliance in postoperative rehabilitation of children with glaucoma]. *Vestn Oftalmol*. 2024;140(4):12-16. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma202414004112> (in Russian)
10. Surukrattanaskul S, Suvannachart P, Chansangpetch S, Manassakorn A, Tantisevi V, Rojanapongpun P. Characteristics and long-term outcomes of childhood glaucoma: a retrospective-cohort study. *F1000Res*. 2021;10:165. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.51256.2>
11. Thau A, Lloyd M, Freedman S, Beck A, Grajewski A, Levin AV. New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(5):385-94. DOI: <https://doi.org/10.1097/icu.0000000000000516>
12. Lopes NL, Gracitelli CPB, Rolim-de-Moura C. Childhood Glaucoma Profile in a Brazilian Tertiary Care Center Using Childhood Glaucoma Research Network Classification. *J Glaucoma*. 2021;30(2):129-33. DOI: <https://doi.org/10.1097/ijg.0000000000001712>
13. Mdala S, Zungu T, Manda C, Namate C, Fernando E, Twabi HS, et al. Profile of primary childhood glaucoma at a child eye health tertiary facility in Malawi. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02279-0>
14. Abinader R, Warsof SL. Benefits and pitfalls of ultrasound in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46:367. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.01.011>
15. Haddad MA, Sei M, Sampaio MS, Kara-Jose N. Causes of visual impairment in children: A study of 3210 cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2007;44(4):232-40. DOI: <https://doi.org/10.3928/01913913-20070701-04>
16. Vimercati A, Olivieri C, Dellino M, Gentile M, Tinelli R, Cicinelli E. Prenatal diagnosis of Pfeiffer syndrome and role of three-dimensional ultrasound: case report and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):7840-3. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1937984>
17. Potop V, Coviltir V, Schmitzer S, Dragosloveanu CDM, Ionescu CI, Burcel MG, et al. Ultrasound biomicroscopy in glaucoma assessment. *Rom J Ophthalmol*. 2021;65(2):114-9. DOI: <https://doi.org/10.22336/rjo.2021.24>
18. Wang K, Liu J, Chen M. Role of B-scan ultrasonography in the localization of intraocular foreign bodies in the anterior segment: a report of three cases. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:102. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0076-1>
19. Ondeck CL, Pretorius D, McCaulley J, Kinori M, Maloney T, Hull A, et al. Ultrasonographic prenatal imaging of fetal ocular and orbital abnormalities. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(6):745-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.04.006>
20. Karaconji T, Zagora S, Grigg JR. Approach to childhood glaucoma: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(2):232-46. DOI: <https://doi.org/10.1111/ceo.14039>
21. Hoguet A, Grajewski A, Hodapp E, Chang TC. A retrospective survey of childhood glaucoma prevalence according to Childhood Glaucoma Research Network classification. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(2):118-23. DOI: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.179716>
22. Mandal AK, Sulthana SS, Gothwal VK. Primary Congenital Glaucoma: Trends in Presentation Over 3 Decades at a Tertiary Eye Care Center in India. *J Glaucoma*. 2020;29(11):1095-100. DOI: <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001628> 22/12
23. Leite A, Rolim-de-Moura C. Referral reasons for evaluating childhood glaucoma in a tertiary service. *Arq Bras Oftalmol*. 2022;85(5):465-71. DOI: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20220067>

УЗД ЯК ІНСТРУМЕНТ СКРИНІНГУ ГЛАУКОМИ ПЛОДА: КЛІНІЧНИЙ ПІДХІД

Д. У. Нарзуллаєва

Ташкентський педіатричний медичний інститут
(м. Ташкент, Узбекистан)

Резюме.

Ініціатива Всесвітньої організації охорони здоров'я VISION 2020 визнала дитячу глаукому третьою провідною причиною значних порушень зору і сліпоти у дітей в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, на яку припадає 5 % світової дитячої сліпоти. Дитяча глаукома є критичним станом в дитячій офтальмології, оскільки спричиняє пошкодження зорового нерва та гангліозних клітин.

Мета дослідження – оцінити доцільність проведення ультразвукового скринінгу у вагітних жінок для раннього виявлення ймовірної вродженої глаукоми у плода.

Матеріал і методи дослідження. Для цього було проведено комплексне ультразвукове обстеження 500 вагітних жінок на базі Республіканського центру скринінгу матері та дитини у 2022-2024 роках. Статтю підготовлено на основі результатів запланованого дисертаційного дослідження (Шифр реєстрації – В2023.3.DSc/Tib902; строки виконання: 2022-2025 рр.).

Результати. Ультразвукові дослідження вагітних жінок надають важливу інформацію для офтальмологів. Ультразвуковий скринінг вагітних з моніторингом орбіт та очних яблук плодів проводиться з 20 по 40 тиждень вагітності. Із загальної кількості було проаналізовано дані про 2 (0,4 %) випадки патології очей плода, в яких були виявлені ехографічні ознаки глаукоми, відомі як буфтальм. Після народження у дітей було підтверджено підозру на вроджену глаукому, що потребувало екстреної госпіталізації та хірургічного втручання. Це особливо важливо для дітей з вродженою глаукомою, щоб запобігти сліпоті та порушенням зору в майбутньому.

Висновки: Ця візуалізація може слугувати економічно ефективним і безпечним методом скринінгу, який надає важливу інформацію для офтальмологів. Комплексна ультразвукова оцінка ембріональних очних структур може надати важливу інформацію та виявити вроджену глаукому у немовлят. Точна діагностика та верифікація вродженої глаукоми, як правило, вимагає більш спеціалізованого офтальмологічного обстеження постнатально.

Ключові слова: вроджена глаукома; ультразвукове дослідження плода; скринінг.

Contact information:

Dildora Narzullaeva – Doctoral student (DSc) Department of Ophthalmology, Pediatric Ophthalmology, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

e-mail: dildoranarzullaeva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6485-5751>

Контактна інформація:

Дільдора Нарзуллаєва – докторант кафедри офтальмології, дитячої офтальмології, Ташкентського дитячого медичного інституту (м. Ташкент, Узбекистан)

e-mail: dildoranarzullaeva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6485-5751>



Received for editorial office on 11/06/2024

Signed for printing on 15/09/2024

УДК : 613.2-053.2-053.6:159.9.019.4
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024. 30

ДОСЛІДЖЕННЯ ЙМОВІРНОСТІ ВИНИКНЕННЯ РОЗЛАДІВ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ

**В. А. Антонець, Н. І. Токарчук,
Т. В. Чеботун, О. В. Герасимова,
А. П. Коноплицька, С. О. Сазонова**

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

Резюме

Розлади харчової поведінки є надзвичайно актуальною проблемою, оскільки їх поширеність серед дітей підліткового віку помітно зросла за останні 50 років. Крім того, розлади харчової поведінки асоційовані з вираженими негативними медико-соціальними наслідками та мають найвищий рівень смертності серед усіх психічних захворювань у більшості країн із середнім і високим рівнем доходу. Розлади харчової поведінки, зазвичай, починаються у підлітковому чи молодому віці, але можуть виникнути в будь-який період життя, зокрема в дитинстві, що стає все більш глобальним явищем, особливо після недавньої пандемії Covid-19. Педіатри є першими, які мають справу із цією проблемою, і тому повинні бути добре обізнані щодо виявлення та контролю даних розладів, які можуть спричиняти фізичні та психологічні ускладнення, погіршувати якість життя дитини та його родини. Мета-аналіз 94 досліджень засвідчив гендерну відмінність щодо поширеності розладів харчової поведінки з переважанням серед жінок (8 %) та значно рідше серед чоловіків (2 %).

Мета дослідження: Визначити рівень ймовірності виникнення розладів харчової поведінки серед учнів 7-10 класів різних регіонів України та вивчити рівень обізнаності щодо розладів харчової поведінки серед студентів ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Матеріали та методи. У ході дослідження було проведено анонімне опитування серед учнів 7-10 класів м. Чорноморська, м. Вінниці та м. Чернігова з метою оцінки ризику розладів харчової поведінки. Для збору даних використовувався стандартизований опитувальник EAT-26 (Eating Attitudes Test-26). Дослідження погоджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Статистична обробка отриманих даних проводилася із використанням програмного пакету IBM SPSS «STATISTICA 12» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows 10 на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Дослідження виконано в рамках пошуково-ініціативної тематики.

Результати дослідження. За результатами анкетування серед учнів 7-10 класів виявлено, що переважна більшість дітей (56,32 %) мали низький ризик ймовірності виникнення розладів харчової поведінки та лише 26,44 % дітей характеризувалися високим ризиком ймовірності виникнення розладів харчової поведінки. Учні ліцею № 4 м. Чорноморськ мали найвищі шанси розвитку високого ризику розладів харчової поведінки, особливо серед дітей 8-го класу. Тоді як учні комунального закладу «Вінницький ліцей № 7 ім. О. Сухомовського» м. Вінниці та колеґіуму № 11 м. Чернігова характеризувалися низьким ризиком розвитку розладів харчової поведінки. Аналіз отриманих даних, з урахуванням гендерних аспектів засвідчив, що серед 49 респондентів, які мають ймовірність розвитку розладів харчової поведінки, переважали дівчата 34 (69,4 %) особи, тоді як хлопців було у 2,3 рази менше 15 (30,6 %) осіб. Отримані нами результати свідчать про виражену гендерну диференціацію у схильності до розладів харчової поведінки, що корелює із літературними даними.

Висновки. Здоров'я дітей і підлітків можна покращити шляхом запровадження регулярного скринінгу, вдосконалення діагностичної чутливості, підвищення обізнаності про розлади харчової поведінки. Для оцінки ризику розвитку розладів харчової поведінки серед дітей доцільним є використання скринінгових опитувальників SCOFF, тест «EAT-26». Серед учнів 7-10 класів м. Чорноморська, м. Вінниці та м. Чернігова 26,44 % дітей характеризувалися високим ризиком ймовірності виникнення розладів харчової поведінки. За результатами опитування серед студентів ВНМУ ім. М. І. Пирогова щодо рівня обізнаності розладів харчової поведінки встановлено, що переважна більшість (75 %) студентів старших курсів продемонстрували низький рівень компетентності з даної проблеми. Тоді як студенти молодших курсів (92,31 %) мали високий рівень знань щодо розладів харчової поведінки.

Ключові слова: розлади харчової поведінки; діти; підлітки; опитувальники.

Вступ

Харчові розлади (*eating disorders*), розлади харчової поведінки (РХП) – клас психічних розладів, пов'язаних із порушеннями прийому їжі. Розлади харчової поведінки – це багатогранні, важкі та потенційно небезпечні для життя стани, що характеризуються аномальною поведінкою, пов'язаною з прийомом їжі чи контролем ваги, що значно погіршує фізичне здоров'я та порушує психосоціальне функціонування [1]. РХП є надзвичайно актуальною проблемою, оскільки вони асоційовані з вираженими негативними медико-соціальними наслідками та мають найвищий рівень смертності серед усіх психіч-

них захворювань у більшості країн із середнім і високим рівнем доходу. Разом з тим, поліпшення психічного здоров'я та благополуччя дітей і молоді є глобальним пріоритетом будь-якої держави. Всесвітня організація охорони здоров'я повідомляє, що 16 % глобального тягаря захворювань у дітей та молоді у віці 10-19 років пов'язано з розладами психічного здоров'я [1, 4].

Хоча точна етіологія РХП залишається невідомою, комбінація генетичних, біологічних, поведінкових, психологічних і соціальних факторів причетна до схильності дітей до цих розладів. Розлади харчової поведінки зазвичай починаються у підлітковому чи молодому віці,

але можуть виникнути у будь-який період життя, зокрема в дитинстві, можуть вплинути на дітей будь-якої статі, етнічної приналежності та географічного розташування, що стає все більш глобальним явищем, особливо після недавньої пандемії Covid-19. Педіатри є першими, хто стикається із цією проблемою, і тому повинні бути добре обізнані щодо виявлення та контролю даних розладів, що можуть спричинити фізичні та психологічні ускладнення, погіршувати якість життя дитини та його родини [3].

РХП включають нервову анорексію, розлад уникнення/обмеження прийому їжі, розлад компульсивного переїдання, нервову булімію, пікацизм та розлад румінації, інші уточнені розлади харчування та прийому їжі: (розлад очищення, синдром нічного переїдання, атипична нервова анорексія, підпорогова нервова булімія та компульсивне переїдання, орторексія), не уточнені розлади харчування та прийому їжі [1, 2].

РХП виникає у людей молодого віку будь-якої статі, при цьому більш виражені гендерні відмінності спостерігаються у підлітків порівняно з дорослими. Так, мета-аналіз 94 досліджень засвідчив гендерну відмінність щодо поширеності розладів харчової поведінки з переважанням серед дівчаток (8 %) та значно рідше серед хлопчиків (2 %). Крім того, виявлено, що дівчата-підлітки особливо вразливі до розвитку РХП, зокрема нервової анорексії [2].

Нервова анорексія. Поширеність нервової анорексії у загальній популяції приблизно в 12 разів вища серед осіб жіночої статі, ніж серед осіб чоловічої статі (1,42 % у жінок та 0,12 % у чоловіків) [2, 3]. Середній вік початку нервової анорексії спостерігається від 17 років. За даними Національної асоціації нервової анорексії та пов'язаних із нею розладів (ANAD), до 57 % дівчат-підлітків використовують дієти, зловживають проносними засобами та таблетками для схуднення, а також викликають у себе блювання [3]. Репрезентативне опитування підлітків (від 13 до 18 років) у Сполучених Штатах Америки показало, що поширеність нервової анорексії становить 0,3 % та не мала гендерних відмінностей [4].

Діагноз розладу уникнення/обмеження споживання їжі (ARFID) було введено у 2013 році [1]. Через відносно недавнє визначення розладу та його гетерогенної клінічної картини знання про поширеність, супутні захворювання та перебіг захворювання є обмеженими. Обмеження в їжі безпосередньо впливає на ріст і розвиток дітей та підлітків, а також на їх психосоціальне благополуччя. [5,6]. Ретроспективні огляди карт педіатричних пацієнтів, що були включені у програму розладів харчової поведінки в різних країнах виявили, що поширеність ARFID коливалася в межах від 5 % до 22 % [7]. Вищі показники поширеності ARFID у програмах розладів харчової поведінки спостерігалися серед дітей підліткового віку (від 32 % до 64 %) [8]. На відміну від нервової анорексії, нервової булімії або компульсивного переїдання, поширеність ARFID мала гендерну залежність із переважанням серед осіб чоловічої статі та зниженим середнім віком початку захворювання (12,9 років) [7, 9, 10, 11].

Розлад компульсивного переїдання. Загальнонаціональне репрезентативне дослідження серед підлітків (13-18 років) у Сполучених Штатах Америки засвідчило, що поширеність компульсивного переїдання протягом життя становила 1,6 %. Необхідно зазначити, що як

серед дорослих, так і серед дітей поширеність розладів компульсивного переїдання переважала серед осіб жіночої статі (2,3 %), тоді як серед осіб чоловічої статі даний розлад зустрічався в 2,9 рази рідше (0,8 %) [4].

Нервова булімія. Середній вік початку нервової булімії становить 16 років [3]. Репрезентативне на національному рівні опитування підлітків (13-18 років) у Сполучених Штатах Америки засвідчило, що поширеність нервової булімії протягом життя становить 0,9 % із переважанням серед жінок (1,3 %), ніж серед чоловіків (0,5 %) [4].

Піка. Епідеміологічні дослідження пікацизму виявили його поширеність у 5 % серед дітей та підлітків [12,13]. Початок розладу найчастіше відбувається у дитинстві, однак можливий його розвиток як у підлітковому віці, так і в дорослому віці [1,14].

Існують різноманітні скринінги та опитувальники для діагностики РХП: EDI-3, EAT-26, опитувальник для оцінки харчових звичок, Vulimia Test та інші. Крім того, були розроблені відносно короткі та прості в інтерпретації опитувальники, що можуть бути використані для скринінгу в умовах первинної ланки медичної допомоги, що дозволяє виявляти пацієнтів, які потребують додаткового обстеження [15, 16, 25].

Діти та підлітки з РХП часто мають коморбідні стани, такі як тривога (до 62 %), зміни настрою (до 54 %), посттравматичні стресові розлади (до 27 %), синдром дефіциту уваги/гіперактивності (до 54 %), та розладом особистості (до 43 %) [17,18]. Також РХП, як правило, ускладнені супутніми захворюваннями, а саме нейроендокринної, травної, серцево-судинної та репродуктивної систем, що сприяє їх зверненню до різних фахівців (гастроентерологів, гінекологів, ендокринологів та інших). Тому, важливо проводити скринінг на виявлення ризику розвитку РХП на первинній ланці надання медичної допомоги [19,20,21,22,23,24].

Отже, розлади харчової поведінки – це хронічні захворювання, які розвиваються в дитинстві та підлітковому віці, і це синдроми, які потребують фізичної, психологічної та соціальної підтримки.

Рання діагностика та втручання у дітей із РХП мають вирішальне значення для пом'якшення ускладнень, зменшення пов'язаної з ними інвалідності та покращення навчальної успішності та когнітивного розвитку.

Вивчення розладів харчової поведінки, визначення поширеності серед дітей та підлітків має практичне значення, спрямоване на його виявлення та профілактику.

Мета дослідження: Визначити рівень ймовірності виникнення розладів харчової поведінки серед учнів 7-10 класів різних регіонів України та вивчити рівень обізнаності щодо розладів харчової поведінки серед студентів ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Матеріали та методи дослідження

З метою оцінки ризику розвитку розладів харчової поведінки нами було проведено анонімне опитування серед учнів 7-10 класів м. Чорноморська, м. Вінниці, м. Чернігова та 106 студентів ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Анкетування було проведено у 87 школярів, серед яких, учнів 7-х класів було 16 (18,4 %), учнів 8-х класів – 21 (24,1 %), учнів 9-х класів – 36 (41,4 %), учнів 10-х класів – 14 (16,1 %). Серед студентів, які брали участь в ан-

кетуванні, були 12 (11,4 %) першокурсників, 13 (12,4 %) студентів 2-го курсу, 10 (9,5 %) студентів 3-го курсу, 12 (11,4 %) студентів 4-го курсу, 27 (25,7 %) студентів 5-го курсу та 31 (29,5 %) студент 6-го курсу. Для анкетування нами використаний стандартизований опитувальник EAT-26 (Eating Attitudes Test-26), який є одним із найбільш поширених інструментів скринінгу даних розладів. EAT-26 дозволяє виявити наявність патологічних думок щодо харчування, надмірну стурбованість власною вагою та формою тіла, а також можливі ризики розвитку таких порушень, як анорексія, булімія чи компульсивне переїдання. Опитувальник EAT-26 включає 26 запитань, відповіді на які оцінюються за шкалою від «ніколи» до «завжди», що дає змогу отримати кількісну оцінку рівня харчових розладів.

Дослідження погоджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам і відповідають принципам відповідності основним положенням GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (04.04.1997), Гельсінкської декларації. Всесвітньої медичної асоціації з етичних засад дослідження за участю людини (1964-2008) та наказ МОЗ України №690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012).

Статистична обробка отриманих даних проводилася із використанням програмного пакету IBM SPSS «STATISTICA 12» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows 10 на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення.

Дослідження виконано в рамках пошуково-ініціативної тематики.

Результати та їх обговорення

У межах дослідження було проведено анкетування у комунальному закладі «Вінницький ліцей № 7 ім. О. Сухомовського» м. Вінниці. В анкетуванні взяли участь 30 респондентів, серед яких 16 (53,3 %) учнів 7-го класу віком 12-13 років та 14 (46,7 %) учнів 10-го класу віком 15-16 років. Нами виявлено, що серед учнів 10-го класу лише 1 (7,2 %) дитина мала високий рівень ймовірності розвитку РХП; 3 (21,4 %) дитини мали середній рівень; натомість 10 (71,4 %) дітей мали низький рівень ймовірності розвитку РХП, ([AOR]=2,32; 95 % CI [1,63-4,85]; $p < 0,05$). Тоді як серед учнів 7-го класу 3 (18,75 %) дітей характеризувалися середнім рівнем ймовірності розвитку РХП та 13 (81,25 %) дітей мали низький рівень ймовірності розвитку РХП, ([AOR]=1,92; 95 % CI [1,02-3,44]; $p < 0,05$). Отже, серед учнів КЗ «ВЛ № 7 ім. О. Сухомовського» м. Вінниці переважав низький рівень ймовірності розвитку РХП, незалежно від їх віку.

Нами також проведено анкетування серед учнів ліцею № 4 м. Чорноморськ. В анкетуванні взяли участь 21 (58,3 %) учень 8-го класу віком 13-14 років та 15 (41,7 %) учнів 9-го класу віком 14-15 років. Наразі, серед учнів 8-го класу більшість (12 (57,2 %)) дітей мали високий рівень ймовірності розвитку РХП, ([AOR]=2,67; 95 % CI [1,4-4,65]; $p < 0,05$); 4 (19 %) дитини мали середній рівень ймовір-

ності та 5 (23,8 %) дітей мали низький рівень ймовірності. Серед учнів 9-го класу переважна більшість дітей (9 (60 %) учнів) мали високий рівень ймовірності розвитку РХП ([AOR]=6,0; 95 % CI [4,43-8,53]; $p < 0,05$) та лише по 3 (20 %) дитини мали відповідно середній та низький рівень ймовірності розвитку РХП. Таким чином, переважна більшість учнів ліцею № 4 м. Чорноморськ мали високий рівень ймовірності розвитку РХП, незалежно від їх віку.

У межах дослідження було проведено анкетування серед 21 учня 9-го класу, віком 13-14 років, колегіуму № 11 м. Чернігова. Так, серед учнів 9-го класу лише 1 (4,8 %) дитина мала високий рівень ймовірності розвитку РХП; 2 (9,5 %) дитини мали середній рівень ймовірності та переважна більшість 18 (85,7 %) дітей мали низький рівень ймовірності ([AOR]=1,60; 95 % CI [1,13-2,65]; $p < 0,05$). Отже, учні колегіуму № 11 м. Чернігова мали низьку ймовірність розвитку РХП.

Таким чином, отримані нами результати анкетування свідчать, що переважна більшість дітей (56,32 %) із 3-х різних регіонів України серед учнів 7-10 класів мали низький ризик ймовірності виникнення розладів харчової поведінки. Тоді як, 26,44 % учнів характеризувалися високим рівнем ймовірності розвитку РХП.

Наступним етапом нашого дослідження став аналіз ризику розвитку розладів харчової поведінки (РХП) за допомогою скринінгового інструменту SCOFF (рис. 1). Цей метод дозволяє швидко та ефективно ідентифікувати осіб із високою ймовірністю наявності харчових порушень завдяки оцінці ключових симптомів та поведінкових особливостей. Аналіз за допомогою SCOFF став важливим доповненням до попередніх етапів дослідження, забезпечуючи точнішу діагностичну інформативність.

Аналіз за допомогою скринінгового інструменту SCOFF було проведено на тій самій когорті учнів, яка брала участь в опитуванні за допомогою EAT-26. Якщо дитина відповіла «так» на два і більше питань, це означає ймовірність наявності порушень харчової поведінки. За результатами даного опитування виявлено, що серед 87 учнів, які були долучені до опитування, більшість 49 (56,3 %) дітей мають ймовірність наявності розладів харчової поведінки.

Особливістю даного етапу дослідження стало також урахування гендерних відмінностей щодо ризику розвитку розладів харчової поведінки. Згідно отриманих нами результатів опитування, серед загальної вибірки опитуваних ($n=87$) переважали учні жіночої статі 54 (56,3 %) та лише 33 (43,7 %) учнів чоловічої статі. Необхідно зазначити, що серед 49 респондентів, які мають ймовірність розвитку розладів харчової поведінки (РХП), більшість належать також до жіночої статі 34 (69,4 %) особи, тоді як 15 (30,6 %) дітей – до чоловічої статі. Отримані нами результати свідчать про виражену гендерну диференціацію у схильності до РХП, що корелює з відомими даними про вищу поширеність цих розладів серед осіб жіночої статі.

Заключним етапом нашого дослідження було проведення опитування серед студентів 1-6 курсів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (ВНМУ) з метою оцінки рівня обізнаності щодо розладів харчової поведінки (РХП). Для збору даних було використано розроблену нами анкету із 10-ти питань на базі платформи Google Forms, що забезпечило зручність і доступність участі для респондентів.

SCOFF опитувальник

Ім'я: —		
Вік: 12 років	Стать: жіноча	
Дата народження: 1 листопада 2012 р. Дата проведення оцінки: 25 листопада 2024 р.		
	Так	Ні
1. Чи викликаєте Ви блювоту, коли відчуваєте, що переїли? (S)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Чи турбує Вас втрата контролю над тим, скільки Ви їсте? (C)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Чи не було у Вас втрати ваги більше 14 фунтів (6,35 кг) за останні три місяці? (O)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. Чи не вважаєте Ви себе товстим, в той час як оточуючі говорять, що Ви занадто худий? (F)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Чи можете Ви сказати, що їжа домінує в Вашому житті? (F)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Рис. 1. Приклад анкетування за допомогою SCOFF

За результатами проведеного опитування встановлено, що серед 80 студентів старших курсів (3-6 курс) віком 19-25 років переважна більшість – 60 (75 %) осіб продемонстрували низький рівень обізнаності щодо розладів харчової поведінки. Тоді як серед 26 студентів молодших курсів (1-2 курс), віком 17-18 років переважна більшість – 24 (92,31 %) особи мали високий рівень знань із даної проблеми.

Результати нашого дослідження можуть свідчити про те, що студенти молодших курсів частіше зустрічаються із проблемою РХП у своєму соціальному оточенні або особисто. Зростання обізнаності серед молоді ймовірно може бути обумовлене також активною пропагандою здорового способу життя, підвищеною увагою до питань ментального здоров'я та збільшенням доступу до інформації через сучасні платформи комунікації.

Висновки

Здоров'я дітей і підлітків можна покращити шляхом запровадження регулярного скринінгу, вдосконалення діагностичної чутливості, підвищення обізнаності про розлади харчової поведінки. Для оцінки ризику розвитку розладів харчової поведінки серед дітей доцільним є використання скринінгових опитувальників SCOFF, тест

«EAT-26». Серед учнів 7-10 класів м. Чорноморська, м. Вінниці та м. Чернігова 26,44 % дітей характеризувалися високим ризиком ймовірності виникнення розладів харчової поведінки.

За результатами опитування серед студентів ВНМУ ім. М. І. Пирогова щодо рівня обізнаності розладів харчової поведінки встановлено, що переважна більшість (75 %) студентів старших курсів продемонстрували низький рівень компетентності з даної проблеми. Тоді як студенти молодших курсів (92,31 %) мали високий рівень знань щодо розладів харчової поведінки.

Перспективи подальших досліджень. Потребує подальшого вивчення рівень обізнаності серед лікарів первинної ланки надання медичної допомоги щодо проблеми розладів харчової поведінки серед дітей. Важливо проводити скринінг на предмет розладів харчової поведінки серед дитячого населення, оскільки дана патологія часто залишається не виявленою і, отже, вчасно не лікується.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
2. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr* 2019; 109:1402. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy342>
3. Udo T, Grilo CM. Prevalence and Correlates of DSM-5-Defined Eating Disorders in a Nationally Representative Sample of U. S. Adults. *Biol Psychiatry* 2018; 84:345. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.03.014
4. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, et al. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:714. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.22.
5. Agnieszka Białek-Dratwa, Dorota Szymańska, Mateusz Grajek et al. ARFID-Strategies for Dietary Management in Children. *Nutrients*. 2022 Apr 22;14(9):1739. doi: 10.3390/nu14091739.
6. Brigham KS, Manzo LD, Eddy KT, Thomas JJ. Evaluation and Treatment of Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) in Adolescents. *Curr Pediatr Rep* 2018; 6:107. doi: 10.1007/s40124-018-0162-y.

5. Bourne L, Bryant-Waugh R, Cook J, Mandy W. Avoidant/restrictive food intake disorder: A systematic scoping review of the current literature. *Psychiatry Res* 2020; 288:112961. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112961.
6. Sanchez-Cerezo J, Nagularaj L, Gledhill J, Nicholls D. What do we know about the epidemiology of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents? A systematic review of the literature. *Eur Eat Disord Rev.* 2023;31(2):226-46. doi: 10.1002/erv.2964.
7. Fisher MM, Rosen DS, Ornstein RM, et al. Characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents: a «new disorder» in DSM-5. *J Adolesc Health* 2014; 55:49. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.11.013.
8. Norris ML, Robinson A, Obeid N, et al. Exploring avoidant/restrictive food intake disorder in eating disordered patients: a descriptive study. *Int J Eat Disord* 2014; 47:495. doi: 10.1002/eat.22217.
9. Forman SF, McKenzie N, Hehn R, et al. Predictors of outcome at 1 year in adolescents with DSM-5 restrictive eating disorders: report of the national eating disorders quality improvement collaborative. *J Adolesc Health* 2014; 55:750. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.06.014.
10. Murray HB, Thomas JJ, Hinz A, et al. Prevalence in primary school youth of pica and rumination behavior: The understudied feeding disorders. *Int J Eat Disord* 2018; 51:994. doi: 10.1002/eat.22898.
11. Hartmann AS, Poulain T, Vogel M, et al. Prevalence of pica and rumination behaviors in German children aged 7-14 and their associations with feeding, eating, and general psychopathology: a population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018; 27:1499. doi: 10.1007/s00787-018-1153-9.
12. World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. Mental, behavioral or neurodevelopmental disorders. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (Accessed on February 21, 2023). <https://icd.who.int/en>
13. Cotton MA, Ball C, Robinson P. Four simple questions can help screen for eating disorders. *J Gen Intern Med* 2003; 18:53. doi: 10.1046/j.1525-1497.2003.20374.x.
14. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ* 1999; 319:1467. doi: 10.1136/bmj.319.7223.1467.
15. Ashlea Hambleton, Genevieve Pepin, Anvi Le, et al. Psychiatric and medical comorbidities of eating disorders: findings from a rapid review of the literature. *J Eat Disord* 2022 Sep 5;10:132. doi: 10.1186/s40337-022-00654-2.
16. Josephine Neale, Lee D Hudson. Anorexia nervosa in adolescents. *British Journal of Hospital Medicine* 2020 Jun 2;81(6):1-8. doi: 10.12968/hmed.2020.0099.
17. Dennis Gibson, Cassandra Workman, Philip S Mehler. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Psychiatric Clinics of North America*. Volume 42, Issue 2, June 2019, P. 263-274. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046928/>
18. Stella Stabouli, Serap Erdine, Lagle Suurorg et al. Obesity and Eating Disorders in Children and Adolescents: The Bidirectional Link Nutrients. 2021 Nov 29;13(12):4321. DOI: 10.3390/nu13124321
19. Laurie L Hornberger, Margo A Lane. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2021 Jan;147(1): e2020040279. doi: 10.1542/peds.2020-040279. Epub 2020 Dec 21.
20. Eleni Lantzouni, Rosheen Grady. Eating Disorders in Children and Adolescents: A Practical Review and Update for Pediatric Gynecologists. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2021 Jun;34(3):281-287. doi: 10.1016/j.jpog.2021.01.010. Epub 2021 Jan 21.
21. Anaël Ayrolles, Julia Clarke, Nathalie Godart et al. Early-onset anorexia nervosa: a scoping review and management guidelines. *J Eat Disord*. 2024 Nov 18;12(1):182. doi: 10.1186/s40337-024-01130-9.
22. Ana Paola Robatto 1, Carla de Magalhães Cunha 1, Luíza Amélia Cabus Moreira. Diagnosis and treatment of eating disorders in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2024 Mar-Apr;100 Suppl 1(Suppl 1): S88-S96. doi: 10.1016/j.jped.2023.12.001.
23. José Francisco López-Gil, Antonio García-Hermoso, Lee Smith et al. Global Proportion of Disordered Eating in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2023 Apr 1;177(4):363-372. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.5848.

STUDY OF THE PROBABILITY OF EATING DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

V. A. Antonets, N. I. Tokarchuk, T. V. Chekotun, O. V. Herasymova, A. P. Konoplitska, S. O. Sazonova

**National Pirogov Memorial Medical University
(Vinnytsia, Ukraine)**

Summary.

Eating disorders (EDs) are a critical concern due to their increasing prevalence among adolescents over the past 50 years. These disorders are associated with serious medical and social consequences and have the highest mortality rate of any mental disorder in most middle- and high-income countries. While eating disorders typically begin in adolescence or young adulthood, they can occur at any age, including childhood. This issue is becoming increasingly global, especially in the wake of the Covid-19 pandemic. Pediatricians are often the first healthcare providers to encounter these disorders, so it is essential that they are well informed about the identification and management of EDs. Because these disorders can cause physical and psychological complications, they can significantly affect the quality of life of the child and their family. A meta-analysis of 94 studies highlights a gender disparity in the prevalence of eating disorders, with females more likely to be affected (8 %) than males (2 %).

Aim. To investigate the levels of probability of eating disorders among students in grades 7-10 in different regions of Ukraine and to study the level of awareness of eating disorders among students of Pirogov National Medical University.

Materials and methods. In the course of the study, an anonymous survey was conducted among students in grades 7-10 of secondary schools in Chornomors'k, Vinnytsia, and Chernihiv to assess the risk of eating disorders. The standardized questionnaire EAT-26 (Eating Attitudes Test 26) was used for data collection. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee on compliance with moral and legal rules of medical research at the Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pyrohov. Statistical processing of the data was carried out using the software package IBM SPSS «STATISTICA 12» StatSoft Inc. and Excel XP for Windows 10 on a personal computer using parametric and non-parametric methods of calculation. The study was conducted within the framework of the theme of search and initiative.

Results. According to the results of the survey among students of 7th to 10th grades, the majority (56.32 %) had a low risk of developing eating disorders, while only 26.44 % were characterized by a high risk. Students of the Lyceum No. 4 in Chornomorsk showed the highest probability of being at high risk of eating disorders, especially among 8th graders. On the contrary, students of the municipal institution «Secondary school No. 7 named after O. Sukhomovsky» in Vinnytsia and the college No. 11 in Chernihiv were characterized by a low risk of developing eating disorders. The analysis of the obtained data with regard to gender aspects showed that among the 49 respondents at risk of developing an eating disorder, 34 (69.4 %) were female and 15 (30.6 %) were male. These results indicate a pronounced gender differentiation in susceptibility to eating disorders, which correlates with the known data on the higher prevalence of these disorders among women. **Conclusions.** The health of children and adolescents can be improved by establishing regular screening, improving diagnostic sensitivity, and raising awareness of eating disorders. To assess the risk of developing eating disorders in children, it is recommended to use the SCOFF screening questionnaires and the EAT-26 test. Among students of 7th-10th grades in Chornomorsk, Vinnytsia and Chernihiv, 26.44 % of children were characterized as being at high risk for eating disorders. According to the results of the survey among students of the Vinnytsia National Medical University on the level of awareness of eating disorders, it was found that the vast majority (75 %) of senior students demonstrated a low level of competence in this area. While junior students (92.31 %) had a high level of knowledge about eating disorders.

Keywords: Eating disorders; Children; Adolescents; Questionnaires.

Контактна інформація:

Антоненко Валентина Андріївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії No1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: valentinaantnec38@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5375-7638>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ACN-1759-2022>

Токарчук Надія Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії No1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Чекотун Тетяна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії No1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: tchecotun@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Герасимова Олена Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: drgerasimova79@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5323-9993>
Researcher ID: ABE-5314-2020

Коноплицька Анастасія Петрівна – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: nastyakonopliiska4@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1192-1449>

Сазонова Софія Олександрівна – студентка 5 курсу, медичного факультету № 1 Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова (м.Вінниця, Україна)
e-mail: sazonomasofia2003@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5253-6892>

Contact information:

Valentina Antonets – PhD, associated Professor, associated Professor of the Department of Pediatrics No1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsa, Ukraine)
e-mail: valentinaantnec38@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5375-7638>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ACN-1759-2022>

Nadiia Tokarchuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsa, Ukraine)
e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Tetiana Chekotun – MD, PhD, associate Professor of the Department of Pediatrics No1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsa, Ukraine)
e-mail: tchecotun@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Olena Herasymova – PhD, associate Professor, associate Professor at the Department of Pediatrics № 1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsa, Ukraine).
e-mail: drgerasimova79@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5323-9993>
Researcher ID: ABE-5314-2020

Anastasiia Konopliiska – PhD, associate Professor, associate Professor at the Department of Pediatrics № 1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsa, Ukraine).
e-mail: nastyakonopliiska4@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1192-1449>

Sofia Sazonova – 5th-year student, Medical Faculty No. 1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)
e-mail: sazonomasofia2003@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5253-6892>



Надійшло до редакції 10.06.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 р.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.31

Переклад укр. мовою: Т. В. Кончаковська, Є. Є. Шунько

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

За матеріалами:

Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, Gerasimidis K, van Goudoever JB, Haiden N, Iacobelli S, Johnson MJ, Meyer S, Mihatsch W, de Pipaon MS, Rigo J, Zachariassen G, Bronsky J, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Norsa L, Verduci E, Domellöf M. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Feb 1;76(2):248-268. doi: 10.1097/MPG.0000000000003642. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36705703.

ЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (2022): ПОЗИЦІЙНИЙ ДОКУМЕНТ ВІД ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА ДИТЯЧОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ, ГЕПАТОЛОГІЇ ТА ХАРЧУВАННЯ І ЗАПРОШЕНИХ ЕКСПЕРТІВ. КОРОТКА НАЗВА: ЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: ПОЗИЦІЙНИЙ ДОКУМЕНТ ESPGHAN 2022

Резюме.

Фаховий переклад українською мовою оновлених консенсусних висновків та рекомендацій Комітету з питань харчування ESPGHAN щодо споживання поживних речовин і організації харчування для передчасно народжених дітей з вагою при народженні <1800 г. Ці рекомендації можна використовувати в клінічній практиці, але підкреслюється відсутність переконливих доказів у кількох тематичних областях і потреба в подальших високоякісних дослідженнях, особливо дослідженнях, які оцінюють довгострокові функціональні результати.

Стаття супроводжується додатковим цифровим вмістом, який надає більш повне пояснення літератури та відповідної фізіології: вступ і огляд; довідкові дані щодо жіночого молока; споживання води, білків, енергії, жирів, вуглеводів, електролітів, мінеральних речовин, мікроелементів, водорозчинних вітамінів і жиророзчинних вітамінів; режим годування, включаючи мінімальне ентеральне харчування, швидкість збільшення об'єму годування, тактика по відношенню до шлункових залишків, розміщення шлункового зонда та болюсне або безперервне годування; зростання; грудне молоко, пероральне надходження молозива, донорське жіноче молоко та ризик цитомегаловірусної інфекції; гідролізований білок і осмоляльність; додаткові біонутрієнти і використання збагачувача грудного молока.

Ключові слова: відділення інтенсивної терапії новонароджених; новонароджені; недоношені діти; ентеральне харчування; потреби в харчуванні.

Автори:

1. Nicholas David Embleton, MBBS, MD PhD лікарня NHS Trust Ньюкастлу та Ньюкаслський університет, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобританія

2. Sissel Jennifer Moltu, MD Відділення інтенсивної терапії новонароджених, Університетська лікарня Осло, Норвегія

3. Alexandre Lapillonne, MD, PhD Паризький університет, лікарня АРHP Неккер для хворих дітей, Париж, Франція та CNRC, Медичний коледж Бейлора, Х'юстон, Техас

4. Chris H.P. van den Akker, MD, PhD Відділення педіатрії – неонатології, Амстердам УМС – Дитяча лікарня Емма, Амстердамський університет, Вріє Університет Амстердама, Нідерланди

5. Virgilio Carnielli, MD, PhD Політехнічний університет Марке та відділення неонатології, Об'єднаний лікарня Анкони, Анкона, Італія.

6. Christoph Fusch, MD, PhD Відділення педіатрії, Нюрнберзька загальна лікарня, Медична школа Парачельса, Нюрнберг, Німеччина; Відділ неонатології, Департамент педіатрії, медичний центр Гамільтона, Університет Макмастера, Гамільтон, Онтаріо, Канада

7. Konstantinos Gerasimidis, PhD Харчування людини, Школа медицини, стоматології та медсестер, Університет Глазго, Нова будівля Лістера, Королівська лікарня Глазго, Глазго, Великобританія

8. Johannes B. van Goudoever, MD, PhD Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Vrije Universiteit, Emma Children's Hospital, Amsterdam, The Netherlands. ORCID 0000-0003-3960-1703

9. Nadja Haiden, MD, MSc Медичний університет Відня, кафедра клінічної фармакології, Австрія

10. Silvia Iacobelli, MD, PhD Неонатальна та педіатрична інтенсивна терапія, Неонатологія – Університетська лікарня Ла Реюньон, Сен-П'єр, Франція

11. Mark J. Johnson, MD, PhD Відділення неонатальної медицини, Університетська лікарня Саунтгемптона NHS Trust, Саунтгемптон, Великобританія, і Національний інститут досліджень охорони здоров'я, Біомедичний дослідницький центр Саунтгемптона

12. Sascha Meyer, MD, PhD University Hospital of Saarland, Department of General Paediatrics and Neonatology, Homburg, Germany

13. Walter Mihatsch, MD, MBA Кафедра педіатрії Ульмського університету, 89075 Ульм, Німеччина та кафедра управління охороною здоров'я, Університет прикладних наук Ной-Ульм, 89231 Ной-Ульм, Німеччина

14. Miguel Saenz de Piraon, MD, PhD Університетська лікарня Ла-Пас, Автономний університет Мадрида, відділення педіатрії-неонатології, Мадрид, Іспанія

15. Jacques Rigo, MD, PhD Відділення новонароджених, Льєзьський університет, CHR Citadelle, Blvd du 12e de Ligne 1, 4000 Liège, Бельгія

16. Gitte Zachariassen, MD, PhD Дитяча лікарня Г. Х. Андерсена, Університетська лікарня Оденсе та Університет Південної Данії, Оденсе, Данія

17. Jiri Bronsky, MD, PhD Відділення педіатрії, університетська лікарня Мотол, Прага, Чеська Республіка

18. Flavia Indrio, MD, PhD Кафедра медичних і хірургічних наук, Університет Фоджа, Італія

19. Jutta Köglmeier, MD, PhD Відділення дитячої гастроентерології, Дитяча лікарня Грейт-Ормонд-стріт Фонд NHS, Лондон, Великобританія

20. Barbara de Koning, MD, PhD Дитяча гастроентерологія, Erasmus MC дитяча лікарня Софії, Роттердам

21. Lorenzo Norsa, MD, PhD Дитяча гепатологія, гастроентерологія та трансплантація, Допомога Папи Джованні XXIII, Бергамо,

22. Elvira Verduci, MD, PhD Департамент наук про здоров'я Міланського університету; Відділення педіатрії, Дитяча лікарня Вітторе Буцці, Мілан, Італія

23. Magnus Domellöf, MD, PhD Відділ клінічних наук, педіатрії, Університет Умео, Умео, Швеція

Листування: Prof Nicholas D Embleton, Ward 35 Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, NE1 4LP, UK nicholas.embleton@ncl.ac.uk +44 191 2825034 (професор Ніколас Д. Емблтон, відділ 35 Королівської лікарні Вікторії, Ньюкасл апон Тайн, NE1 4LP, Великобританія nicholas.embleton@ncl.ac.uk +44 191 2825034)

Голова Комітету з питань харчування (CoN): Magnus Domellöf; Секретар CoN: Jiri Bronsky

Конфлікт інтересів та джерело фінансування

Автори заявляють про наступний потенційний конфлікт інтересів:

Nicholas David Embleton повідомляє про отримання грантів на дослідження від Національних інститутів досліджень охорони здоров'я (Великобританія), Prolacta Bioscience (США), Danone Early life Nutrition, Medical Research Council та Action Medical Research;; оплата/гонорар за лекції від Nestle Nutrition Institute, Астарт Медікал

Sissel Jennifer Moltu повідомляє про отримання наукової підтримки від DSM Nutritional Products і оплату/гонорар за лекції від Baxter

Alexandre Lapillonne повідомляє про отримання плати за лекції та/або нефінансової підтримки від Baxter, Fresenius, Nestle і Mead Johnson Nutrition

Chris H. P. van den Akker повідомляє про отримання доповідачів і гонорарів за консультації від Інституту харчування Nestlé, Nutricia Early Life Nutrition і Baxter.

Virgilio Carnielli повідомляє про гонорари доповідачів від Baxter і Chiesi Pharma

Christoph Fusch повідомляє про отримання плати за лекції від Nestle Nutrition Institute, Medela, Prolacta, Neobiomics та гонорарів за консультації для Medela, Baxter, Hipp, Nutricia.

Konstantinos Gerasimidis звітує про отримання грантів на дослідження, спікерів і гонорарів за консультації та гостинність від Nestle Health Sciences, Nutricia-Danone, Baxter, Mylan, DrFalk, Abbott, Servier і Janssen

Johannes B. van Goudoever повідомляє про дослідницький грант від Nutrinia та FP7/Danone. Засновник і директор Голландського національного банку людського молока та член ради Національної ради охорони здоров'я

Nadja Haiden повідомляє про гонорари за консультації від Medis, MAM, Baxter і Nestle, а також гонорари за доповідачі від Nestle, Baxter, Danone і Hipp поза поданою роботою.

Mark J. Johnson повідомляє про гранти на дослідження від NeoKare UK Ltd.

Sascha Meyer повідомляє про підтримку досліджень від Nestle Health Science LN повідомляє про консультаційні поради для Takaeda та Nestle

Jiri Bronsky повідомляє про персональні гонорари та нефінансову підтримку від AbbVie, Nutricia, Biocodex, особисті гонорари від MSD, Nestlé та Ferring

Flavia Indrio звітує про отримання оплати/гонорару за лекції від Biogaia, Nestle, Danone, Abbot, а також винагороди за консультації від Biogaia.

Elvira Verduci повідомляє про грантову/дослідницьку підтримку від Nutricia Italia Spa, Nestle Health Science – Vitaflor Italy, FoodAR srl Italy, PIAM Pharma and Integrative Care.

Magnus Domellöf повідомляє про грант на дослідження від Prolacta та гонорари доповідачів від Sempet, Baxter, Mead Johnson і Nestlé

JK, JR, BdK, SI, GZ, WM, MP повідомили про відсутність конфлікту інтересів

Джерело фінансування

ESPGHAN оплатив проїзд економ-класу та проживання для провідних авторів для участі в одній зустрічі у 2020 році, але в інших випадках видання не отримало додаткового фінансування.

Мета. Переглянути поточну літературу та розробити консенсусні висновки та рекомендації щодо споживання поживних речовин і практики харчування у недоношених новонароджених з масою тіла <1800 г.

Методи. Комітет з питань харчування (CoN) Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) очолював процес,

у якому брали участь члени CoN та запрошені експерти. Запрошених експертів зі спеціальним досвідом було обрано, щоб представити якомога ширше географічне поширення.

Результати. Загалом існує брак переконливих доказів щодо більшості поживних речовин і тем. Стаття супроводжується додатковим цифровим вмістом, який надає більш повне пояснення літератури та відповідної фізіології: вступ і огляд; довідкові дані жіночого молока; споживання води, білка, енергії, жирів, вуглеводів, електролітів, мінеральних речовин, мікроелементів, водорозчинних та жиророзчинних вітамінів; режим

годування, включаючи мінімальне ентеральне годування, збільшення ентерального харчування, шлункові залишки, розміщення шлункового зонда та болюсне або безперервне годування; зростання; грудне молоко, букальне молозиво, донорське грудне молоко та ризик цитомегаловірусної інфекції; гідролізований білок і осмоляльність; додаткові біонутрієнти і використання збагачувача грудного молока.

Висновки. Ми надаємо оновлені консенсусні висновки та рекомендації Комітету з питань харчування ESPGHAN щодо споживання поживних речовин і організації харчування для недоношених немовлят.

Скорочення:

АК – Арахідонова кислота
 АЛК – Альфа-ліноленова кислота
 БЛД – Бронхо-легенева дисплазія
 ВММ – Власне молоко матері
 ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
 ВГВ – Відповідає гестаційному віку
 ГВ – Грудне вигодовування
 ГМ – Грудне молоко
 ДГЄК – Докозагексаєнова кислота
 ДГМ – Донорське грудне молоко
 ДКМН – Дефіцит кісткових мінералів недоношених
 ДММТ – Дуже мала маса тіла
 ЕХ – Ентеральне харчування
 ЖМ – Жирова маса
 ЗВУР – Затримка внутрішньоутробного розвитку
 ЗР – Затримка росту
 ЗРП – Затримка росту плода
 КВ – Коригований вік
 ЛК – Лінолева кислота
 МВК – Мінеральний вміст кісток
 МЕХ – Мінімальне ентеральне харчування
 МО – Міжнародні одиниці
 МЩКТ – Мінеральна щільність кісткової тканини
 МГВ – Малий для гестаційного віку
 НГ – Назогастральний
 НЕК – Некротизуючий ентероколіт
 ОГ – Окружність голови
 ОГ – Орогастральний
 ОГМ – Олігосахариди грудного молока

ПМ – Пісна маса тіла
 ПНЖК – Поліненасичені жирні кислоти
 ПХ – Парентеральне харчування
 РЗБ – Ретинол-зв'язуючий білок
 РКД – Рандомізоване контрольоване дослідження
 РН – Ретинопатія недоношених
 СБЕ – Співвідношення білок/енергія
 ЦМВ – Цитомегаловірус
 ШЗ – Шлунковий залишок
 25(OH)D – 25-гідроксіхолекальціферол
 Са – Кальцій
 СІ – Хлор
 СоN – Комітет з питань харчування
 СРАР – Постійний позитивний тиск у дихальних шляхах
 EFSA – Європейське агентство з безпеки харчових продуктів
 ESPGHAN – Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування
 GOR – Сила рекомендації (A-C)
 GPP – Хороша практика
 К – Калій
 LOE – Рівень доказовості (1-4)
 Mg – Магній
 N – Азот
 Na – Натрій
 P – Фосфор
 REE – Витрати енергії в спокої
 SDS – Коефіцієнт стандартного відхилення

Що відомо:

Споживання поживних речовин і методи харчування мають великий вплив на короткочасні захворювання та віддалені результати.

Доступна література значно збільшилася за 12 років після розробки попередньої позиційної доповіді Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN).

Що нового:

Ми надаємо консенсус експертів щодо висновків і рекомендацій відносно споживання поживних речовин і практики харчування передчасно народжених дітей з вагою при народженні <1800 г.

Ми надаємо рекомендації, які можна використовувати в клінічній практиці, але підкреслюємо відсутність переконливих доказів у кількох тематичних областях і потребу в подальших високоякісних дослідженнях, особливо дослідженнях, які оцінюють довгострокові функціональні результати.

Таблиця 1

Рекомендації Комітету з питань харчування ESPGHAN щодо ентерального надходження поживних речовин

Компоненти	Рекомендація ESPGHAN 2010	Рекомендація ESPGHAN 2022
Рідина, мл/кг/добу	135-200	150-180 (135-200)
Енергія, ккал/кг/добу	110-135	115-140 (-160)
Білок, г/кг/добу	3,5-4,5	3,5-4,0 (-4,5)
Жир, г/кг/день	4.8-6.6	4.8-8.1
Лінолева кислота, мг/кг/добу	385-1540	385-1540
α-Ліноленова кислота, мг/кг/добу	>55	≥55
DHA, мг/кг/добу	12-30	30-65
ARA, мг/кг/добу	18-42	30-100
EPA, мг/кг/добу	–	<20
Вуглеводи, г/кг/добу	11.6-13.2	11-15 (-17)
Натрій, ммоль/кг/добу	3,0-5,0	3,0-5,0 (-8,0)
Хлор, ммоль/кг/добу	3,0-5,0	3,0-5,0 (-8,0)
Калій, ммоль/кг/добу	1.7-3.4	2.3-4.6
Кальцій, ммоль/кг/добу	3,0-3,5	3,0-5,0
Фосфор, ммоль/кг/добу	1,9-2,9	2.2-3.7
Магній, ммоль/кг/добу	0,3-0,6	0,4-0,5
Залізо, мг/кг/добу	2-3	2,0-3,0 (-6,0)
Цинк, мг/кг/добу	1,1-2,0	2,0-3,0
Мідь, мкг/кг/добу	100-132	120-230
Селен, мкг/кг/добу	5-10	7-10
Марганець, мкг/кг/день	<27,5	1-15
Йод, мкг/кг/добу	11-55	11-55
Хром, мкг/кг/добу	0,03-1,23	0,03-2,25
Молібден, мкг/кг/добу	0,3-5	0,3-5,0
Тіамін (B1), мкг/кг/добу	140-300	140-290
Пантотенова кислота, мг/кг/добу	0,33-2,1	0,6-2,2
Біотин, мкг/кг/добу	1.7-16.5	3,5-15
Ніацин, мкг/кг/день	380-5500	1100-5700
Аскорбінова кислота (вітамін С), мг/кг/добу	11-46	17-43
Рибофлавін (B2), мкг/кг/добу	200-400	200-430
Піридоксин, мкг/кг/добу	45-300	70-290
Фолієва кислота, мкг/кг/добу	35-100	23-100
Кобаламін (B12), мкг/кг/добу	0,1-0,77	0,1-0,6
Вітамін А, МО/кг/добу	1333-3300 (400-1000 мкг ефіру ретинолу/кг/день)	1333-3300 (400-1000 мкг ефіру ретинолу/кг/день)
Вітамін D, МО/кг/добу	800-1000 МО/добу	400-700 МО/кг/добу (<1000)
Вітамін Е, мг/кг/добу	2.2-11	2.2-11
Вітамін К, мкг/кг/добу	4.4-28	4.4-28

ARA = арахідонова кислота; DHA = докозагексаєнова кислота; EPA = ейкозапентаєнова кислота, ESPGHAN = Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та дієтології; МО = міжнародні одиниці. Цифри в дужках позначають діапазони або верхні значення споживання, які іноді можуть бути потрібними в рутинній клінічній практиці за певних умов. Подробиці дивіться в тексті.

ВОДА (див. додатковий цифровий вміст № 3, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Вода є основною складовою людського організму та ключовим компонентом ентерального харчування, як основний носій поживних речовин і метаболітів. Передчасно народжені немовлята мають високі потреби в рідині через незрілу функцію нирок, великі втрати води, високе співвідношення площі поверхні до об'єму тіла, а також через те, що потреби в рідині пропорційні швидкості росту.

Визначити потребу у воді важко, оскільки певний об'єм води необхідний як для підтримки гомеостазу організму, роботи серцево-судинної системи та нирок, так і для забезпечення адекватного споживання їжі. Ці об'єми можуть бути різними, залежно від індивідуальних клінічних ситуацій та дієтичних потреб.

Оптимальна потреба у воді також може відрізнятися залежно від споживання макроелементів, оскільки більше споживання білка, ймовірно, вимагає більшого надходження рідини.

Крім того, склад молочних продуктів (збагачення/суміш) впливає на осмоляльність молока та навантаження на нирки, останнє може бути додатковим фактором у визначенні споживання рідини передчасно народженими немовлятами з обмеженою здатністю нирок до концентрації та екскреції [3]. Хоча проспективні дослідження продемонстрували покращення росту при об'ємі годування до 200 мл/кг/добу [4, 5], слід бути обережними при споживанні великих об'ємів, особливо немовлятам із хронічними захворюваннями легенів або великою відкритою артеріальною протокою. Дуже небагато досліджень вивчали результати в дитинстві.

Висновки, рекомендації:

C1: Потреби у воді демонструють значні між- та інтраіндивідуальні варіації, особливо у передчасно народжених дітей. **LOE 2++**

C2: Об'єм води, необхідний для підтримки гомеостазу організму, серцево-судинної системи та функції нирок, може відрізнитися від об'єму, необхідного для забезпечення достатнього споживання поживних речовин. **LOE 3**

C3: У передчасно народжених дітей, які перебувають на повному ентеральному вигодовуванні, необхідно регулярно оцінювати водний баланс, стан гідратації та функцію нирок і враховувати їх для призначення споживання рідини. **LOE 2++**

R1: Більшість немовлят, які ростуть стабільно, потребуватимуть надходження рідини 150-180 мл/кг/день, щоб досягти належного споживання поживних речовин. **GOR B**

R2: Якщо можна задовольнити потреби в харчуванні, споживання рідини до 135 мл/кг/добу можна вважати безпечним для підтримки гомеостазу організму та уникнення порушень функції нирок. **GPP**

R3: Для окремих передчасно народжених немовлят ентеральне споживання рідини до 200 мл/кг/добу може бути відповідним і безпечним залежно від поточного клінічного стану. **GPP**

ЕНЕРГІЯ (див. додатковий цифровий вміст № 4, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Енергія потрібна всім клітинам тіла. Постачання енергії має відповідати витратам енергії в стані спокою (REE), а також вимогам будь-якої фізичної активності, індукованого дієтою термогенезу та, що важливо для передчасно народжених дітей, збільшення (зростання) тканин [6]. Оскільки вимірювання REE у здорових передчасно народжених дітей також включає збільшення ваги на 1-1,2 ккал/кг [7], REE безпосередньо пов'язані зі швидкістю росту. Накопичені дані свідчать про те, що REE у передчасно народжених немовлят становить близько 35-60 ккал/кг/день, коли повне ентеральне харчування досягається приблизно у віці 2-4 тижнів, зростаючи з постнатальним віком до 55-70 ккал/кг/день [8-13]. Мета-аналіз цих даних свідчить про діапазон REE 60-70 ккал/кг/день залежно від швидкості росту. Енергія для росту являє собою відкладення енергії і це буде змінюватися залежно від збільшення ваги, при цьому відкладення білка та жиру становить 5,65 та 9,25 ккал, відповідно, на грам тканини. Розрахункова середня потреба в енергії для росту становить ~3,6-4,7 ккал/г [14,

15] плюс REE. Таким чином, щоб досягти збільшення ваги на 17-20 г/кг/день, і припускаючи, що збільшення ваги складається з 13 % білка та 20-30 % жиру, метаболізована енергія, необхідна для росту, виходячи з REE 60-70 ккал/кг/день, становитиме 106-138 ккал/кг/день. Враховуючи втрату енергії з калом (5-10 %) [16, 17], це дорівнює загальному споживанню енергії приблизно 115-160 ккал/кг/день, незалежно від типу їжі. Верхня межа є трохи вищою за 110-135 ккал/кг/день, рекомендованої у 2010 році [18], хоча вона екстрапольована з вищих темпів росту та відкладення жиру. Діапазон 115-140 ккал/кг/день є достатнім для адекватного росту та узгоджується з даними РКД молочних сумішей або збагачувачів [19-25] і когортних досліджень, спрямованих на впровадження попередніх рекомендацій у клінічну практику [5, 26-35]. Ключовою проблемою у визначенні енергетичних потреб є взаємозалежність фракцій енергії, що забезпечуються відповідними макроелементами. Надходження співвідношення білку / енергії (СБЕ), яке забезпечує нарощування пісної маси (ПМ) і жирової маси (ЖМ) у відповідних пропорціях, може мати наслідки для здоров'я у подальшому [36, 37]. Дослідження свідчать про те, що оптимальне ентеральне співвідношення білок / енергія для передчасно народжених немовлят становить 2,8-3,6 г/100 ккал [9, 38], причому СБЕ на вищій межі цього діапазону пов'язане з кращим набором ваги та збільшенням пісної маси. Однак використання цього співвідношення має сенс, лише якщо споживання енергії та білка знаходиться у межах рекомендованих діапазонів. При рівному споживанні білка та енергії вуглеводи можуть призвести до більш високого утримання азоту порівняно з жиром [39, 40], хоча це може бути пов'язано з різницею у швидкості засвоєння. Отже, відносну частку макроелементів у раціоні також необхідно враховувати. Оскільки рекомендації щодо споживання енергії залежать від цілей росту, мета наших рекомендацій ґрунтується на підтримці росту, складу тіла та утримання поживних речовин, як у внутрішньоутробного плоду [18], визнаючи, що потреби в харчуванні відрізняються у позаутробному середовищі. Важливо підкреслити, що ці рекомендації не враховують зміни енергетичних потреб, пов'язані з гострою хворобою або хронічними захворюваннями.

Висновки, рекомендації:

C1: Енергія в стані спокою для здорових передчасно народжених дітей, котрі ростуть, становить приблизно 60-70 ккал/кг/день. **LOE 1+**

C2: Споживання метаболізованої енергії має відповідати енергії в стані спокою плюс енергія, необхідна для росту, з поправкою на втрату енергії з калом. **LOE 1-**

C3: Для сприяння оптимальній якості росту та довгостроковим результатам, рекомендації щодо споживання енергії також вимагають урахування енергетичних фракцій, що забезпечуються відповідними макроелементами. **LOE 1**

R1: Розумний діапазон загального споживання енергії для більшості здорових передчасно народжених дітей становить 115-140 ккал/кг/день. **GOR A**

R2: Споживання енергії >140 ккал/кг/день може бути необхідним, якщо зростання нижче рекомендо-

ваного діапазону, але не слід забезпечувати його, доки не буде надано достатню кількість білка та інших поживних речовин, і енергія не повинна перевищувати 160 ккал/кг/день. **GOR B**

R3: За умови, що споживання енергії та білка знаходиться в рекомендованих діапазонах, рекомендоване співвідношення білка до енергії 2,8-3,6 г/100 ккал. **GOR B**

БІЛОК (див. додатковий цифровий вміст № 5, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Амінокислоти є будівельними блоками для білків, а вибрані амінокислоти виконують специфічні функції та є попередниками інших метаболітів [41, 42]. Амінокислоти, які є надлишковими для здатності синтезу білка, необоротно окислюються до CO₂ та аміаку, який детоксифікується в сечовину. Споживання білка є основною рушійною силою росту пісної маси тіла за умови достатнього споживання енергії. Якість білка важлива [43]. Людське молоко містить приблизно 25 % небілкового азоту, але його харчова роль залишається неясною.

За допомогою факторного підходу підраховано, що накопичення білка становить ~2,5 г/кг/день у немовлят вагою 500 г і ~2,2 г/кг/день при вазі 1800 г [44]. У передчасно народжених немовлят обов'язкові втрати азоту становлять ~1 г білка/кг/день, а утилізація амінокислот кишечником і неоптимальне всмоктання білка з їжі потребують додаткових 0,5 г/кг/день. Надзвичайно недоношеним новонародженим потрібно ~4 г/кг/добу ентерального білка оптимальної якості для досягнення внутрішньоутробної швидкості росту (45). Вміст білка в грудному молоці коливається: ~1 г/100 мл у зрілому грудному молоці та 1,5-2,0 г/100 мл у молозиві [46-48]. Це означає, що типове споживання від 150 до 180 мл/кг/день незбагаченого грудного молока у стабільних передчасно народжених немовлят не задовольняє потреби в білку.

Кілька досліджень вивчали оптимальне споживання білку, показуючи вищі темпи росту (вага, довжина та окружність голови) при збільшенні його споживання; однак, більшість із них недостатньо потужні, і в переважній більшості досліджень фактичне споживання білка часто оцінюється, а не безпосередньо вимірюється. Немає жодного впливу споживання білка на ключові неонатальні захворювання або результати росту в дитинстві, а варіації в дизайні досліджень і звітності ускладнюють мета-аналіз.

Не існує простих методів визначення оптимального споживання білка для окремих немовлят. Хоча існує сильна кореляція між споживанням білка та сечовиною в плазмі, не ясно, чи надає концентрація сечовини в плазмі інформацію про синтез білка.

Крім важливості для росту, окремі амінокислоти можуть виконувати селективні функції. До них відносяться глутамін (імунна функція), аргінін (здоров'я кишечника) і таурин (розвиток мозку), хоча додаткове введення цих окремих амінокислот не призводить до клінічних переваг.

Висновки, рекомендації:

C1: Вміст білка в грудному молоці з часом швидко зменшується, приблизно з 1,5-2,0 г/100 мл в перші два тижні до приблизно 1,0-1,5 г/100 мл протягом на-

ступних тижнів. Донорське молоко містить близько 0,9-1,0 г/100 мл білка або менше. **LOE 1++**

C2: Виходячи з факторного підходу, надзвичайно недоношеної новонародженої дитині потрібно близько 4,0 г/кг/день ентерального білка оптимальної якості, щоб рости зі швидкістю, порівняною із внутрішньоутробною. **LOE 2+**

C3: Було проведено декілька нещодавніх РКД, у яких порівнювали високе та помірне споживання білка, однак більшість із цих досліджень є недостатніми, а споживання білка вимірюється неточно, що означає, що важко зробити однозначні висновки. Здається, що ентеральне споживання білка в діапазоні від 3,5 до 4,5 г/кг/день є виправданим для підтримки соматичного росту (включаючи ріст голови), хоча дані щодо функціональних результатів надзвичайно обмежені. **LOE 1-**

C4: Докази щодо порогових значень концентрації сечовини в плазмі для визначення споживання білка дуже обмежені, і на концентрацію також може впливати незріла швидкість клубочкової фільтрації. Тим не менш, підвищені концентрації сечовини за відсутності рідинного дисбалансу або ниркових розладів вказують на те, що білки не повністю використовуються для синтезу білка, а замість цього окислюються. Таким чином, це потребує або оптимізації споживання супутніх харчових продуктів, або зменшення споживання білка. **LOE 1-**

C5: Окреме введення певних додаткових амінокислот (наприклад, глутаміну, аргініну або таурину) може зменшити кілька неонатальних захворювань, але дані обмежені. Незважаючи на те, що аргінін є багатобічним у зниженні показників некротизуючого ентероколіту, кількість досліджених немовлят залишається обмеженою. **LOE 1-**

R1: Ми наполегливо рекомендуємо давати передчасно народженим немовлятам принаймні 3,5-4,0 г білка/кг/день разом із достатньою кількістю інших макро- та мікроелементів. Споживання білка може бути додатково збільшено до 4,5 г/кг/день, якщо ріст повільний, за умови, що якість білка хороша, супутнє споживання енергії та інших поживних мікроелементів є оптимальним і немає інших причин для неоптимального росту. **GOR A**

R2: Ми умовно рекомендуємо контролювати сечовину плазми через регулярні проміжки часу. Низькі концентрації сечовини після перших кількох тижнів життя можуть вказувати на те, що ентеральне споживання білка можна збільшити до 4,5 г/кг/добу. Якщо концентрація сечовини перевищує 5,7 ммоль/л (34 мг/дл; або 16 мг N/дл) за відсутності рідинного дисбалансу або ниркових розладів, при одночасному забезпеченні достатньої супутньої енергії, слід розглянути можливість зниження споживання білка. **GOR C**

R3: Не існує рекомендацій щодо використання додаткових добавок з глутаміном, аргініном або таурином для зниження неонатальної захворюваності. **GOR B**

ЖИРИ (див. додатковий цифровий вміст № 6, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Харчові жири забезпечують приблизно 50 % енергетичних потреб передчасно народжених дітей, а також

необхідні поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), жиророзчинні вітаміни та комплексні ліпіди. Грудне молоко (ГМ) – це суспензія жирових глобул зі змінною концентрацією жиру приблизно 3,2-4 г/100 мл. Ядро молочної жирової глобули (МЖГ) складається з 98-99 % тригліцеридів, оточених мембраною з фосфоліпідів, холестерину та інших високоактивних біоактивних компонентів [49]. Близько 15-20 % жирних кислот в грудному молоці є ПНЖК [50, 51]. Баланс незамінних і умовно незамінних ПНЖК один до одного є важливим, оскільки ці жирні кислоти конкурують за десатурази та елонгази на шляхах перетворення ПНЖК.

Арахідонова кислота (АК) та докозагексаєнова кислота (ДГЄК) активно переносяться через плаценту протягом третього триместру вагітності, і їх накопичення в мозку є значним [52, 53]. Багато досліджень показують зниження рівнів АК і ДГЄК у передчасно народжених дітей після народження, що свідчить про недостатній ендогенний синтез незамінних лінолевої кислоти (ЛК) і α -лінолевої кислоти (АЛК) [54, 55].

Таким чином, АК і ДГЄК вважаються умовно незамінними у передчасно народжених немовлят. Знижені концентрації як АК, так і ДГЄК, пов'язані з підвищеним ризиком ретинопатії недоношених, септицемії та важкої бронхолегеневої дисплазії [49]. Дані мета-аналізу та РКД про вплив добавок ДГЄК (з або без АК) на розвиток нервової системи та інші клінічні результати показують суперечливі результати, але це може відображати відмінності в дизайні та методології дослідження (див. додатковий цифровий вміст 6 для додаткової інформації та посилань). Оцінки потреби в жирах, засновані на накопиченні жирів у плода, втрачають через порушення всмоктування жиру, неминучому окисленні та перетворенні тригліцеридів, що поглинаються в депоновані тканини, становлять 3,8-4,8 г/кг/день [18]. Щоб харчовий жир забезпечував 45-55 % споживаної енергії, необхідна його мінімальна кількість 4,8 г/кг/день для забезпечення 96 ккал/кг/день небілкових калорій. Зріле грудне молоко, яке засвоюється у кількості 160-180 мл/кг/день, забезпечить середнє споживання жиру до 7 г/кг/день [46, 56] з верхнім інтерквартильним діапазоном ~8,1 г/кг/день. Таке споживання здається безпечним навіть для немовлят з надзвичайно малою вагою при народженні [57].

Вважається, що додавання АК та ДГЄК до ентерального годування є надійним способом забезпечення достатньої кількості цих ПНЖК, але слід враховувати як склад, так і спосіб введення (ентеральний або булакальний). Забезпечення > 50 мг/кг/день ДГЄК здається достатнім для отримання концентрації ДГЄК як у крові внутрішньоутробного плода. Визначення відповідного споживання АК є складним, оскільки потреби в АК менш вивчені, ніж потреби в ДГЄК, а ендогенний синтез АК є більш ефективним. Надходження, засноване на середньому значенні 0,5 % жирних кислот, що спостерігається в жіночому молоці, дорівнюватиме 30 мг/кг/день АК.

Беручи до уваги діапазон споживання ДГЄ від 30 до 65 мг/кг/день і співвідношення АК/ДГЄК від 0,5 до 2, споживання АК до 100 мг/кг/день виглядає безпечним. Доступні обмежені дані для визначення користі від хар-

чової ейкозапентаєнової кислоти та через занепокоєння щодо токсичності.

Висновки, рекомендації:

C1: Недостатньо нових даних, щоб підтвердити значну модифікацію попередніх рекомендацій щодо лінолевої та лінолевої кислот, а також тригліцеридів із середнім ланцюгом. **LOE 2+**

C2: Добавки ДГЄК мають помірний і тимчасовий вплив на результати розвитку нервової системи, але можуть допомогти досягти споживання, близького до рівня внутрішньоутробної аккреції. **LOE 1+**

C3: При діапазоні споживання ДГЄК від 30 до 65 мг/кг/день і прагненні до співвідношення АК/ДГЄК в діапазоні від 0,5 до 2, споживання АК 15-100 мг/кг/день здається безпечним. **LOE 1-**

C4: Доступні обмежені дані, щоб визначити, чи є користь від включення ейкозапентаєнової кислоти в раціон передчасно народжених дітей. **LOE 3**

R1: Рекомендоване загальне споживання жиру від 4,8 до 8,1 г/кг/день, хоча більш високе споживання може бути безпечним. **GOR B**

R2: Кількість тригліцеридів із середнім ланцюгом, що перевищує 40 % загального жиру, не рекомендована. **GOR B**

R3: Розглядається споживання лінолевої кислоти від 385 до 1540 мг/кг/день, мінімальне споживання лінолевої кислоти 55 мг/кг/день, а співвідношення лінолевої кислоти до лінолевої кислоти 5-15:1 (маса/маса) є прийнятним. **GOR B**

R4: Рекомендується споживання ДГЄК від 30 до 65 мг/кг/день за умови достатнього споживання АК. **GOR A**

R5: Рекомендоване споживання АК від 30 до 100 мг/кг/день. **GOR B**

R6: Споживання ейкозапентаєнової кислоти має становити < 20 мг/кг/день. **GPP**

ВУГЛЕВОДИ (див. додатковий цифровий вміст № 7, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Концентрація вуглеводів у грудному молоці (ГМ) є досить стабільною і зростає від ~6,2 г/100 мл до 7,1 г/100 мл протягом першого місяця життя [47, 58]. Переважаючим засвоюваним вуглеводом є дисахарид лактоза [48, 59], але вільна глюкоза, галактоза та олігосахариди грудного молока (ОГМ) складають близько 15-30 % [48]. Неповне перетравлення лактози грудного молока або полімерів лактози/глюкози (суміш для передчасно народжених дітей) може обмежити доступність енергії з вуглеводів, однак годування лактозою підвищує активність кишкової лактази [60]. Неперетравлені полімери лактози та глюкози засвоюються бактеріями товстої кишки [59, 61]. Занепокоєння тим, що порушення всмоктування вуглеводів підвищує ризик некротизуючого ентероколіту (НЕК), було вивчено в дослідженнях, але заміна лактози більш легкозасвоюваними полімерами глюкози показує суперечливі результати щодо толерантності до годування, збільшення ваги та засвоєння кальцію [62-66]

Низькі запаси глікогену та обмежені запаси жиру зумовлюють ризик гіпоглікемії у передчасно народже-

них немовлят [67], але діти також піддаються ризику гіперглікемії через незрілі механізми регуляції глюкози, включаючи постійний глюконеогенез у печінці, знижену активацію бета-клітин підшлункової залози та часткову резистентність до інсуліну [67-69]. Гіперглікемія пов'язана з підвищеною смертністю, захворюваністю та довгостроковими наслідками для мозку [69, 70].

Вуглеводи становлять 45-50 % небілкових калорій у грудному молоці і стандартних сумішах для недоношених. Відносний внесок вуглеводів у загальну небілкову енергію може бути важливим [71]. При рівному споживанні білка та енергії вуглеводи покращують утримання азоту, порівняно з жиром [39, 40]. Проте, високоенергетичне споживання з високим вмістом вуглеводів збільшує відкладення жиру [39, 40], а більш високе постнатальне споживання вуглеводів і гіперглікемія асоціюються з вищим артеріальним тиском у віці 6,5 років [72]. При визначенні рекомендацій щодо споживання вуглеводів необхідно враховувати баланс переваг і ризиків. Доповнення жіночого молока виключно засвоєними вуглеводами (наприклад, лактозою, глюкозою або полімерами глюкози) не вивчалось в РКД [73]. Таким чином, оптимальні ентеральні вуглеводи все ще невідомі, але обсерваційні дослідження свідчать про те, що збільшення енергії разом із білком за допомогою збагачених або незбагачених схем з високим об'ємом грудного молока є безпечним і покращує розвиток у лікарні [4, 74, 75] і, можливо, мовні показники у віці 2 років [74]. Припускаючи енергетичні потреби 115-140 ккал/кг/день, ентеральне споживання білка 3,5-4,0 г/кг/день, коли вуглеводи забезпечують 40-50 % небілкового надходження енергії, споживання вуглеводів у діапазоні 11-15 г/кг/день здається розумним.

Висновки, рекомендації:

S1: Немає нових даних із рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) про вплив виключно збільшення споживання вуглеводів на короткострокові та віддалені результати у передчасно народжених немовлят, тому оптимальний діапазон споживання не визначений. **LOE 2**

S2: Дані спостережень свідчать про те, що вуглеводи, які дають у вигляді збагаченого грудного молока у високих діапазонах споживання, є безпечними та покращують вагу, довжину тіла та окружність голови в лікарні. **LOE 2++**

S3: Передчасно народженим дітям, яких годують сумішшю, може знадобитися менше надходження вуглеводів, ніж дітям, яких годують збагаченими грудним молоком, через вищі показники всмоктування полімерів глюкози, порівняно з лактозою. **LOE 2**

S4: Оптимальне співвідношення лактози до загального вмісту вуглеводів у збагачувачах грудного молока або сумішах для недоношених невідоме. **LOE 3**

R1: Для передчасно народжених немовлят рекомендуване споживання вуглеводів становить 11-15 г/кг/день. **GOR B**

R2: Вищі запаси вуглеводів, як частина більшої багатоконпонентної добавки або більшого споживання жіночого молока, можуть бути розглянуті протягом короткого періоду часу для покриття кумулятивного дефіциту та

сприяння наздоганяючому росту, якщо це переноситься (еуглікемія), але потім їх також слід відповідно зменшувати, щоб уникнути переїдання. **GPP**

НАТРІЙ, ХЛОР І КАЛІЙ (див. додатковий цифровий вміст № 8, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Натрій

Натрій (Na) є основним катіоном у позаклітинній рідині, і його концентрації впливають на внутрішньосудинні та інтерстиціальні об'єми та артеріальний тиск. Na також відіграє роль у мінералізації кісток, нервовій провідності, утриманні азоту та зростанні. Швидкість накопичення Na у плода оцінюється в 1,6-2,1 ммоль/кг/добу на 27-34 тижні вагітності [76]. Шлунково-кишкова абсорбція Na є ефективною у передчасно народжених дітей, із типовим рівнем екскреції Na з фекаліями <10 % споживання, але вища в ранньому постнатальному періоді та у тих, хто народився дуже передчасно [77]. Передчасно народжені немовлята мають обмежену здатність нирок як зберігати Na при його недостатньому надходженні, так і виділяти Na при навантаженні натрієм. Втрата натрію в каналцях обернено пов'язана з гестаційним віком [78] і вона збільшується під час критичних захворювань і під час прийому деяких ліків [79]. Повідомлялося про втрати натрію із сечею до 7 ммоль/кг/добу у передчасно народжених немовлят [80]. Концентрація Na у грудному молоці швидко знижується протягом перших кількох днів після пологів [81], а також на неї впливають методи зіджування та концентрація натрію у сироватці крові матері [82, 83].

Існує небагато високоякісних РКД щодо прийому добавок натрію, хоча деякі показують, що більш високе споживання Na 4-6 ммоль/кг/день, порівняно з 3-4 ммоль/кг/день, сприяє збільшенню ваги. Крім того, додавання концентрованого хлориду натрію або фосфату натрію до зідженого збагаченого грудного молока може збільшити осмоляльність молока [84].

Висновки, рекомендації:

S1: Потреби в натрії демонструють значні міжіндивідуальні та інтраіндивідуальні варіації, особливо у немовлят з низькою вагою. **LOE 2**

S2: Грудного молока з додаванням збагачувачів може бути недостатньо для задоволення потреб у Na у передчасно народжених дітей. **LOE 2++**

S3: Ентеральне введення добавок Na піддає кишечник немовляти впливу вищої осмоляльності. **LOE 3**

R1: Рекомендовано споживання Na від 3 до 8 ммоль/кг/день. Верхній діапазон споживання Na є дещо вищим, ніж у попередніх рекомендаціях, і його слід враховувати у немовлят, які отримують високе надходження енергії та білка, або при значній втраті натрію. **GPP**

R2: Натрієві добавки слід розводити молоком і розподіляти між різними годуваннями протягом 24 годин, щоб підтримувати осмоляльність якомога нижчою. **GOR C**

Хлор

Хлор (Cl) є найпоширенішим аніоном у позаклітинній рідині та разом з Na допомагає підтримувати осмотичний тиск і гідратацію. Хлор також бере участь у підтримці іонної рівноваги. Різниця між концентрацією Na та Cl у плазмі впливає на концентрацію іонів водню

та бікарбонату. Добовий метаболізм хлору високий, а швидкість канальцевої реабсорбції в нирках становить 60-70 %. Вміст хлору у грудному молоці подібний на різних термінах вагітності [85]. Низьке надходження хлору може спричинити недостатність розвитку, сповільнення росту та затримку неврологічного розвитку [86, 87].

У передчасно народжених немовлят на ентеральному вигодовуванні, які отримують пероральні добавки солі, споживання С1 паралельне споживанню Na або K, тому там, де є високе споживання Na або K, буде також високе споживання С1 [88]. Втрати та виведення С1 можуть відбуватися незалежно від Na. Ліки також можуть бути джерелом додаткового надходження С1. Дослідження немовлят, які отримували парентеральне харчування, свідчать про те, що споживання С1 повинно бути трохи нижчим, ніж сума надходження Na і K, щоб уникнути важкого метаболічного ацидозу [89].

Висновки, рекомендації:

С1: Споживання С1 паралельне надходженню Na, якщо використовується пероральна сольова добавка. **LOE 2++**

С2: Високе споживання С1 з добавок і збагачувачів жіночого молока з низькою різницею сильних іонів може викликати метаболічний ацидоз. **LOE2++**

Р1: Рекомендовано споживання С1 від 3 до 8 ммоль/кг/добу. **С**

Р2: Споживання С1 із збагачувачів грудного молока і сумішей для недоношених має бути трохи нижчим, ніж сума споживання йонів Na і K, щоб уникнути метаболічного ацидозу. Збагачувачі ГМ повинні забезпечувати буфери для компенсації високого кислотного навантаження нирок. **GOR B**

Калій

Калій (K) є найпоширенішим катіоном в організмі людини та основним внутрішньоклітинним іоном. Градієнт концентрації калію через клітинні мембрани має вирішальне значення для підтримки скорочувальної здатності та функції нейронів і забезпечується жорстким балансом припливу або витоку калію з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний. Калій необхідний для соматичного росту, і запас калію добре корелює з пісною масою тіла. Швидкість росту 15 г/кг/день призводить до чистого накопичення калію приблизно 1,0-1,5 ммоль/кг/день [77]. Загальний вміст калію в організмі залежить від балансу надходження та виведення калію та від ниркової регуляції. Після ентерального харчування 80 % абсорбованого калію потрапляє в клітини завдяки збільшенню концентрації інсуліну, що стимулюється одночасним поглинанням глюкози та амінокислот [90]. Ниркова екскреція калію збільшується діуретиками, і кілька факторів збільшують втрати калію з шлунково-кишкового тракту, включаючи блювоту та діарею, вплив альдостерону, адреналіну та простагландинів [90]. Декілька досліджень при парентеральному харчуванні передчасно народжених немовлят показали підвищену частоту гіпокаліємії при більшому споживанні білка та енергії [91-93]. У немовлят, які отримували надходження амінокислот 3 г/кг/день, баланс калію залишається позитивним зі споживанням калію ≥ 2 ммоль/кг/день. Здається ймовірним, що подібні

кількості потрібні при ентеральному харчуванні, але оптимальне споживання калію немовлятами, які отримують більш високе споживання білка ($< 4,5$ г/кг/день), невідоме. Концентрація калію в позаклітинній рідині ретельно регулюється, що означає, що внутрішньоклітинний дефіцит калію все ще може виникнути за наявності нормальної концентрації калію в плазмі.

Висновки, рекомендації:

С1: У передчасно народжених немовлят, які перебувають на ентеральному вигодовуванні, існує лінійний зв'язок між потребою в калії та засвоєнням білка. **LOE 3**

Р1: Рекомендоване споживання калію становить від 2,3 до 4,6 ммоль/кг/добу. Верхній діапазон споживання калію слід враховувати у немовлят, які ростуть і отримують верхні діапазони споживання енергії та білка. **GOR B**

СПОЖИВАННЯ МІНЕРАЛЬНИХ РЕЧОВИН Ca, P, Mg (див. додатковий цифровий вміст № 9, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Мінеральний метаболізм кісткової тканини в ранньому неонатальному періоді є складним, і визначення оптимального споживання є складним завданням. Накопичення кальцію в кістках становить ~ 98 % від загального запасу кальцію, тоді як фосфор, що зберігається в кістках, становить лише ~ 80 % від загального накопичення фосфору. Решта фосфору, близько 20 %, бере участь у нарощуванні пісної маси, входить до складу нуклеїнових кислот і клітинних мембран або використовується у внутрішньоклітинному енергетичному метаболізмі. Це означає, що споживання фосфору має бути більшим, ніж необхідне просто для накопичення мінеральних речовин у кістках [94-96]. Оцінки швидкості накопичення мінеральних речовин у плода та оцінки швидкості всмоктування мінералів кишечником передчасно народжених дітей [18, 95, 97-99] свідчать про швидкість накопичення плодом кальцію (Ca) приблизно 2,5-3,0 ммоль/кг/день, фосфору (P) 1,6-2,1 ммоль/кг/день і магнію (Mg) 0,12-0,21 ммоль/кг/день [76, 100, 101]. Постачання мінеральних речовин у раціоні для досягнення розрахункових показників утримання може бути досить різним, оскільки показники поглинання Ca та P коливаються між 30-70 % та 70-90 %, відповідно [102, 103]. Біодоступність також залежить від типу та складу молока, компонентів жирних кислот (наприклад, наявність бета-пальмітату) і форми введеного мінералу [102-110]. Показники приросту у передчасно народжених немовлят нижчі, ніж внутрішньоутробні оцінки, що призводить до нижчого мінерального вмісту кісткової тканини (МК) у доношеному скоригованому віці, порівняно з доношеними однолітками. Низький вміст мінеральних речовин у ГМ не відповідає потребам передчасно народжених дітей, і дослідження показують, що наявні збагачувачі грудного молока та молочні суміші для недоношених призводять до показників утримання Ca 2,3-2,8 та P 2,2-2,6 ммоль/кг/день, і близькі до темпів аккреції у плода. Недостатнє забезпечення Ca та/або P може призвести до остеопенії та переломів. Удосконалення харчування, включаючи більш відповідне вико-

ристання збагачувачів грудного молока, зміни складу молочної суміші та краще розміщення немовлят в кувах призвели до зменшення кількості переломів, хоча остеопенічні зміни на рентгенівському знімку все ще є поширеними [111, 112]. На жаль, немає жодних корисних клінічних методів, які б безпосередньо вимірювали або оцінювали MBK, щоб керувати клінічною практикою. Хоча адекватне споживання мінеральних речовин є безсумнівно важливим, єдине РКД з віддаленими результатами не показало жодного впливу різного постнатального споживання кальцію та фосфору на MBK у дорослих [113]. Базуючись на кишковому всмоктуванні для Ca 60 % та 80-90 % для P, ми оцінюємо, що здорові передчасно народжені діти потребуватимуть приблизно 4-4,5 ммоль/кг/день Ca та 3-3,5 ммоль/кг/день P при годуванні вітамінізованим грудним молоком. Однак, може знадобитися споживання до 5 ммоль/кг/день кальцію та 3,7 ммоль/кг/день фосфору (або більше), якщо надаються молочні суміші з поганим засвоєнням мінералів.

Накопичення магнію протягом останнього триместру вагітності становить приблизно 0,12-0,21 ммоль/кг/добу, при цьому приблизно половина накопичується в кістках, а решта – у м'язах і м'яких тканинах. Швидкість поглинання Mg змінюється залежно від споживання Mg, але зазвичай становить близько 40-50 % [102, 114], а у передчасно народжених дітей сироватковій концентрації вищі, ніж у старших немовлят, у діапазоні 0,6-1,25 ммоль/л [115]. Дослідження передчасно народжених дітей, які отримували збагачене грудне молоко, що забезпечує Mg 0,2-0,3 ммоль/кг/добу, показали рівень абсорбції приблизно 45-50 %, що призводить до затримки Mg 0,1 ммоль/кг/добу. У передчасно народжених дітей, які харчуються сумішшю, споживання магнію становить приблизно 0,4-0,5 ммоль/кг/добу, що є достатнім. Жодних РКД, які б визначали вплив Mg на зростання кісток, не проводилося.

Висновки, рекомендації:

C1. Відсутність переконливої доказової бази для визначення споживання мінеральних речовин, яке оптимізує функцію кісток або інші результати, означає, що рекомендовані референсні діапазони є широкими. **LOE 2+**

C2: Недостатнє споживання мінеральних речовин після народження призводить до остеопенії, що підвищує ризик переломів кісток у передчасно народжених немовлят. Однак немає консенсусу щодо того, як найкраще оцінити MBK у клінічній практиці, і є кілька добре розроблених РКД для визначення оптимального споживання мінералів. **LOE 3**

C3: Орієнтація на засвоєння кальцію на рівні 2,2-2,8 ммоль (90-110 мг)/кг/день є доцільною для мінімізації мінерального дефіциту кісткової тканини та ризику переломів у передчасно народжених немовлят. Цільовий рівень засвоєння фосфору становить 2,2-2,6 ммоль (70-80 мг)/кг/день і включає як функціональну потребу у фосфорі, так і потребу у фосфорі для приросту кісток і м'яких тканин. **LOE 3**

C4: Достатнє споживання фосфору має важливе значення для збільшення пісної маси (кожен грам білка вимагає приблизно 0,35 ммоль фосфору). Проведення парентерального харчування з низьким вмістом фосфору

і незбагачене грудне молоко підвищують ризик як ранньої, так і пізньої гіпофосфатемії. **LOE 2+**

R1: Рекомендується раннє збагачення ГМ фосфатом з наступним раннім введенням багатокомпонентних збагачувачів грудного молока для оптимізації мінеральних результатів кісткової тканини. **GOR C**

R2: Рекомендоване споживання кальцію становить 3,0-5,0 ммоль (120-200 мг)/кг/день, а споживання фосфору – 2,2-3,7 ммоль (70-115 мг фосфору)/кг/день. **GOR C**

R3: Рекомендоване молярне співвідношення кальцію та фосфору для забезпечення адекватного утримання Ca становить $\leq 1,4$ ($\leq 1,8$ за масою). **GOR C**

R4: Передчасно народженим немовлятам, яких годують штучною молочною сумішшю, може знадобитися більше споживання мінеральних речовин, ніж дітям, яких годують грудним молоком. **GPP**

R5: Рекомендується регулярний моніторинг статусу P і Ca. Ми не рекомендуємо рутинне використання візуалізації кісток або іншої прямої оцінки MBK у клінічній практиці. **GOR C**

R6: Для передчасно народжених дітей, яких годують збагаченим грудним молоком або молочною сумішшю для недоношених, рекомендоване споживання Mg становить 0,4-0,5 ммоль (9-12,5 мг)/кг/добу. **GOR C**

МІКРОЕЛЕМЕНТИ (див. додатковий цифровий вміст № 10, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Мікроелементи необхідні для багатьох функцій різних систем органів, а також для нормального росту та розвитку. У той час як адекватне харчове споживання є важливим для передчасно народжених немовлят для запобігання дефіциту, існують серйозні побічні ефекти надмірного споживання.

Залізо

Систематичні огляди чітко показують, що препарати заліза ефективно запобігають залізодефіцитній анемії у передчасно народжених немовлят, але перевищення стандартних доз заліза (тобто 2-3 мг/кг/день) у немовлят із низькою вагою не приносить користі [116]. Загалом бракує РКД з віддаленими результатами нервового розвитку, але РКД у пізніх передчасно народжених немовлят показали покращення результатів розвитку у дітей, які отримували залізо. Крім того, початок додавання заліза з ~2-3 тижнів, у порівнянні з ~4-8-тижневим віком, пов'язаний з меншою потребою в переливанні крові у дітей з вагою <1000 г [117]. Відстрочене перетискання пуповини збільшує запаси заліза у новонароджених і пов'язане з нижчою смертністю, меншим ризиком внутрішньошлуночкових крововиливів і меншою потребою в переливанні еритроцитів у передчасно народжених дітей [118]. Еритропоетин може зменшити потребу в переливанні еритроцитів, але потребує значно більшого споживання заліза.

Феритин є корисним біомаркером статусу заліза, але контрольні інтервали відрізняються від немовлят і дітей старшого віку. Концентрації феритину <35-40 мкг/л вказують на дефіцит заліза, тоді як концентрації >300-350 мкг/л вказують на перевантаження залізом [119-121]. Феритин не є корисним як біомаркер статусу заліза у пацієнтів із триваючим запаленням або захворюванням печінки.

Рекомендації:

- Щоденне споживання заліза 2-3 мг/кг/день, починаючи з 2-тижневого віку, рекомендоване для немовлят з дуже низькою вагою при народженні. **LOE 1+, GOR A**

- Немовлятам, які отримують лікування еритропоетином, потрібна більш висока доза заліза (до 6 мг/кг/добу). **LOE 1-, GOR B**

- Оскільки індивідуальний статус заліза у немовлят з НММТ сильно варіюється, залежно від кількості отриманих переливань крові та взяття крові для аналізів, рекомендується спостерігати за цими немовлятами з повторними вимірюваннями сироваткового феритину. **LOE 4, GOR GPP**

- Якщо феритин становить <35-70 мкг/л, дозу заліза можна збільшити до 3-4 (або максимум 6) мг/кг/день протягом обмеженого періоду. **LOE 4, GOR GPP**

- У більшості випадків слід уникати тривалого надходження заліза з їжею понад 3 мг/кг/день через можливі побічні ефекти. **LOE 1-, GOR B**

- Якщо рівень феритину становить >300 мкг/л, що за відсутності тривалого запалення та захворювання печінки зазвичай є результатом багаторазових переливань крові, додавання заліза та збагачення залізом слід припинити, доки рівень феритину в сироватці крові не впаде нижче цього рівня. **LOE 4, GOR GPP**

- Додатки заліза або прийом суміші, збагаченої залізом у рекомендованих дозах, слід продовжувати до 6-12 місяців скоригованого віку. **LOE 4, GPP**

- Як і всі немовлята, передчасно народжені діти повинні отримувати прикорм, багатий залізом, починаючи з 6 місяців. **LOE 1+, GOR A**

- Відстрочене перетискання пуповини, коли це можливо, рекомендується для всіх передчасно народжених дітей. **LOE 1++, GOR A**

Цинк

Цинк є важливим мікроелементом, який бере участь у рості та диференціації тканин. Дефіцит цинку у передчасно народжених немовлят пов'язаний із затримкою росту, підвищеним ризиком інфекцій, висипкою на шкірі та, можливо, поганим нервовим розвитком [122]. На відміну від заліза та міді, цинк не має проокислювального ефекту, і рідко повідомляють про побічні ефекти його надлишкового споживання, за винятком негативного впливу на засвоєння міді при високому споживанні цинку.

Факторний метод у поєднанні з даними досліджень метаболічного балансу свідчить про необхідність ентерального споживання цинку щонайменше 2,0-2,25 мг/кг/добу [123] і до 3 мг/кг/добу у надзвичайно передчасно народжених дітей через швидкі темпи зростання [88, 124]. Невелика кількість досліджень свідчить про те, що для досягнення оптимального росту передчасно народжених дітей необхідне споживання цинку щонайменше 1,4-2 мг/кг/добу [125, 126], але, здається, більш високе ентеральне споживання є безпечним і може бути корисним. Два недавніх мета-аналізи показують, що додатки цинку покращують збільшення ваги та лінійний ріст у передчасно народжених дітей і можуть знизити смертність [127, 128]. У дуже передчасно народжених немовлят може розвинутися симптоматичний дефіцит цинку з ентеропечінковим акродерматитом та/або уповільненим ростом,

особливо у немовлят, які мають ентеростомію після хірургічного втручання внаслідок НЕК [129].

Рекомендації:

- Ми рекомендуємо ентеральне споживання цинку 2-3 мг/кг/день на основі останнього рандомізованого контрольованого дослідження, а також факторних розрахунків. **LOE 2, GOR C**

- Вимірювання рівня цинку в сироватці слід розглядати у передчасно народжених дітей з уповільненим ростом і низьким рівнем лужної фосфатази, особливо якщо вони мають надмірну втрату рідини з шлунково-кишкового тракту. **LOE 4, GOR GPP**

ІНШІ МІКРОЕЛЕМЕНТИ

Рекомендації щодо міді, селену, марганцю, йоду, хрому та молібдену тут висвітлюються дуже коротко, тоді як повна передумова наведена в додатковому матеріалі.

Рекомендоване споживання міді було збільшено до 120-230 мкг/кг/день, щоб компенсувати високе рекомендоване споживання цинку (див. вище), оскільки ці два іони конкурують за всмоктування в кишечнику. Ми рекомендуємо ентеральне споживання селену (Se) в дозі 7-10 мкг/кг/добу, що, як було показано, призводить до статусу Se, як у доношених новонароджених, і, можливо, знижує ризик сепсису. На основі середнього вмісту марганцю у грудному молоці і нижчого діапазону марганцю в поточних сумішах для недоношених, можна рекомендувати ентеральне споживання марганцю 1-15 мкг/кг/день. Незважаючи на нещодавнє РКД, недостатньо переконливих доказів, щоб змінити попередню рекомендацію, тому рекомендовано споживання йоду 11-55 мкг/кг/день. Рекомендації щодо хрому (0,03-2,25 мкг/кг/день) і молібдену (0,3-5 мкг/кг/день) залишаються без змін.

ВОДРОЗЧИННІ ВІТАМІНИ (див. додатковий цифровий вміст № 11, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Водорозчинні вітаміни необхідні для функціонування всього організму та гомеостазу. Існує велика нестача досліджень для визначення потреб передчасно народжених дітей. Ми використовували рекомендації Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA) для немовлят <6 місяців, щоб розрахувати оцінки на основі ваги, концентрації в грудному молоці для оцінки споживання здоровими немовлятами, клінічні дослідження, якщо вони існують, і врахували кількість, яку забезпечують суміші для недоношених дітей, якщо мінімальне надходження енергії з ними становить 115 ккал/кг/день, визнаючи, що цей останній підхід може значно переоцінювати потреби, і зазначаючи, що надмірне споживання навряд чи буде корисним. Широкі діапазони в рекомендаціях щодо споживання для передчасно народжених немовлят не відображають розподіл споживання в популяції, і за відсутності надійних доказів рекомендації щодо дієти можуть бути завищені, щоб забезпечити адекватність у надлишку.

Наш підхід описано в додаткових матеріалах. Ми визнаємо, що оцінки, отримані виключно з рекомендацій EFSA або концентрації в грудному молоці, можуть недооцінювати підвищені потреби швидко зростаючої передчасно народженої дитини. Однак цілком імовірно, що загальні щоденні рекомендації EFSA для доношених

немовлят будуть достатніми для недоношених немовлят, оскільки різниця у вазі призводить до приблизно 3-5-кратного збільшення споживання на кг маси тіла. Рекомендації, які значною мірою подібні (але не ідентичні) до попередніх рекомендацій ESPGHAN, тут наведені лише коротко, а на повний текст ми посилаємося в додаткових документах.

Тіамін (В1): враховуючи наявні докази, ми пропонуємо споживання 140-290 мкг/кг/день на основі вмісту молочної суміші для немовлят **LOE 3, GPP**. Вміст В1 у грудному молоці або щоденні рекомендації EFSA щодо В1 (42 мкг/100 ккал або 46 мкг/кг) також можуть бути достатніми [130].

Пантотенова кислота: враховуючи наявні докази, ми пропонуємо споживання від 0,6 до 2,2 мг/кг на основі вмісту молочних дитячих сумішах **LOE 3, GPP**.

Біотин: ми рекомендуємо використовувати найнижчу концентрацію біотину, яка була б забезпечена, на основі суміші для недоношених дітей, і вищий рівень у попередніх рекомендаціях ESPGHAN [18]. Пропонуємо прийом від 3,5 до 15 мкг/кг на основі вмісту молочної суміші для немовлят **LOE 3, GPP**.

Ніацин: враховуючи наявні докази, ми пропонуємо споживання від 1100 до 5700 мкг/кг на основі вмісту молочної суміші для немовлят **LOE 3, GPP**.

Аскорбінова кислота (С): враховуючи наявні дані, ми пропонуємо споживання від 17 до 43 мг/кг на основі вмісту в молочних дитячих сумішах **LOE 3, GPP**.

Рибофлавін (В2): Ми рекомендуємо споживання рибофлавіну від 200 до 430 мкг/кг/день **LOE 3, GOR GPP**.

ЩОДЕННІ РЕКОМЕНДАЦІЇ EFSA

Комісія також може бути адекватною, враховуючи відсутність доказів відмінностей у вимогах між недоношеними та доношеними немовлятами.

Піридоксин: ми пропонуємо рекомендоване споживання відповідно до діапазону концентрацій, який забезпечить комерційно доступна молочна суміш для недоношених (70-290 мкг/кг/день) **LOE 3, GOR GPP**. Це близько до попередніх рекомендацій ESPGHAN [18], щоденних рекомендацій EFSA та наявних доказів, які обговорювалися вище.

Фолієва кислота: враховуючи діапазон вмісту фолієвої кислоти в суміші для недоношених дітей (від 20 до 45 мкг/100 ккал або від 23 до 52 мкг/кг), ми пропонуємо споживання 23-100 мкг/кг/день **LOE 3, GPP**. Виходячи з наявних доказів, споживання фолієвої кислоти в максимальному рекомендованому діапазоні може покращити результати для пацієнтів.

Кобаламін (В12): ми пропонуємо дієтичні рекомендації від 0,10 до 0,60 мкг/кг на основі вмісту кобаламіну в сумішах для недоношених дітей **LOE 3, GPP**. Споживання >0,6 мкг може бути пов'язане з надмірно високим рівнем В12 в крові.

ЖИРОРОЗЧИННІ ВІТАМІНИ А, D, Е, К

(див. додатковий цифровий вміст № 12, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Вітамін А

Вітамін А необхідний для росту та диференціювання тканин [131, 132], і особливо важливий для дозрівання легень [133]. Передчасно народжені діти часто мають

нижчу концентрацію в плазмі як ретинолу, так і ретинол-зв'язуючого білка (РЗБ) при народженні, порівняно з доношеними немовлятами, що відображає низькі запаси в печінці [134]. Концентрація ретинолу в плазмі ≥ 200 нг/мл, як правило, вважається достатньою [135], але через складність метаболізму вітаміну А та незрілість органів у передчасно народжених немовлят, прийом вітаміну А все ще може не призвести до адекватних концентрацій у крові. Була продемонстрована корисна роль високих доз внутрішньом'язового введення вітаміну А для профілактики БЛД у передчасно народжених дітей [136]. Однак через дискомфорт ця форма введення не є загальноприйнятою практикою. Дослідження вищих ентральних доз (5000 МО/день) показали суперечливий вплив на БЛД [137-140].

Висновки, рекомендації:

С1: Недостатньо даних для зміни попередніх рекомендацій щодо щоденного споживання вітаміну А для передчасно народжених дітей [18], але немовлятам з порушенням функції печінки може знадобитися більш високе споживання, а дітям з порушенням функції нирок можуть знадобитися менші дози. **LOE 2++**

Р1: Ґрунтуючись на найкращих поточних доступних даних, ми рекомендуємо щоденне загальне споживання вітаміну А 1,333-3,300 МО/кг маси тіла (400-1000 мкг ефіру ретинолу/кг/день). **GOR B**

Вітамін D

Вітамін D відіграє важливу роль у багатьох клітинних процесах, особливо в метаболізмі кісток та імунній системі [141]. Шляхи всмоктування та метаболізму вітаміну D повністю функціонують у дітей <28 тижнів ГВ [142-144]. Дефіцит мінералів кісток у передчасно народжених дітей є поширеним явищем і в основному спричинений недостатнім споживанням кальцію та фосфору, але це може посилюватися дефіцитом вітаміну D [145]. Незважаючи на те, що немає консенсусу щодо визначення дефіциту вітаміну D у немовлят, Комітет з питань харчування ESPGHAN раніше рекомендував прагматичне використання концентрації 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці >50 нмоль/л для вказівки на достатність і концентрацію в сироватці <25 нмоль/л, що вказує на серйозний дефіцит, але також слід уникати надмірного споживання вітаміну D, що призводить до концентрацій >120 нмоль/л [146, 147].

Кілька досліджень оцінювали вплив споживання вітаміну D3 на циркулюючі концентрації 25(OH)D, і кілька досліджень оцінювали вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) після періоду новонародженості, і їх результати суперечливі [145, 148-150]. Споживання вітаміну D 400-670 МО/кг/день немовлятами вагою 1500-2000 г і 500-1000 МО/кг/день для дітей вагою 100-1500 г знижує ризик дефіциту [148-150], але дослідження показують, що нижчі дози (200-300 МО/кг/добу) також можуть бути достатніми [148, 151].

Навпаки, інше дослідження запропонувало щоденну добавку вітаміну D у дозі 800 МО/добу передчасно народженим дітям із гестаційним віком <28 тижнів [152]. Виходячи з цього, ми рекомендуємо щоденне споживання вітаміну D 400-700 МО/кг/день (10-17,5 мкг/кг/день) для стабільних передчасно на-

роджених дітей. Це відповідає 300-525 МО/кг/добу при масі тіла 750 г, 400-700 МО/кг/добу при масі тіла 1000 г і 600-1000 МО/кг/добу при масі тіла 1500 г. Максимальна рекомендована стандартна доза становить 1000 МО/добу, але передчасно народженим немовлятам, які мають дефіцит вітаміну D внаслідок дефіциту вітаміну D у матері або холестаза, можуть тимчасово знадобитися більш високі дози. Адекватне надходження вітаміну D можна контролювати шляхом вимірювання рівня 25(OH)D у сироватці крові на 3-4 тижні життя, а потім щомісяця до виписки, щоб адаптувати прийом вітаміну D до потреб кожної людини.

Висновки, рекомендації:

C1: Забезпечення достатнього споживання вітаміну D передчасно народженими дітьми має важливе значення для здоров'я кісток і, можливо, може мати позитивний вплив на імунну функцію, навіть якщо це остаточно не доведено. **LOE 2+**

C2: Існує кілька контрольованих досліджень із достатньою потужністю, на основі яких можна базувати тверді рекомендації щодо передчасно народжених дітей, і ще менше досліджень забезпечують клінічно значущі результати, крім концентрації вітаміну D, наприклад, маркери здоров'я кісток. **LOE 4**

R1: На основі наявних на даний момент даних ми рекомендуємо щоденне споживання вітаміну D від 400 до 700 МО/кг/день (10 мкг-17,5 мкг/кг/день) протягом перших місяців життя з максимальною дозою 1000 МО/день (25 мкг/день). **LOE 2++**, **GOR B**

Вітамін E

Вітамін E включає групу з восьми біологічно активних токоферолів, які діють як антиоксиданти для поглинання вільних радикалів, потенційно обмежуючи перекисне окислення ліпідів, які можуть призвести до бронхолегеневої дисплазії (БЛД), ретинопатії недоношених (РН) і гемолітичної анемії [153, 154].

Низькі концентрації вітаміну E були виявлені при народженні та при виписці у передчасно народжених немовлят [155], але сироваткові концентрації можуть не відображати концентрації в тканинах [156].

Клінічні дослідження добавок суперечливі, і хоча вони можуть мати користь [157, 158], є деякі дані, які свідчать про те, що високе споживання може збільшити ризик сепсису та НЕК [159].

Дослідження регулярного ентерального введення вітаміну E передчасно народженим дітям свідчать про доцільність підтримувати концентрацію вітаміну E в плазмі крові на рівні 10-35 мг/л і співвідношення α -токоферолу в сироватці принаймні 1 мг до 1 г загальних ліпідів, що передбачає мінімальну дозу 3,8 мг/кг/добу. Однак, ніяких клінічних переваг не спостерігалось і рекомендована добова норма споживання вітаміну E для передчасно народжених дітей становить 2,2-11 мг/кг/добу [18, 159, 160]. Немовлята з тривалим холестазом можуть потребувати більшого споживання.

Висновки, рекомендації:

R1: На основі поточних доступних даних ми рекомендуємо добову дозу вітаміну E для передчасно народжених немовлят 2,2-11 мг/кг/день. **LOE 2++**, **GOR B**

Вітамін K

Вітамін K – група ліпофільних гідрофобних вітамінів, необхідних для синтезу факторів згортання крові (факторів II (протромбін), VII, IX і X, а також антикоагулянтних білків C і S у печінці).

Передача вітаміну K через плаценту дуже низька, причому концентрація вітаміну K у пуповинній крові часто нижча за межу виявлення 0,02 нг/мл у здорових новонароджених [161], а в грудному молоці також дуже низький рівень вітаміну K [162, 163]. Пізня геморагічна хвороба новонароджених, пов'язана з дефіцитом вітаміну K, в основному спостерігається у немовлят, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні, або у тих, хто має холестатичну хворобу [164].

Незважаючи на те, що передчасно народжені діти мають високий ризик кровотечі внаслідок дефіциту вітаміну K, більшість з них отримують профілактично вітамін K при народженні, а також додаткову дотацію при парентеральному харчуванні, використанні дитячих сумішей та збагачувачів грудного молока. Вітамін K можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно та перорально з різними рекомендованими режимами дозування [165]. Таким чином, сироваткові концентрації у передчасно народжених немовлят зазвичай вищі, ніж у доношених немовлят на штучному вигодовуванні [166]. Немає РКД для передчасно народжених дітей, а рекомендації щодо харчування варіюються від 4,4-28 мкг/кг/день до 100 мкг/кг/день [18, 163, 167], хоча при тривалому холестазі може знадобитися більш високе споживання.

Висновки, рекомендації:

R1: Грунтуючись на поточних доступних даних, ми рекомендуємо добову дозу вітаміну K 4,4-28 мкг/кг. **LOE 2++**, **GOR B**

РЕЖИМ ГОДУВАННЯ: МІНІМАЛЬНЕ ЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ, ЗБІЛЬШЕННЯ ОБ'ЄМУ ГОДУВАННЯ, ШЛУНКОВІ ЗАЛИШКИ І ХРОНОЛОГІЯ ПЕРЕНТЕРАЛЬНОГО ТА ЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ (див. додатковий цифровий вміст № 13, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Мінімальне ентеральне харчування та ентеральне голодування в перші дні життя

Мінімальне ентеральне харчування (MEX) є синонімом підготовки кишечника, мінімального ентерального годування, трофічного годування або гіпокалорійного годування, та визначається як невеликі об'єми молока (зазвичай 12-24 мл/кг/день) без збільшення об'ємів годування протягом перших 3-7 днів [168, 169]. Існують численні дослідження та систематичні огляди, які порівнюють MEX з відсутністю годування або швидким збільшенням об'єму, але багато досліджень проводилися більше 20 років тому. Загалом, немає стійких впливів MEX на НЕК або смертність від усіх причин [170, 171], і це підтверджується останніми дослідженнями [172-174].

Висновки, рекомендації:

C1: Мінімальне ентеральне харчування визначається як незначні за поживністю невеликі об'єми молока (зазвичай 12-24 мл/кг/день) без збільшення обсягів їжі протягом 3-7 днів. **LOE 1+**

C2: Немає явного сприятливого ефекту ентерального голодування або МЕХ будь-якої тривалості порівняно зі швидким збільшенням об'єму годування відразу після народження. **LOE 1+**

R1: Для більшості передчасно народжених немовлят якнайшвидше після народження починайте ентеральне годування невеликим об'ємом, а мінімальне ентеральне харчування – відповідно до клінічної переносимості. **GOR B**

Збільшення об'єму ентерального харчування

Систематичний огляд 10 РКД, що включає загалом 3753 немовлят, не показує впливу швидкості збільшення об'єму ентерального харчування [175] на НЕК або сепсис, що підтверджується результатами великого дослідження швидкості збільшення годування молоком Feeds Trial (SIFT) [176], у якому порівнювалися щоденні збільшення на 18 мл/кг/добу та на 30 мл/кг/добу. Середній вік зарахування дітей у дослідження SIFT у віці 4 днів може недостатньо інформувати про відносну безпеку цих приростів у більш ранньому віці. Крім того, фактичний щоденний приріст був повільнішим за цільовий в обох групах, та інші фактори, такі як підхід до визначення толерантності до годування або залишків у шлунку могли вплинути на практику.

Висновки, рекомендації:

C1: Після 4 днів життя швидше збільшення об'ємів ентерального харчування (30 мл/кг/день) не призводить до суттєвого збільшення частоти НЕК або смертності від усіх причин, порівняно з повільнішим (15-20 мл/кг/день) прогресуванням харчування. **LOE 1+**

C2: Мета-аналіз показав, що більш швидке збільшення об'ємів ентерального харчування позитивно скорочує час до повного ентерального харчування і тривалість перебування в стаціонарі, а також, можливо, частоту інвазивних інфекцій. **LOE 1+**

R1: У стабільних передчасно народжених дітей, коли клініцист вважає, що об'єм годування можна збільшити, рекомендоване щоденне збільшення на 18-30 мл/кг/день, особливо у немовлят, які харчуються грудним молоком. **GOR A**

Шлункові залишки

Шлункові залишки (ШЗ) зазвичай використовують для визначення толерантності до годування, хоча існує небагато високоякісних даних і немає достатньо потужних РКД для визначення їх зв'язку з НЕК. На спорожнення шлунку впливає положення немовляти та тип ентерального харчування, при цьому грудне молоко виводиться майже вдвічі швидше, ніж суміш [177, 178], хоча це може відрізнитися після пастеризації [179] або збагачення [180]. Немає узгодженого визначення харчової непереносимості, клінічна практика значно відрізняється, а РКД використовували різні визначення об'єму шлункового залишку. Докази відносно невеликих досліджень свідчать про те, що регулярний моніторинг ШЗ збільшує ризик епізодів переривання годування, час, необхідний для досягнення повного ентерального харчування та відновлення ваги при народженні, а також днів парентерального харчування, але не має впливу на захворюваність на НЕК [181, 182]. Немає єдиної думки щодо того, чи вливати назад або виливати аспірований шлунковий залишок.

Висновки, рекомендації:

C1: Положення немовляти впливає на спорожнення шлунку, причому положення на животі протягом першої півгодини після годування сприяє швидшому спорожненню. **LOE 2+**

C2: Шлунковий залишок сам по собі не є ані чутливим, ані специфічним індикатором ушкодження кишечника передчасно народженої дитини. **LOE 2+**

C3: Рутинний моніторинг шлункового залишку збільшує час, необхідний для досягнення повного ентерального харчування та відновлення ваги при народженні, а також збільшує кількість днів парентерального харчування, але не впливає на захворюваність на НЕК. **LOE 2+**

C4: Немає консенсусу щодо того, чи повторно вливати чи виливати шлунковий залишок. **LOE 3**

R1: Рутинний моніторинг шлункового залишку у клінічно стабільних немовлят не рекомендований. **GOR B**

R2: Оцінку шлункового залишку слід проводити лише за наявності інших клінічних ознак, пов'язаних з харчовою непереносимістю або НЕК, таких як сильне здуття живота, болючість, блювання, кров у стільці, апное, нестабільність температури. **GOR B**

Хронологія парентерального та ентерального харчування

Більшість передчасно народжених дітей отримують парентеральне харчування (ПХ), ентеральне харчування (ЕХ) і перехідний період між ними під впливом місцевої практики годування, непереносимості харчування та метаболічної непереносимості [183-185]. Перехідна фаза є критичним періодом часу для поганого росту [184], хоча ранні прогресивні стратегії ПХ і ЕХ можуть призвести до зменшення кумулятивного дефіциту енергії та білка, які виникають протягом перших тижнів життя [186, 187]. Стандартизовані рекомендації та протоколи годування, розроблені для підтримки цільового споживання протягом перехідної фази [188, 189], можуть допомогти досягти харчових цілей [190]. Дані численних обсерваційних досліджень свідчать про те, що використання стандартизованих протоколів годування дозволяє передчасно народженим немовлятам швидше досягти повного ентерального харчування, скоротити час на ПХ та перебування в стаціонарі, знизити частоту НЕК та покращити ріст і нервовий розвиток [5, 191-198]. Ключовим завданням під час перехідної фази є визначення оптимального споживання, коли забезпечується як парентеральне, так і ентеральне харчування. Може бути корисним використання комп'ютеризованого програмного забезпечення, здатного адаптуватися до змінних еталонних значень.

C1: Ранні прогресивні стратегії парентерального та ентерального харчування можуть зменшити кумулятивний дефіцит енергії та білка. **LOE 2+**

C2: Фаза переходу між парентеральним і ексклюзивним ентеральним харчуванням є критичним періодом часу для кумулятивного дефіциту поживних речовин і для поганого росту. **LOE 2+**

R1: Щоб уникнути дефіциту поживних речовин, ми рекомендуємо встановити стандартизований протокол годування в кожному відділенні інтенсивної терапії, який

визначає наступні параметри: тривалість мінімального ентерального харчування, щоденне збільшення кількості молока, визначення шлункового залишку та контроль за ними, визначення та підхід до непереносимості годування, стратегію збагачення грудного молока та визначення повноцінного ентерального харчування. **GOR B**

РЕЖИМ ГОДУВАННЯ: ШЛУНКОВИЙ ЗОНД І БОЛЮСНЕ ЧИ БЕЗПЕРЕРВНЕ ГОДУВАННЯ (див. додатковий цифровий вміст № 14, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Назогастральні та орогастральні зонди для годування

Використовуються як орогастральні (ОГ), так і назогастральні (НГ) зонди для годування. Назогастральні зонди можуть збільшити опір носових дихальних шляхів, особливо у найменших немовлят [199], що може збільшити роботу дихання та спричинити колапс дихальних шляхів глотки [200, 201]; хоча систематичні огляди не показують послідовного впливу на переносимість їжі, кількість або частоту апное, епізодів десатурації або брадикардії [202]. Орогастральні зонди можуть більше срияти вагусній стимуляції, що може спровокувати брадикардію [203, 204] через рухи зонда у нижній глотці. Були описані несприятливі наслідки розміщення як назогастральних, так і орогастральних зондів, включаючи їх неправильне розташування [205, 206], пошкодження носа [207] та перфорацію стравоходу.

Болюсне чи безперервне годування

Болюсне годування сприяє циклічному вивільненню гормонів шлунково-кишкового тракту для стимуляції дозрівання та перистальтики кишечника [208], але на практиці існують помітні варіації, і багато хто використовує безперервне годування [183]. Докази низької якості свідчать про те, що годування кожні 3 години можна порівняти з 2-годинним, хоча немовлята з надзвичайно низькою вагою при народженні можуть досягти повного ентерального харчування раніше, якщо їх годувати кожні 2 години, а не 3 години [209]. Болюсне годування збільшує спланхнічну перфузію більше, ніж постійне годування [210].

Витрати енергії можуть збільшуватися при болюсному годуванні, порівняно з безперервним [211]. Систематичні огляди показують більший час для досягнення повного ентерального харчування при безперервному, у порівнянні з болюсним годуванням [212] і втрата жиру також може бути більшою [213, 214], хоча істотного впливу на ріст відмічено не було [212]. Дані про апное суперечливі [215-219].

Коли починати пероральне (грудне) вигодовування і коли припиняти годування через зонд

Пероральне годування немовлят вимагає координації смоктання, ковтання, дихання і переміщення через стравохід, але такі фактори, як наявність молока, середовище у відділенні інтенсивної терапії та підхід персоналу до годування також є важливими [220]. Налагодження годування через рот може бути більш складним у немовлят із групи високого ризику, наприклад, з БЛД [221], де мікроаспірації можуть ще більше погіршити дихальну недостатність. Запровадження перорального годування

немовлят на СРАР виглядає клінічно безпечним на основі двох невеликих досліджень, і може скоротити час до повного перорального харчування [222, 223], і дослідження також припускають, що годування немовлят, які дихають через назальні канюлі з високим потоком, є можливим [224], хоча важливими є дисфункція ковтання та ризик аспірації [225]. Немає переконливих доказів того, що ранній початок і розширення перорального годування на основі індивідуальних ознак, стану та поведінки немовляти, у порівнянні зі заздалегідь визначеним графіком годування, впливає на важливі результати для передчасно народжених немовлят або їхніх сімей. Докази низької якості свідчать про те, що передчасно народжені діти, яких годують у відповідь на сигнали готовності до годування та насичення, можуть досягти повного перорального харчування раніше [226]. Мета-аналіз надав докази низької та середньої якості, які вказують на те, що уникання годування з пляшечок збільшує грудне вигодовування після виписки додому.

Мета-аналіз свідчить про те, що нехарчове смоктання скорочує час до повного перорального харчування [227], а сенсомоторні втручання можуть покращити процес смоктання [228, 229]. Накладки на соски можуть впливати на успішне грудне вигодовування, але відгуки суперечливі [230, 231], і більшість не підтримує їх рутинне використання [232].

Висновки, рекомендації:

S1: Неможливо визначити найкращий метод використання назогастральних або орогастральних зондів для годування передчасно народжених дітей. **LOE 2**

S2: Болюсне годування (кожні 2-3 години) може бути дещо кращим, ніж безперервне годування передчасно народжених немовлят, але для остаточної поради потрібні більш добре сплановані дослідження. **LOE 2+**

S3: Забезпечення нехарчового смоктання перед початком перорального годування може скоротити час досягнення повного харчування через рот і тривалість перебування в лікарні. **LOE 3**

R1: Запровадження годування через рот має ґрунтуватися на компетентності та стабільності передчасно народженої дитини, і може починатися з 32 тижнів гестаційного віку. **GOR GPP**

ЗРОСТАННЯ (див. додатковий цифровий вміст № 15, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Зростання оцінюється шляхом вимірювання приросту ваги, довжини та окружності голови (ОГ), а також за допомогою показників складу тіла. Побудова діаграми зростання дає клініцистам змогу протягом дитинства порівнювати траєкторію росту кожного немовляти з референтною групою, і це дуже важливо.

Зростання слід розглядати в контексті поліпшення короткострокових і довгострокових функціональних результатів, а не просто сприяння збільшенню антропометричних значень.

Стандарти росту для передчасно народжених дітей складно розробити, і багато посилань на зростання просто базуються на даних про вагу при народженні. Однак, використання даних про постнатальний ріст є складним, оскільки багато хворих немовлят демонструють зміне-

ний ріст та існує невизначеність щодо того, як найкраще визначити «здорових» передчасно народжених немовлят, які можуть виступати в якості стандарту. Швидкість росту, заснована на ультразвукових оцінках плода, також може бути складною, але зростання плода може бути керованим для клініцистів при оцінці росту стабільної передчасно народженої дитини. Як орієнтир, наприклад, можна використовувати дані ВООЗ щодо внутрішньоутробного періоду, де середній приріст ваги плода становить 20-23 г/кг/день протягом 23-25 тижнів вагітності, знижуючись до 17-20 г/кг/день протягом 26-29 тижнів, 13-17 г/кг/день протягом 30-34 тижнів і 10-13 г/кг/день протягом 35-37 тижнів.

Затримка росту (ЗР) описує немовля, зростання якого сповільнюється і не збільшується паралельно до центиля протягом визначеного періоду оцінки росту. ЗР частіше зустрічається у хворих немовлят, і в цьому випадку не ясно, що визначає зв'язок із поганим розвитком нервової системи [233]. Наздоганяюче зростання стосується прискорених темпів росту після періоду його затримки. Однак, є побоювання, що швидке наздоганяюче зростання може збільшити ризик серцево-судинних та метаболічних захворювань у подальшому житті, особливо коли це пов'язано із збільшенням у вазі без одночасного лінійного росту чи окружності голови [234]. Немає даних, які б дозволили клініцистам визначити оптимальний ступінь або тривалість наздоганяючого росту окремого немовляти.

Протягом перших 3-4 днів після народження у немовлят, які відповідають гестаційному віку (ВГВ), очікується втрата ваги (7-10 %), головним чином, за рахунок одноразового необоротного скорочення позаклітинного водного простору [235, 236]. Дослідження показують, що діти, малі для гестаційного віку (МГВ), часто втрачають менше (4-7 %) [237, 238]. Були запропоновані різні підходи для визначення оптимальної траєкторії росту або цільового центиля для передчасно народжених немовлят, наприклад, прагматична мета не втратити більше ніж 1 SDS (коефіцієнт стандартного відхилення) у вазі та окружності голови від народження до виписки [239]. Однак обчислення змін у SDS від народження до виписки ускладнюється неточними довідковими даними [240], і тим паче для найбільш незрілих немовлят, які ростуть на нижчих центилях. Незрозуміло, чи мають немовлята відновити фактичний центиль при народженні, чи цільовий центиль має базуватися на вазі у віці 1-3 тижнів. Очікування щодо зростання кожного немовляти мають бути індивідуальними, оскільки ріст дитини залежить від генетичного потенціалу, внутрішньоутробного середовища (наприклад, прееклампсія або погано контрольований діабет) та захворюваності у відділенні інтенсивної терапії.

Однією з концепцій є уникнення значної втрати ваги після народження, стабілізація зростання, уникнення затримки росту, зростання приблизно вздовж цільового центиля та поступове коригування споживання поживних речовин таким чином, щоб траєкторії росту передчасно і вчасно народжених дітей злилися приблизно на 44 тижні гестації [236]. Моделі росту у передчасно народжених дітей, малих до терміну гестації, можуть відрізнятися [241], а оптимальні часові рамки та/або швидкість наздоганяючого росту невідомі.

Висновки, рекомендації:

C1: Грунтуючись на поточних даних, оптимальна швидкість зростання, яка оптимізує результати у передчасно народжених дітей, залишається незрозумілою. **LOE 2+**

C2: Згідно з даними ВООЗ, внутрішньоутробний приріст ваги плода зменшується від трохи більше 20 г/кг/день на 23-25 тижні гестації до приблизно 10 г/кг/день у доношеному віці. **LOE2++**

R1: Настійно рекомендується регулярний моніторинг ваги, довжини та окружності голови. В ідеалі, вагу слід вимірювати принаймні один або два рази на день протягом перших 1-2 тижнів, а потім вимірювати 2-3 рази на тиждень у фазі стабільного росту. Довжину та окружність голови слід вимірювати один раз на тиждень, якщо клінічні умови (наприклад, гідроцефалія) не вказують на більш частий моніторинг. **GPP**

R2: Після типової прийнятної початкової втрати ваги 7-10 % і досягнення найнижчої позначки на 3-4 день, стратегії харчування мають бути спрямовані на відновлення ваги при народженні до 7-10-го дня від народження з подальшим зростанням уздовж цільового центиля та поступовим переходом до відповідного процентилю народження на діаграмі постнатального росту ВООЗ протягом перших тижнів або місяців після досягнення віку доношеності. **GPP**

R3: Контроль харчування та оцінка росту для немовлят, які народилися зі ЗВУР та/або МГВ, повинні бути такими ж, як і для тих, хто народився ВГВ, хоча початкова втрата ваги у них часто є меншою і допустима до 4-7 % від ваги при народженні. **GOR B**

R4: Постнатальні траєкторії зростання (вага, довжина та окружність голови) у кожної дитини повинні бути простежені та оцінені, щоб забезпечити адекватне харчування; в ідеалі, використовуючи діаграму зростання на основі великої надійної бази даних. **GPP**

R5: Для немовлят, у яких спостерігається затримка постнатального росту, слід дозволити деякий наздоганяючий ріст, але слід уникати швидкого наздоганяючого росту. Якщо наздоганяючий ріст сприймається як надто швидкий, переконайтеся, що поживні речовини знаходяться в межах рекомендованих діапазонів споживання і не є надмірними. **GPP**

R6: Відділення інтенсивної терапії повинні застосувати стандартизований підхід до лікування постнатальної затримки росту. Якщо виявлено затримку росту, переконайтеся, що харчування відповідає рекомендованим діапазонам споживання. Необхідно ретельно розглянути баланс добре задокументованих нейрокогнітивних ризиків дефіциту поживних речовин і повільного росту в ранньому віці з теоретичними ризиками швидкого наздоганяючого зростання та несприятливого метаболічного програмування в більш пізньому віці. **GPP**

ГРУДНЕ МОЛОКО (БУКАЛЬНЕ МОЛОЗИВО, ДОНОРСЬКЕ ГРУДНЕ МОЛОКО ТА ПАСТЕРИЗАЦІЯ ВЛАСНОГО МОЛОКА МАТЕРІ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ПЕРЕДАЧІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСУ) (див. додатковий цифровий вміст № 16, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Застосування букального (перорального) молозива передчасно народженим немовлятам виглядає без-

печним і теоретично привабливим як з емоційної, так і з імунологічної точки зору, але жодних чітких клінічних переваг не було доведено в умовах високих ресурсів. Тому немає поточних даних, щоб рекомендувати рутинне введення букального молозива для зниження захворюваності або смертності, хоча це може мати ширший поведінковий вплив та інші переваги [242, 243].

Свіже власне материнське молоко (ВММ) містить більшу кількість макроелементів, імуноактивних і трофічних факторів, ніж пастеризоване ВММ або донорське грудне молоко (ДГМ). Тим не менш, збагачене пастеризоване ДГМ, замість суміші для недоношених, може знизити показники НЕК у передчасно народжених дітей, тоді як інші показники неонатальної захворюваності та смертності залишаються незмінними [244, 245]. Ми настійно рекомендуємо ВММ як перший варіант годування як передчасно народжених, так і доношених дітей. У разі недостатньої доступності ВММ, для передчасно народжених дітей віком <32 тижнів ГВ або з вагою при народженні <1500 г, збагачене ДГМ умовно рекомендується замість сумішей для недоношених. Забезпечуючи ДГМ, медичні працівники повинні продовжувати підвищувати обізнаність про переваги ВММ порівняно з ДГМ і сумішшю для недоношених, а також визнавати змінну кількість поживних речовин у ДГМ.

Переважає більшість серопозитивних жінок із цитомегаловірусом (ЦМВ) зазнають реактивації ЦМВ під час лактації та виділяють ЦМВ у грудне молоко [246, 247]. Це призводить до (суб) клінічної передачі ЦМВ приблизно у 15-20 % дуже недоношених немовлят, хоча рівень може бути вищим у надзвичайно недоношених немовлят [248, 249]. Симптоматична постнатальна ЦМВ-інфекція, яка проявляється як тромбоцитопенія, холестаза або захворювання, подібне до сепсису, виникають менш ніж у 5-10 % інфікованих немовлят [248, 249], тоді як зв'язок із БЛД, НЕК та несприятливими неврологічними наслідками менш чіткий [250-252]. Хоча пастеризація ефективно видаляє ЦМВ з грудного молока, вона також зменшує або інактивує важливі біоактивні фактори. Немає достатніх доказів щоб визначити, чи потенційні наслідки постнатальної передачі ЦМВ є більш шкідливими, ніж потенційні несприятливі наслідки, пов'язані з використанням пастеризованого ВММ замість свіжого ВММ [253]. Таким чином, хоча ми визнаємо потенційні несприятливі наслідки постнатальної ЦМВ інфекції, особливо у найбільш незрілих немовлят, ми не рекомендуємо регулярно пастеризувати ВММ від ЦМВ-позитивних жінок, оскільки це може зменшити корисні ефекти свіжого ВММ.

Висновки, рекомендації:

C1: Хоча введення букального молозива передчасно народженим дітям виглядає безпечним і теоретично привабливим як з емоційної, так і з імунологічної точки зору, жодних чітких клінічних переваг для дітей не було доведено в умовах з високим рівнем ресурсів. **LOE 1-**

C2: Свіже ВММ містить більшу кількість макроелементів, імуноактивних і трофічних факторів, ніж холдерна пастеризація ДГМ. **LOE 1++**

C3: Збагачене пастеризоване ДГМ замість молочної суміші для недоношених знижує показники НЕК у пе-

редчасно народжених немовлят, тоді як інші показники неонатальної захворюваності та смертності є подібними.

LOE 1+

C4: Більшість ЦМВ-серопозитивних жінок піддаються реактивації ЦМВ у тканинах молочної залози під час лактації та виділяють ЦМВ у грудне молоко, що може спричинити (суб) клінічну передачу ЦМВ у приблизно 15-20 % дуже недоношених дітей, хоча показники можуть бути вищими у надзвичайно недоношених дітей. **LOE 1+**

C5: Симптоматична постнатальна ЦМВ-інфекція, що проявляється у вигляді тромбоцитопенії, холестазу або захворювання, подібного до сепсису, виникає у меншості інфікованих немовлят, хоча зв'язок із БЛД, НЕК та несприятливими віддаленими неврологічними наслідками менш чіткий. **LOE 1-**

C6: Хоча холдерна пастеризація ефективно видаляє ЦМВ з грудного молока, вона також зменшує або знищує багато корисних і важливих біоактивних факторів. **LOE 1++**

C7: Немає достатніх даних, щоб визначити, чи є потенційні наслідки постнатальної передачі ЦМВ більш шкідливими, ніж потенційні несприятливі наслідки, що виникають внаслідок надання пастеризованих продуктів замість свіжого ВММ. **LOE 2+**

R1: Жодних рекомендацій за або проти використання букального молозива у передчасно народжених немовлят з метою зниження неонатальної захворюваності або смертності не можна зробити, тому слід враховувати побажання батьків.

R2: Ми наполегливо рекомендуємо ВММ, як перший варіант годування, як для передчасно народжених, так і для доношених дітей. **GOR A**

R3: У разі недостатньої доступності ВММ, для передчасно народжених дітей, які народилися <32 тижнів вагітності або з вагою при народженні <1500 г, умовно рекомендується збагачене ДГМ замість сумішей для недоношених. **GOR B**

R4: Надаючи ДГМ, медичні працівники повинні продовжувати підвищувати обізнаність про переваги ВММ порівняно з ДГММ і сумішшю для недоношених. Медичні працівники повинні підтримувати та сприяти матерям, щоб просувати більші темпи та обсяги надання грудного молока (наприклад, шляхом консультантації з лактації). **GOR A**

R5: Хоча ми визнаємо потенційні несприятливі наслідки постнатальної ЦМВ-інфекції, особливо у найбільш незрілих немовлят, недостатньо доказів, щоб рекомендувати рутинну пастеризацію ВММ у ЦМВ-позитивних жінок, оскільки пастеризація одночасно знижує активність багатьох біологічно активних факторів. **GOR B**

ОСМОЛЯРНІСТЬ І ГІДРОЛІЗОВАНИЙ БІЛОК

(див. додатковий цифровий вміст № 17, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Осмоляльність

Понад 40 років тому було помічено зв'язок між гіпертонічною сумішшю для немовлят і підвищенням частоти НЕК [254], і Американська академія педіатрії (AAP) рекомендувала, щоб осмолярність суміші для немовлят

не перевищувала 400 мОсм/л (приблизно еквівалентно осмоляльності 450 мОсм/кг) [255]. Однак, останні систематичні огляди не знайшли жодних послідовних доказів того, що відмінності в осмоляльності їжі в діапазоні 300-500 мОсм/кг пов'язані з несприятливими шлунково-кишковими симптомами, хоча інтерпретація досліджень є складною [256, 257].

Збагачення грудного молока підвищує осмоляльність молока відразу після додавання (до більш ніж 50 %), з подальшим додатковим меншим підвищенням осмоляльності (до 10 %) після зберігання при 4 °С протягом 24 годин [254, 258-262]. Звичайні добавки та ліки також можуть значно підвищити осмоляльність до рівнів, що перевищують рекомендації інших професійних організацій [84, 260, 263]. Однак ліки, а також вітамінні добавки часто містять молекули-носії, які можуть дифундувати крізь мембрани без підвищення осмотичного тиску, і тому навряд чи становлять ризик через їхнє осмолярне навантаження. Ми вважаємо доцільним розбавляти добавки в максимально можливому об'ємі їжі, використовувати багатокомпонентні збагачувачі грудного молока замість багатьох окремих добавок і уникати одночасного додавання полівітамінів, розчинів електролітів або інших високоосмолярних речовин, де це можливо.

Гідролізований білок

Гідролізований білок все частіше використовується в молочних сумішах для передчасно народжених дітей і збагачувачах. Гідроліз білка змінює кінетику амінокислот, їх засвоєння кишечником і може зменшити використання поживних речовин, особливо азоту [108], але ці суміші, загалом, вважаються безпечними, і не було продемонстровано жодного негативного впливу на ріст чи розвиток у доношених дітей. У передчасно народжених дітей РКД показують швидше проходження по шлунково-кишковому тракту сумішей з гідролізованим білком [264-267], а покращення засвоєння азоту та мінералів можна досягти за допомогою вищих концентрацій білка або внаслідок інших змін у рецептурі чи виробництві [268]. В останніх дослідженнях [270-272] вплив на ріст [269], НЕК і збільшення об'ємів годування різняться. Відносно високі рівні «розвинутих кінцевих продуктів глікації» в більшості гідролізованих сумішей в інших умовах були пов'язані з розвитком хронічних запальних, метаболічних або нейродегенеративних захворювань [273, 274], але клінічна значущість цих теоретичних проблем невідома. Нарешті, більш складна обробка, необхідна для створення безпечних гідролізованих білкових продуктів, значно збільшує витрати.

Висновки, рекомендації

S1: Наявні докази не дозволяють визначити верхній безпечний поріг осмоляльності для ентерального годування передчасно народжених дітей. **LOE 2+**

S2: Комерційна готова до годування молочна суміш з осмоляльністю, яка знаходиться на верхній межі діапазону споживання, може створити проблеми для клініцистів, які хочуть використовувати додаткові добавки (наприклад, залізо, вітаміни, натрій тощо), але уникайте надмірної осмоляльності їжі. **LOE 4**

S3: Комерційні молочні суміші відрізняються ступенем гідролізу білка (діапазон розмірів у Дальтонах),

що може бути пов'язано з різними функціональними ефектами. **LOE 3**

S4: У передчасно народжених немовлят суміш з гідролізованим білком прискорює перистальтику кишечника і збільшує темпи ентерального харчування, але немає даних, які б показували, що її рутинне використання покращує довгостроковий результат. **LOE 1+**

R1: Якщо дають збагачувачі або інші харчові добавки, їх слід додавати до максимально можливого об'єму молочної їжі. **GPP**

R2: Якщо потрібне збагачення грудного молока, перевагу слід надавати багатокомпонентним збагачувачам, а не багатьом окремим поживним добавкам. **GPP**

R3: Гідролізований білок можна використовувати для раннього ентерального годування передчасно народжених дітей, якщо грудне молоко недоступне. **GOR B**

ДОДАТКОВІ БІОНУТРИЄНТИ (див. додатковий цифровий вміст № 18, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Холін

Холін є умовно незамінною водорозчинною поживною речовиною з властивостями, подібними до вітамінів, і міститься в широкому спектрі харчових продуктів, включаючи грудне молоко та суміші для немовлят. Холін має кілька фізіологічних функцій, включаючи структурну роль у клітинній мембрані та синтезі мієліну, передачу клітинних сигналів, функції нейротрансмітера та метилювання ДНК. Дорослі можуть виробляти холін у печінці, але de-novo синтез у передчасно народжених немовлят може бути обмеженим. Існують теоретичні ризики токсичності, оскільки холін метаболізується до триметиламіноксиду, високі рівні якого можуть спричинити пошкодження печінки та спричинити пов'язані із серцево-судинними захворюваннями у дорослих. EFSA рекомендує, щоб суміші для немовлят містили мінімальну концентрацію холіну 25 мг/100 ккал (EFSA 2014). Достовірних досліджень не існує і стан дефіциту не описано, але останні дослідження показують, що більші споживання можуть бути корисними для передчасно народжених немовлят [275-277].

Інші пропоновані харчові добавки для передчасно народжених дітей

Вважається, що лактоферин, мембрана молочних жирових глобул, нуклеотиди, інозит, олігосахариди людського молока, лютеїн, зеаксантин і ліпаза, стимульована жовчними солями, мають користь для здоров'я передчасно народжених немовлят, але наразі недостатньо доказів на підтримку рекомендації будь-якого з них як регулярної харчової добавки для передчасно народжених дітей (**LOE варіює від 1++ до 4**).

Висновки, рекомендації:

S1: Дієтичне споживання у передчасно народжених дітей має включати холін, оскільки синтез de novo може бути обмеженим або порушеним, але визначення мінімального та максимального споживання є складним через відсутність РКД у недоношених немовлят. **LOE 4**

S2: Немає поточних доказів того, що передчасно народжені діти, яких переважно годують грудним молоком, отримують користь від регулярних добавок холіну. **LOE 4**

R1: Немає даних, які підтверджують будь-яку зміну попередньої рекомендованої добової норми споживання холіну 8-55 мг/кг/день, хоча більше споживання здається безпечним. **GPP**

R2: Молочна суміш, призначена для передчасно народжених немовлят, повинна включати холін у концентрації, призначеній для задоволення рекомендованих споживань, але додаткові рутинні добавки холіну передчасно народженим немовлятам не рекомендуються. **GPP**

ЗБАГАЧЕННЯ ГРУДНОГО МОЛОКА (див. додатковий цифровий вміст № 19, <http://links.lww.com/MPG/C974>)

Грудне молоко (ГМ) є оптимальним джерелом живлення, але щільність як макро-, так і мікроелементів у ньому недостатня для підтримки оптимального росту більшості передчасно народжених дітей (див. додаткові дані щодо концентрації поживних речовин ГМ). Хоча дані про накопичення поживних речовин, засновані на факторній методології, рішуче підтверджують використання збагачувачів грудного молока, є лише обмежені докази клінічних досліджень [278].

Кілька невеликих досліджень вивчали окремі білкові, жирові або вуглеводні добавки або багатоконпонентні збагачувальні продукти. Більшість досліджень показують дещо більший приріст ваги, довжини та окружності голови, без постійного несприятливого впливу на НЕК, але також немає узгоджених даних щодо покращення довгострокових результатів нервового розвитку. Збагачувачі підвищують осмоляльність молока (див. попередній розділ) і створюють ризик бактеріальної контамінації. Незрозуміло, які підгрупи передчасно народжених немовлят мають найбільшу користь, чи всі передчасно народжені повинні отримувати збагачувачі регулярно, і є мало даних про оптимальний час для початку прийому збагачувальних препаратів [279]. В умовах недостатніх ресурсів невелика кількість досліджень оцінювали використання сухої молочної суміші замість багатоконпонентних збагачувачів, але жодне дослідження не є достатньо великим, щоб визначити потенційні побічні ефекти, включаючи сепсис і НЕК, і поживний склад отриманої суміші буде менш оптимальним.

Більшість збагачувачів забезпечують приблизно 1-1,1 г додаткового білка на 100 мл, хоча деякі забезпечують більше. Оскільки вміст білка в жіночому молоці знижується протягом перших 2-4 тижнів, стандартний режим збагачення може бути не оптимальним, а концентрація макронутрієнтів у донорському грудному молоці (ДГМ) може бути нижчою, ніж у власному молоці матері (ВММ). Енергія, співвідношення білок / енергія та частка енергії, яка надходить у вигляді жиру чи вуглеводів, також відрізняються між дослідженнями, що ускладнює синтез доказів. Хоча змішування ДГМ зменшує мінливість макроелементів, це непрактично при використанні ВММ. «Регульоване» збагачення з використанням концентрації сечовини в сироватці крові [22] може покращити зростання, хоча існують методологічні проблеми, а граничні значення сечовини не мають надійної доказової бази.

«Цільове» збагачення описує різні методи, включаючи аналіз концентрації макроелементів біля ліжечка

[280-282], але також може бути використано, коли банки донорського молока надають дані про концентрацію поживних речовин у аналізованому об'єднаному молоці. У той час як попередні дослідження показали суперечливий або відсутній вплив на зростання, останні дослідження з використанням кращих валідованих аналізаторів жіночого молока та індивідуальних добавок білків, жирів і вуглеводів є перспективними [283]. Існують вагомі дані спостережень, які показують, що використання ВММ пов'язане з меншим ризиком НЕК, і це також здається ймовірним для ДГМ на основі мета-аналізу РКД, хоча жодного дослідження з достатньою потужністю не існує [244].

Залишається незрозумілим, чи ДГМ знижує ризик НЕК через наявність корисних функціональних компонентів (наприклад, олігосахаридів грудного молока), чи захисні механізми, передусім, включають зменшення впливу коров'ячих білків або інших компонентів. Збагачувачі, отримані з грудного молока, зараз комерційно доступні у вигляді концентрованих рідин або ліофілізованих порошків, що робить можливим виняткову дієту з грудним молоком. Хоча існує невелика кількість досліджень, які свідчать про користь, але не було проведено жодних досліджень з достатньою потужністю для остаточного визначення зниження частоти НЕК виключно за рахунок збагачувача, отриманого з грудного молока, і деякі дослідження показують повільніше зростання в групах збагачувачів, отриманих із грудного молока, порівняно з коров'ячим.

Висновки, рекомендації:

C1: Вміст білка в деяких збагачувачах може бути недостатнім для підвищення концентрації білка до рекомендованих рівнів споживання, якщо об'єм ентерального годування обмежений. **LOE 2**

C2: Оптимальний час для початку збагачення невідомий, але раннє збагачення здається таким же безпечним, як і пізнє збагачення, може зменшити кумулятивний дефіцит поживних речовин і позитивно вплинути на метаболізм кісток. **LOE 2+**

C3: Існує відмінність у вмісті поживних речовин у комерційно доступних збагачувачах, і це може вплинути на ріст і результати здоров'я. **LOE 2**

C4: Для компенсації варіацій у складі макроелементів грудного молока можуть бути використані регульовані та цільові стратегії збагачення, але оптимальна стратегія не визначена. ДГМ може потребувати вищих рівнів збагачення, порівняно з ВММ. **LOE 2+**

C5: Збагачувачі, отримані з грудного молока, можуть знизити ризик розвитку НЕК, але недостатньо даних із досліджень з достатньою потужністю для визначення оптимальної стратегії. **LOE 2+**

R1: Ми рекомендуємо використовувати багатоконпонентні збагачувальні продукти для підвищення вмісту поживних речовин у грудному молоці, яким годують передчасно народжених дітей, для сприяння їх росту. **GOR A**

R2: Ми рекомендуємо починати додавати збагачувач, коли ентеральне споживання досягає 40-100 мл/кг/добу. **GOR C**

R3: Індивідуалізовані стратегії збагачення, включаючи регульовані та цільові підходи, можуть бути прийнятними. **GOR A**

R4: Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати регулярне використання збагачувачів, отриманих з грудного молока, доки не будуть отримані додаткові високоякісні дані. **GOR C**

Застереження: ESPGHAN не несе відповідальності за практику лікарів і надає документи про позицію лише як показники найкращої практики. Діагностика та лікування на розсуд постачальника медичних послуг.

Подяка: ми висловлюємо вдячність за підтримку Марії Олссон, Педіатричне відділення Департаменту клінічних наук Університету Умео, Швеція, за підтримку в підготовці рукопису.

Додатковий цифровий вміст (SDC)

https://cdn-links.lww.com/permalink/mpg/c/mpg_1_1_2022_11_28_embleton_228_sdc1.pdf

1. Вступ, методи та обмеження
2. Концентрації поживних речовин у жіночому молоці: доказова база та обґрунтування
3. Вода
4. Енергія

Авторське право © 2022 Європейського товариства для Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування та Північноамериканського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування.

5. Білок
6. Жири
7. Вуглеводи
8. Натрій, хлор і калій
9. Мінеральні речовини: кальцій, фосфор і магній
10. Мікроелементи
11. Водорозчинні вітаміни
12. Жиророзчинні вітаміни
13. Режим годування: мінімальне ентеральне харчування, збільшення об'єму ентерального харчування, шлунковий залишок і хронологія парентерального та ентерального харчування
14. Режим годування: шлунковий зонд і болусне або безперервне годування
15. Зростання
16. Грудне молоко: букальне молозиво, донорське жіноче молоко та ризик ЦМВ-інфекції
17. Гідролізований білок і осмоляльність
18. Додаткові біонутрієнти: лактоферин, холін, мембрана глобул молочного жиру, олігосахариди жіночого молока, ліпаза, стимульована жовчними солями, лютеїн і нуклеотиди
19. Збагачення грудного молока

References:

1. Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin Nutr.* 2015;34(6):1043-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.07.008>
2. Mihatsch W, Shamir R, van Goudoever JB, Fewtrell M, Lapillonne A, Lohner S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Guideline development process for the updated guidelines. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2306-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.943>
3. Iacobelli S, Guignard J-P. Renal aspects of metabolic acid-base disorders in neonates. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(2):221-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4142-9>
4. Travers CP, Wang T, Salas AA, Schofield E, Dills M, Laney D, et al. Higher- or Usual-Volume Feedings in Infants Born Very Preterm: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr.* 2020;224:66-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.033>
5. Rochow N, Fusch G, Mühlhans A, Niesyto C, Straube S, Utzig N, et al. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2012;31(1):124-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.07.004>
6. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2309-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.944>
7. Towers HM, Schulze KF, Ramakrishnan R, Kashyap S. Energy expended by low birth weight infants in the deposition of protein and fat. *Pediatr Res.* 1997;41(4 Pt 1):584-9. DOI: <https://doi.org/10.1203/00006450-199704000-00021>
8. Bauer J, Werner C, Gerst J. Metabolic rate analysis of healthy preterm and full-term infants during the first weeks of life. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1517-24. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28304>
9. Bauer J, Maier K, Hellstern G, Linderkamp O. Longitudinal evaluation of energy expenditure in preterm infants with birth weight less than 1000 g. *The British journal of nutrition.* 2003;89(4):533-7. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn2002816>
10. Thureen PJ, Hay WW, editors: Neonatal Nutrition and Metabolism. 2nd ed. Cambridge University Press; 2006. Denne SC, Poindexter BB. Differences between metabolism and feeding of preterm and term infants. p.437-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511544712.030>
11. Bauer J, Maier K, Linderkamp O, Hentschel R. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea. *Pediatrics.* 2001;107(4):660-3. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.107.4.660>
12. Abranches AD, Soares FVM, Villela LD, Méio MDBB, Zin OA, Gomes Junior SC, et al. Energy expenditure, growth, and nutritional therapy in appropriate and small for gestational age preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(6):652-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.005>
13. Bell EF, Johnson KJ, Dove EL. Effect of Body Position on Energy Expenditure of Preterm Infants as Determined by Simultaneous Direct and Indirect Calorimetry. *Am J Perinatol.* 2017;34(5):493-8. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593476>
14. Roberts SB, Young VR. Energy costs of fat and protein deposition in the human infant. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(4):951-5. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.4.951>
15. Reichman BL, Chessex P, Putet G, Verellen GJ, Smith JM, Heim T, et al. Partition of energy metabolism and energy cost of growth in the very low-birth-weight infant. *Pediatrics.* 1982;69(4):446-51.
16. Putet G, Senterre J, Rigo J, Salle B. Nutrient balance, energy utilization, and composition of weight gain in very-low-birth-weight infants fed pooled human milk or a preterm formula. *J Pediatr.* 1984;105(1):79-85. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80368-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80368-6)

17. Romera G, Figueras J, Rodríguez-Miguélez JM, Ortega J, Jiménez R. Energy intake, metabolic balance and growth in preterm infants fed formulas with different nonprotein energy supplements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(4):407-13. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005176-200404000-00008>
18. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85-91. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181adaee0>
19. Rigo J, Hascoët JM, Billeaud C, Picaud JC, Mosca F, Rubio A, et al. Growth and Nutritional Biomarkers of Preterm Infants Fed a New Powdered Human Milk Fortifier: A Randomized Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4): e83-e93. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001686>
20. Shah SD, Dereddy N, Jones TL, Dhanireddy R, Talati AJ. Early versus Delayed Human Milk Fortification in Very Low Birth Weight Infants-A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr.* 2016;174:126-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.056m>
21. Maas C, Mathes M, Bleeker C, Vek J, Bernhard W, Wiechers C, et al. Effect of Increased Enteral Protein Intake on Growth in Human Milk-Fed Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(1):16-22. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2681>
22. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol.* 2006;26(10):614-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211571>
23. Brumberg HL, Kowalski L, Troxell-Dorgan A, Gettner P, Konstantino M, Poulsen JF, et al. Randomized trial of enteral protein and energy supplementation in infants less than or equal to 1250 g at birth. *J Perinatol.* 2010;30(8):517-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2010.10>
24. Bulut O, Coban A, Uzunhan O, Ince Z. Effects of Targeted Versus Adjustable Protein Fortification of Breast Milk on Early Growth in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(2):335-43. DOI: <https://doi.org/10.1002/ncp.10307>
25. McLeod G, Sherriff J, Hartmann PE, Nathan E, Geddes D, Simmer K. Comparing different methods of human breast milk fortification using measured v. assumed macronutrient composition to target reference growth: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2016;115(3):431-9. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0007114515004614>
26. de Halleux V, Pieltain C, Senterre T, Studzinski F, Kessen C, Rigo V, et al. Growth Benefits of Own Mother's Milk in Preterm Infants Fed Daily Individualized Fortified Human Milk. *Nutrients.* 2019;11(4):772. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040772>
27. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(5):536-42. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31822a009d>
28. Christmann V, Visser R, Engelkes M, de Grauw AM, van Goudoever JB, van Heijst AF. The enigma to achieve normal postnatal growth in preterm infants – using parenteral or enteral nutrition? *Acta Paediatr.* 2013;102(5):471-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.12188>
29. Hu F, Tang Q, Wang Y, Wu J, Ruan H, Lu L, et al. Analysis of Nutrition Support in Very Low-BirthWeight Infants With Extrauterine Growth Restriction. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(3):436-43. DOI: <https://doi.org/10.1002/ncp.10210>
30. Olsen IE, Harris CL, Lawson ML, Berseth CL. Higher protein intake improves length, not weight, z scores in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):409-16. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000237>
31. Collins CT, Chua MC, Rajadurai VS, McPhee AJ, Miller LN, Gibson RA, et al. Higher protein and energy intake is associated with increased weight gain in pre-term infants. *J Paediatr Child Health.* 2010;46(3):96-102. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01645.x>
32. Coviello C, Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Leemans A, Peels B, et al. Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. *Pediatr Res.* 2018;83(1-1):102-10. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2017.227>
33. Kadioğlu Şimşek G, Alyamaç Dizdar E, Arayıcı S, Canpolat FE, Sarı FN, Uraş N, et al. Comparison of the Effect of Three Different Fortification Methods on Growth of Very Low Birth Weight Infants. *Breastfeed Med.* 2019;14(1):63-8. DOI: <https://doi.org/10.1089/bfm.2018.0093>
34. McLeod G, Simmer K, Sherriff J, Nathan E, Geddes D, Hartmann P. Feasibility study: Assessing influence of macronutrient intakes on preterm body composition, using air displacement plethysmography. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(9):862-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.12893>
35. Peiler A, Woelfle J, Stutte S, Schreiner F, Bartmann P, Gohlke B. Postnatal nutrition in extremely low birth weight infants and its impact on growth until the age of 6 years. *Acta Paediatr* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 7];103(2): e61-8.
36. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jun 2];130(3): e640-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3379>
37. Hamatschek C, Yousuf EI, Möllers LS, So HY, Morrison KM, Fusch C, et al. Fat and Fat-Free Mass of Preterm and Term Infants from Birth to Six Months: A Review of Current Evidence. *Nutrients.* 2020;12(2):288. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020288>
38. Costa-Orvay JA, Figueras-Aloy J, Romera G, Closa-Monasterolo R, Carbonell-Estrany X. The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants. *Nutr J.* 2011;10:140. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-140>
39. Kashyap S, Ohira-Kist K, Abildskov K, Towers HM, Sahni R, Ramakrishnan R, et al. Effects of quality of energy intake on growth and metabolic response of enterally fed low-birth-weight infants. *Pediatric research.* 2001;50(3):390-7. DOI: <https://doi.org/10.1203/00006450-200109000-00015>
40. Kashyap S, Towers HM, Sahni R, et al. Effects of quality of energy on substrate oxidation in enterally fed, low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2001;74(3):374-80. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.3.374>
41. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids.* 2009;37(1):1-17. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0269-0>
42. Embleton ND, van den Akker CHP. Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Semin Perinatol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 6];43(7):1511-54. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>
43. van Goudoever JB, Vlaardingerbroek H, van den Akker CH, de Groof F, van der Schoor SR. Amino acids and proteins. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:49-63. DOI: <https://doi.org/10.1159/000358458>

44. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth*. 1976;40(4):329-41.
45. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol*. 2002;29(2):225-44. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0095-5108\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(02)00007-6)
46. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr*. 2014;14:216. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-216>
47. Mimouni FB, Lubetzky R, Yochpaz S, et al. Preterm Human Milk Macronutrient and Energy Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):165-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.010>
48. Boyce C, Watson M, Lazidis G, Reeve S, Dods K, Simmer K, et al. Preterm human milk composition: a systematic literature review. *Br J Nutr*. 2016;116(6):1033-45. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0007114516003007>
49. Koletzko B, Lapillonne A. Lipid Requirements of Preterm Infants. *World Rev Nutr Diet*. 2021;122:89-102. DOI: <https://doi.org/10.1159/000514749>
50. Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, et al. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(2):250-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.162>
51. Jensen CL, Lapillonne A. Docosahexaenoic acid and lactation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81(2-3):175-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.05.006>
52. Lapillonne A, Groh-Wargo S, Gonzalez CH, Uauy R. Lipid needs of preterm infants: updated recommendations. *J Pediatr*. 2013;162(3 S): S37-S47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.052>
53. Crawford M. Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 S):275S-84S. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.1.275s>
54. Bernard JY, De Agostini M, Forhan A, de Lauzon-Guillain B, Charles MA, Heude B. The dietary n6:n3 fatty acid ratio during pregnancy is inversely associated with child neurodevelopment in the EDEN mother-child cohort. *J Nutr*. 2013;143(9):1481-8. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.113.178640>
55. Kitamura T, Kitamura Y, Hamano H, Shoji H, Shimizu T, Shimizu T. The Ratio of Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid in Infant Formula Influences the Fatty Acid Composition of the Erythrocyte Membrane in Low-Birth-Weight Infants. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(2):103-12. DOI: <https://doi.org/10.1159/000443024>
56. Rigourd V, Lopera I, Cata F, Benoit G, Jacquemet B, Lapillonne A. Role of Daily Milk Volume and Period of Lactation in Nutrient Content of Human Milk: Results from a Prospective Study. *Nutrients*. 2020;12(2):421. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020421>
57. Rochow N, Möller S, Fusch G, Drogies T, Fusch C. Levels of lipids in preterm infants fed breast milk. *Clin Nutr*. 2010;29(1):94-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.07.002>
58. Stoltz Sjöstrom E, Ohlund I, Tornevi A, Domellof M. Intake and macronutrient content of human milk given to extremely preterm infants. *J Hum Lact*. 2014;30(4):442-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0890334414546354>
59. Kien CL. Digestion, absorption, and fermentation of carbohydrates in the newborn. *Clin Perinatol*. 1996;23(2):211-28.
60. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. *J Pediatr*. 1998;133(5):645-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70105-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70105-2)
61. Shulman RJ, Feste A, Ou C. Absorption of lactose, glucose polymers, or combination in premature infants. *J Pediatr*. 1995;127(4):626-31. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70128-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70128-1)
62. Griffin MP, Hansen JW. Can the elimination of lactose from formula improve feeding tolerance in premature infants? *J Pediatr*. 1999;135(5):587-92. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70057-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70057-0)
63. Kien CL, Liechty EA, Mullett MD. Effects of lactose intake on nutritional status in premature infants. *J Pediatr*. 1990;116(3):446-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82842-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82842-2)
64. Kien CL, McClead RE, Cordero LJr. Effects of lactose intake on lactose digestion and colonic fermentation in preterm infants. *J Pediatr*. 1998;133(3):401-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70278-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70278-1)
65. Mihatsch WA, von Schoenaich P, Fahnenstich H, Dehne N, Ebbecke H, Plath C, et al. Randomized, multicenter trial of two different formulas for very early enteral feeding advancement in extremely-low-birthweight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(2):155-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005176-200108000-00011>
66. Stathos TH, Shulman RJ, Schanler RJ, Abrams SA. Effect of carbohydrates on calcium absorption in premature infants. *Pediatr Res*. 1996;39(4 Pt 1):666-70. DOI: <https://doi.org/10.1203/00006450-199604000-00018>
67. Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27(1):1-22. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0095-5108\(05\)70004-x](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(05)70004-x)
68. Van Kempen AA, Romijn JA, Ruiter AF, Ackermans MT, Ender E, Hoekstra JH, et al. Adaptation of glucose production and gluconeogenesis to diminishing glucose infusion in preterm infants at varying gestational ages. *Pediatr Res*. 2003;53(4):628-34. DOI: <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000054733.13366.af>
69. Zamir I, Tornevi A, Abrahamsson T, Ahlsson F, Engström E, Hallberg B, et al. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants-Insulin Treatment, Mortality and Nutrient Intakes. *J Pediatr*. 2018;200:104-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.049>
70. Stensvold HJ, Strommen K, Lang AM, Abrahamsen TG, Steen EK, Pripp AH, et al. Early Enhanced Parenteral Nutrition, Hyperglycemia, and Death Among Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1003-10. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1667>
71. Collins CT, Gibson RA, Miller J, McPhee AJ, Willson K, Smithers LG, et al. Carbohydrate intake is the main determinant of growth in infants born <33 weeks' gestation when protein intake is adequate. *Nutrition*. 2008;24(5):451-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.01.014>
72. Zamir I, Stoltz Sjöstrom E, Edstedt Bonamy AK, Mohlkert LA, Norman M, Domellöf M. Postnatal nutritional intakes and hyperglycemia as determinants of blood pressure at 6.5 years of age in children born extremely preterm. *Pediatr Res*. 2019;86(1):115-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0341-8>
73. Amisshah EA, Brown J, Harding JE. Carbohydrate supplementation of human milk to promote growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9): CD000280. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000280.pub3>
74. Klingenberg C, Muraas FK, Isaksen CE, Nilsen T, Torgersen M, Melum-Hansen C. Growth and neurodevelopment in very preterm infants receiving a high enteral volume-feeding regimen – a population-based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(10):1664-72. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1414796>

75. Thomas N, Cherian A, Santhanam S, Jana AK. A randomized control trial comparing two enteral feeding volumes in very low birth weight babies. *J Trop Pediatr*. 2012;58(1):55-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmr011>
76. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth*. 1976;40(4):329-41.
77. Poindexter B, Koletzko B, Uauy R, editors. *Nutritional Care of Preterm Infants. Scientific Basis and Practical Guidelines*. Vol.110. Basel: Karger; 2014. Fusch C, Jochum F. Water, sodium, potassium and chloride. p.99-120. DOI: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-02641-2>
78. Gubhaju L, Sutherland MR, Horne RS, Medhurst A, Kent AL, Ramsden A, et al. Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307(2): F149-58. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00439.2013>
79. Suarez-Rivera M, Bonilla-Felix M. Fluid and electrolyte disorders in the newborn: sodium and potassium. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(2):115-22. DOI: <https://doi.org/10.2174/157339631002140513102053>
80. Segar DE, Segar EK, Harshman LA, Dagle JM, Carlson SJ, Segar JL. Physiological Approach to Sodium Supplementation in Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2018;35(10):994-1000. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1632366>
81. Ertl T, Sulyok E, Németh M, Tényi I, Csaba IF, Varga F. Hormonal control of sodium content in human milk. *Acta Paediatr Acad Sci Hung*. 1982;23(3):309-18.
82. Becker GE, Smith HA, Cooney F. Methods of milk expression for lactating women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9): CD006170. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006170.pub5>
83. Codo CRB, Caldas JPS, Peixoto RRA, Sanches VL, Guiraldelo TC, Cadore S, et al. Electrolyte and Mineral Composition of Term Donor Human Milk before and after Pasteurization and of Raw Milk of Preterm Mothers. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(2):141-7. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;2;00015>
84. Chandran S, Chua MC, Lin W, Min Wong J, Saffari SE, Rajadurai VS. Medications That Increase Osmolality and Compromise the Safety of Enteral Feeding in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017;111(4):309-16. DOI: <https://doi.org/10.1159/000454667>
85. Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr*. 2011;30(2):215-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.08.003>
86. Grossman H, Duggan E, McCamman S, Welchert E, Hellerstein S. The dietary chloride deficiency syndrome. *Pediatrics*. 1980;66(3):366-74.
87. Roy S 3rd, Arant BS Jr. Hypokalemic metabolic alkalosis in normotensive infants with elevated plasma renin activity and hyperaldosteronism: role of dietary chloride deficiency. *Pediatrics*. 1981;67(3):423-9.
88. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr*. 2002;132(6 Suppl 1):1395S-577S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/132.6.1395s>
89. Iacobelli S, Kermorvant-Duchemin E, Bonsante F, Lapillonne A, Gouyon JB. Chloride Balance in Preterm Infants during the First Week of Life. *Int J Pediatr*. 2012;2012:931597. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/931597>
90. Oh W, Baum M, editor. *Nephrology and fluid/electrolyte physiology. Neonatology questions and controversies*. 3rd ed. editor. Elsevier; 2019. 400p. Chapter 3. Besouw M, Bockenbauer D. Potassium metabolism. p.31-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53367-6.00003-0>
91. Bonsante F, Iacobelli S, Chantegret C, Martin D, Gouyon JB. The effect of parenteral nitrogen and energy intake on electrolyte balance in the preterm infant. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(10):1088-93. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.79>
92. Moltu SJ, Strømmen K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Brække K, et al. Enhanced feeding in very-low-birthweight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia – a randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2013;32(2):207-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.09.004>
93. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants – it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One*. 2013;8(8): e72880. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072880>
94. Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and bone health. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:181-8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000342680>
95. Nutrition and feeding of preterm infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1987;336:1-14.
96. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(3):85-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.06.004>
97. Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S. *Nutrition of the preterm infant: Scientific basis and practical guidelines*. Cincinnati, Ohio: Digital Educational Publishing; 2005.
98. Abrams SA. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5): e1676-83. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0420>
99. Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:140-51. DOI: <https://doi.org/10.1159/000358463>
100. Comar C, Bronner F, editors. *Mineral Metabolism*. New York: Academic Press; 1961. 609p. Widdowson E, Dickerson J. The composition of the body as a whole.
101. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol*. 1984;8(2):74-93.
102. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27(1):147-70. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0095-5108\(05\)70011-7](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(05)70011-7)
103. *Neonatology. A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Buenocore G, al. e, editors. Rome: Springer; 2012. Chapter. Rigo J, Pieltain C, Viellevoye R, Bagnoli F. Calcium and Phosphorus homeostasis: pathophysiology. p. 333-53. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-88-470-1405-3_49
104. Koo WW, Warren L. Calcium and bone health in infants. *Neonatal Netw*. 2003;22(5):23-37. DOI: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.22.5.23>
105. Cooke R, Hollis B, Conner C, Watson D, Werkman S, Chesney R. Vitamin D and mineral metabolism in the very low birth weight infant receiving 400 IU of vitamin D. *J Pediatr*. 1990;116(3):423-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82837-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82837-9)

106. Andrieux C, Sacquet E. Effects of Maillard's reaction products on apparent mineral absorption in different parts of the digestive tract. The role of microflora. *Reprod Nutr Dev.* 1984;24(4):379-86. DOI: <https://doi.org/10.1051/rnd:19840404>
107. Seiquer I, Delgado-Andrade C, Haro A, Navarro MP. Assessing the effects of severe heat treatment of milk on calcium bioavailability: in vitro and in vivo studies. *J Dairy Sci.* 2010;93(12):5635-43. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3469>
108. Rigo J, Salle BL, Picaud JC, Putet G, Senterre J. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49(Suppl 1): S26-S38.
109. Picaud JC, Lapillonne A, Rigo J, Normand S, Reygrobellet B, Claris O, et al. Nitrogen utilization and bone mineralization in very low birth weight infants fed partially hydrolyzed preterm formula. *Semin Perinatol.* 2002;26(6):439-46. DOI: <https://doi.org/10.1053/sper.2002.37317>
110. Carnielli VP, Luijendijk IH, van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, et al. Feeding premature newborn infants palmitic acid in amounts and stereoisomeric position similar to that of human milk: effects on fat and mineral balance. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(5):1037-42. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.4.1037>
111. Lucas-Herald A, Butler S, Mactier H, McDevitt H, Young D, Ahmed SF. Prevalence and characteristics of rib fractures in ex-preterm infants. *Pediatrics.* 2012;130(6):1116-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0462>
112. O'Reilly P, Saviani M, Tou A, Tarrant A, Capra L, McCallion N. Do preterm bones still break? Incidence of rib fracture and osteopenia of prematurity in very low birth weight infants. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(6):959-63. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.14852>
113. Fewtrell MS. Does early nutrition program later bone health in preterm infants? *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6 Suppl):1870S-3S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000844>
114. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2360-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.950>
115. Rigo J, Pieltain C, Christmann V, Bonsante F, Moltu SJ, Iacobelli S, et al. Serum Magnesium Levels in Preterm Infants Are Higher Than Adult Levels: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(10):1125. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9101125>
116. Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3: CD005095. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005095.pub2>
117. Jin HX, Wang RS, Chen SJ, Wang AP, Liu XY. Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2015;41:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0121-y>
118. Jasani B, Torgalkar R, Ye XY, Syed S, Shah PS. Association of Umbilical Cord Management Strategies With Outcomes of Preterm Infants: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(4): e210102. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0102>
119. Domellof M. Meeting the Iron Needs of Low and Very Low Birth Weight Infants. *Ann Nutr Metab.* 2017;71(Suppl 3):16-23. DOI: <https://doi.org/10.1159/000480741>
120. Alm S, Stoltz Sjöström E, Nilsson Sommar J, Domellöf M. Erythrocyte transfusions increased the risk of elevated serum ferritin in very low birthweight infants and were associated with altered longitudinal growth. *Acta Paediatr.* 2020;109(7):1354-60. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15115>
121. Domellof M, Georgieff MK. Postdischarge Iron Requirements of the Preterm Infant. *J Pediatr.* 2015;167(4 Suppl): S31-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.018>
122. Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1344S-1349S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1344s>
123. Bhatia J, Griffin I, Anderson D, Kler N, Domellöf M. Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant. *J Pediatr.* 2013;162(3 Suppl): S48-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.053>
124. *Pediatric Nutrition Handbook.* 6th edition. American Academy of Pediatrics; 2009.
125. Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F, Castells S, Cortabarria C, Jiménez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):1002-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.111.5.1002>
126. Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, Long DR, Cornel AM, Cox M, et al. Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17(1):97-104. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005176-199307000-00015>
127. Staub E, Evers K, Askie LM. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3): CD012797. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012797.pub2>
128. Alshaikh B, Abo Zeed M, Yusuf K, Guin M, Fenton T. Effect of enteral zinc supplementation on growth and neurodevelopment of preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2022;42(4):430-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01094-7>
129. Wulf K, Wilhelm A, Spielmann M, Wirth S, Jenke AC. Frequency of symptomatic zinc deficiency in very low birth weight infants. *Klin Padiatr.* 2013;225(1):13-7. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1312610>
130. Dietary Reference Values for nutrients; Summary report. EFSA supporting publication 2017;14(12): e15121. DOI: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>
131. Mactier H, Weaver LT. Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2): F103-8. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2004.057547>
132. Mactier H. Vitamin A for preterm infants; where are we now? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(3):166-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.01.004>
133. Massaro D, Massaro GD. Lung development, lung function, and retinoids. *N Engl J Med.* 2010;362(19):1829-31. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejme1002366>
134. Tammela O, Aitola M, Ikonen S. Cord blood concentrations of vitamin A in preterm infants. *Early Hum Dev.* 1999;56(1):39-47. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(99\)00032-8](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(99)00032-8)
135. Mactier H, McCulloch DL, Hamilton R, Galloway P, Bradnam MS, Young D, et al. Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 2012;160(6):954-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.013>
136. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8): CD000501. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000501.pub4>

137. Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(1): F9-13. DOI: <https://doi.org/10.1136/fn.84.1.f9>
138. Basu S, Khanna P, Srivastava R, Kumar A. Oral vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2019;178(8):1255-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03412-w>
139. Rakshashbhuvaankar AA, Simmer K, Patole SK, Stoeklin B, Nathan EA, Clarke MW, et al. Enteral Vitamin A for Reducing Severity of Bronchopulmonary Dysplasia: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2021;147(1): e2020009985. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009985>
140. Ye Y, Yang X, Zhao J, He J, Xu X, Li J, et al. Early Vitamin A Supplementation for Prevention of Short-Term Morbidity and Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:788409. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.788409>
141. Biesalski HK. Vitamin D recommendations: beyond deficiency. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(1):10-6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000332066>
142. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, David LS. Vitamin D metabolism in preterm infants: effect of a calcium load. *Biol Neonate.* 1988;53(6):321-6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000242809>
143. Delvin EE, Lopez V, Levy E, Ménard D. Developmental expression of calcitriol receptors, 9-kilodalton calcium-binding protein, and calcidiol 24-hydroxylase in human intestine. *Pediatr Res.* 1996;40(5):664-70. DOI: <https://doi.org/10.1203/00006450-199611000-00004>
144. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1317S-1324S. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1317s>
145. Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(3):161-6. DOI: <https://doi.org/10.1136/fn.80.3.f161>
146. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692-701. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31828f3c05>
147. Vierge M, Laborie S, Bertholet-Thomas A, Carlier MC, Picaud JC, Claris O, et al. Neonatal intoxication to vitamin D in premature babies: A series of 16 cases. *Arch Pediatr.* 2017;24(9):817-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2017.06.016>
148. Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, Pratap OT, Jain V, Gupta N, et al. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. *Pediatrics.* 2014;133(3): e628-34. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3395>
149. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS One.* 2017;12(10): e0185950. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185950>
150. Bozkurt O, Uras N, Sari FN, Atay FY, Sahin S, Alkan AD, et al. Multi-dose vitamin d supplementation in stable very preterm infants: Prospective randomized trial response to three different vitamin D supplementation doses. *Early Hum Dev.* 2017;112:54-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.07.016>
151. Munshi UK, Graziano PD, Meunier K, Ludke J, Rios A. Serum 25 Hydroxy Vitamin D Levels in Very Low Birth Weight Infants Receiving Oral Vitamin D Supplementation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):676-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001831>
152. Fort P, Salas AA, Nicola T, Craig CM, Carlo WA, Ambalavanan N. A Comparison of 3 Vitamin D Dosing Regimens in Extremely Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr.* 2016;174:132-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.028>
153. Thibeault DW. The precarious antioxidant defenses of the preterm infant. *Am J Perinatol.* 2000;17(4):167-81. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2000-9422>
154. Perrone S, Salvi G, Bellieni CV, Buonocore G. Oxidative stress and nutrition in the preterm newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(S 3): S178-82. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000302968.83244.d2>
155. Kositamongkol S, Suthutvoravut U, Chongviriyaphan N, Feungpean B, Nuntnarumit P. Vitamin A and E status in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2011;31(7):471-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2010.155>
156. Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal Netw.* 2001;20(5):7-11. DOI: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.20.5.7>
157. Bell EF, Hansen NI, Brion LP, Ehrenkranz RA, Kennedy KA, Walsh MC, et al. Serum tocopherol levels in very preterm infants after a single dose of vitamin E at birth. *Pediatrics.* 2013;132(6): e1626-33. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1684>
158. Kitajima H, Kanazawa T, Mori R, Hirano S, Ogihara T, Fujimura M. Long-term alpha-tocopherol supplements may improve mental development in extremely low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2015;104(2): e82-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.12854>
159. Bell EF. Upper limit of vitamin E in infant formulas. *J Nutr.* 1989;119(S12):1829-31. DOI: https://doi.org/10.1093/jn/119.12_suppl.1829
160. Nutrient needs and feeding of premature infants. *CMAJ.* 1995;152(11):1765-85.
161. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding – a mini review. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(13-14):385-95. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10354-008-0538-7>
162. Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, Sundaram S, Speed V, Gardener E, et al. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics.* 2006;118(6): e1657-66. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2742>
163. Clarke P. Vitamin K prophylaxis for preterm infants. *Early Hum Dev.* 2010;86(1 Suppl):17-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.013>
164. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev.* 2009;23(2):49-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.06.001>
165. Fiesack S, Smits A, Rayyan M, Allegaert K, Alliet P, Arts W, et al. Belgian Consensus Recommendations to Prevent Vitamin K Deficiency Bleeding in the Term and Preterm Infant. *Nutrients.* 2021;13(11):4109. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13114109>
166. Greer FR. Vitamin K the basics-what's new? *Early Hum Dev.* 2010;86(1 Suppl):43-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.015>
167. Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral

- Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(5):1324-42. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.5.1324>
168. Salas AA, Kabani N, Travers CP, Phillips V, Ambalavanan N, Carlo WA. Short versus Extended Duration of Trophic Feeding to Reduce Time to Achieve Full Enteral Feeding in Extremely Preterm Infants: An Observational Study. *Neonatology.* 2017;112(3):211-6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000472247>
169. McClure RJ. Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl.* 2001;90(436):19-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb01623.x>
170. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3: CD000504. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000504.pub4>
171. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12): CD001970. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001970.pub5>
172. Bozkurt O, Alyamac Dizdar E, Bidev D, Sari FN, Uras N, Oguz SS. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight \leq 1250 g: a prospective randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(2):341-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1716723>
173. Salas AA, Li P, Parks K, Lal CV, Martin CR, Carlo WA. Early progressive feeding in extremely preterm infants: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(3):365-70. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy012>
174. Salas AA, Li P, Parks K, Lal CV, Martin C, Carlo WA. Can early progressive feeding increase the number of days alive on full enteral feeding in extremely preterm infants? *J Invest Med.* 2018;66(2):559.
175. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8): CD001241. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001241.pub7>
176. Dorling J, Abbott J, Berrington J, Bosiak B, Bowler U, Boyle E, et al. Controlled Trial of Two Incremental Milk Feeding Rates in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1434-43. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1816654>
177. Cavell B. Gastric emptying in infants fed human milk or infant formula. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70(5):639-41.
178. Ewer AK, Durbin GM, Morgan ME, Booth IW. Gastric emptying in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;71(1): F24-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/fn.71.1.f24>
179. Perrella SL, Hepworth AR, Gridneva Z, Simmer KN, Hartmann PE, Geddes DT. Gastric Emptying and Curding of Pasteurized Donor Human Milk and Mother's Own Milk in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):125-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000776>
180. Yigit S, Akgoz A, Memisoglu A, Akata D, Ziegler EE. Breast milk fortification: effect on gastric emptying. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(11):843-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767050802287176>
181. Riskin A, Cohen K, Kugelman A, Toropine A, Said W, Bader D. The Impact of Routine Evaluation of Gastric Residual Volumes on the Time to Achieve Full Enteral Feeding in Preterm Infants. *J Pediatr.* 2017;189:128-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.054>
182. Abiramalatha T, Thanigainathan S, Ninan B. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7): CD012937. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012937.pub2>
183. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LA, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(1): F56-61. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2010.204123>
184. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutritionbased approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):489-97. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607113487926>
185. de Waard M, Li Y, Zhu Y, Ayede AI, Berrington J, Bloomfield FH, et al. Time to Full Enteral Feeding for Very Low-BirthWeight Infants Varies Markedly Among Hospitals Worldwide But May Not Be Associated With Incidence of Necrotizing Enterocolitis: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(5):658-67. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1466>
186. Späth C, Zamir I, Sjöström ES, Domellöf M. Use of Concentrated Parenteral Nutrition Solutions Is Associated With Improved Nutrient Intakes and Postnatal Growth in Very LowBirth-Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(2):327-36. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1522>
187. Adamkin DH. Early aggressive nutrition: parenteral amino acids and minimal enteral nutrition for extremely low birth weight (<1000 g) infants. *Minerva Pediatr.* 2007;59(4):369-77.
188. Miller M, Donda K, Bhutada A, Rastogi D, Rastogi S. Transitioning Preterm Infants From Parenteral Nutrition: A Comparison of 2 Protocols. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(8):1371-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607116664560>
189. Brennan AM, Kiely ME, Fenton S, Murphy BP. Standardized Parenteral Nutrition for the Transition Phase in Preterm Infants: A Bag That Fits. *Nutrients.* 2018;10(2):170. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10020170>
190. Moltu SJ, Blakstad EW, Strømme K, Almaas AN, Nakstad B, Rønnestad A, et al. Enhanced feeding and diminished postnatal growth failure in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(3):344-51. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000220>
191. Roggero P, Gianni ML, Orsi A, Amato O, Piemontese P, Liotto N, et al. Implementation of nutritional strategies decreases postnatal growth restriction in preterm infants. *PLoS One.* 2012;7(12): e51166. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051166>
192. Butler TJ, Szekely LJ, Grow JL. A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality. *J Perinatol.* 2013;33(11):851-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2013.66>
193. Loomis T, Byham-Gray L, Ziegler J, Parrott JS. Impact of standardized feeding guidelines on enteral nutrition administration, growth outcomes, metabolic bone disease, and cholestasis in the NICU. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):93-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000314>
194. Jaderchler SR, Dail J, Malkar MB, McClelland R, Kelleher K, Nelin L. Impact of Process Optimization and Quality Improvement Measures on Neonatal Feeding Outcomes at an All-Referral Neonatal Intensive Care Unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(5):646-55. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607115571667>

195. Belling-Dierks F, Glaser K, Wirbelauer J, Rucker V, Friauff E. Does rapid enteral feeding increase intestinal morbidity in very low birth weight infants? A retrospective analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(22):2690-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1261284>
196. Johnson MJ, Leaf AA, Pearson F, Clark HW, Dimitrov BD, Pope C, et al. Successfully implementing and embedding guidelines to improve the nutrition and growth of preterm infants in neonatal intensive care: a prospective interventional study. *BMJ Open.* 2017;7(12): e017727. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017727>
197. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients.* 2015;7(1):423-42. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7010423>
198. Barrett CE, Thornton K, Boateng B. A retrospective review of the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates before and after the establishment of feeding guidelines. *J Invest Med.* 2011;59(2):450-1.
199. Stocks J. Effect of nasogastric tubes on nasal resistance during infancy. *Arch Dis Child.* 1980;55(1):17-21. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.55.1.17>
200. Purcell M. Response in the newborn to raised upper airway resistance. *Arch Dis Child.* 1976;51(8):602-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.51.8.602>
201. Tonkin SL, Partridge J, Beach D, Whitney S. The pharyngeal effect of partial nasal obstruction. *Pediatrics.* 1979;63(2):261-71.
202. Watson J, McGuire W. Nasal versus oral route for placing feeding tubes in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(2): CD003952. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003952.pub3>
203. Lagercrantz H, Edwards D, Henderson-Smart D, Hertzberg T, Jeffery H. Autonomic reflexes in preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79(8-9):721-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1990.tb11546.x>
204. Ducrocq J, Cardot V, Tourneux P, Chardon K, Telliez F, Libert JP, et al. Use of the oculocardiac reflex to assess vagal reactivity during quiet sleep in neonates. *J Sleep Res.* 2006;15(2):167-73. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00511.x>
205. de Boer JC, Smit BJ, Mainous RO. Nasogastric tube position and intragastric air collection in a neonatal intensive care population. *Adv Neonatal Care.* 2009;9(6):293-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/anc.0b013e3181c1fc2f>
206. Quandt D, Schraner T, Ulrich Bucher H, Arlettaz Mieth R. Malposition of feeding tubes in neonates: is it an issue? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(5):608-11. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31818c52a8>
207. Arens R, Reichman B. Grooved palate associated with prolonged use of orogastric feeding tubes in premature infants. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992;50(1):64-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(92\)90199-a](https://doi.org/10.1016/0278-2391(92)90199-a)
208. Aynsley-Green A, Adrian TE, Bloom SR. Feeding and the development of enteroinsular hormone secretion in the preterm infant: effects of continuous gastric infusions of human milk compared with intermittent boluses. *Acta Paediatr Scand.* 1982;71(3):379-83. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1982.tb09438.x>
209. Razak A. Two-Hourly versus Three-Hourly Feeding in Very Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* 2020;37(9):898-906. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691767>
210. Bozzetti V, Paterlini G, De Lorenzo P, Gazzolo D, Valsecchi MG, Tagliabue PE. Impact of Continuous vs Bolus Feeding on Splanchnic Perfusion in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Trial. *J Pediatr.* 2016;176:86-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.031>
211. Grant J, Denne SC. Effect of intermittent versus continuous enteral feeding on energy expenditure in premature infants. *J Pediatr.* 1991;118(6):928-32. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82213-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82213-9)
212. Wang Y, Zhu W, Luo B-R. Continuous feeding versus intermittent bolus feeding for premature infants with low birth weight: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(5):775-83. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0522-x>
213. Castro M, Asbury M, Shama S, Stone D, Yoon EW, O'Connor DL, et al. Energy and Fat Intake for Preterm Infants Fed Donor Milk Is Significantly Impacted by Enteral Feeding Method. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(1):162-5. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1430>
214. Martini S, Aceti A, Furini M, Munarini A, La Riccia C, Mantovani V, et al. Effect of Different Tube Feeding Methods on the Delivery of Docosahexaenoic and Arachidonic Acid: An In Vitro Pilot Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(4):550-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1448>
215. Dollberg S, Kuint J, Mazkereth R, Mimouni FB. Feeding tolerance in preterm infants: randomized trial of bolus and continuous feeding. *J Am Coll Nutr.* 2000;19(6):797-800. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2000.10718080>
216. Corvaglia L, Martini S, Aceti A, Capretti MG, Galletti S, Faldella G. Cardiorespiratory events with bolus versus continuous enteral feeding in healthy preterm infants. *J Pediatr.* 2014;165(6):1255-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.043>
217. Akintorin SM, Kamat M, Pildes RS, Kling P, Andes S, Hill J, et al. A prospective randomized trial of feeding methods in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1997;100(4): E4. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.100.4.e4>
218. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, Smith EO, Heitkemper MM. Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics.* 1999;103(2):434-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.103.2.434>
219. Toce SS, Keenan WJ, Homan SM. Enteral feeding in very-low-birth-weight infants. A comparison of two nasogastric methods. *Am J Dis Child.* 1987;141(4):439-44. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1987.04460040097025>
220. Lau C. Development of Suck and Swallow Mechanisms in Infants. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(5 Suppl):7-14. DOI: <https://doi.org/10.1159/000381361>
221. Gewolb IH, Vice FL. Abnormalities in the coordination of respiration and swallow in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(7):595-9. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0012162206001241>
222. Hanin M, Nuthakki S, Malkar MB, Jadcherla SR. Safety and Efficacy of Oral Feeding in Infants with BPD on Nasal CPAP. *Dysphagia.* 2015;30(2):121-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00455-014-9586-x>
223. Dalglish SR, Kostecy LL, Blachly N. Eating in «SINC»: Safe Individualized Nipple-Feeding Competence, a Quality Improvement Project to Explore Infant-Driven Oral Feeding for Very Premature Infants Requiring Noninvasive Respiratory Support. *Neonatal Netw.* 2016;35(4):217-7. DOI: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.35.4.217>
224. Leibel SL, Castro M, McBride T, Hassall K, Sarmiento K, Ye XY, et al. Comparison of Continuous positive airway pressure versus High flow nasal cannula for Oral feeding Preterm infants (CHOMP): randomized pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;35(5):951-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1735339>

225. Ferrara L, Bidiwala A, Sher I, Pirzada M, Barlev D, Islam S, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on the pharyngeal swallow in neonates. *J Perinatol.* 2017;37(4):398-403. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2016.229>
226. Watson J, McGuire W. Responsive versus scheduled feeding for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD005255. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005255.pub4>
227. Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10): CD001071. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001071.pub3>
228. Fucile S, McFarland DH, Gisel EG, Lau C. Oral and nonoral sensorimotor interventions facilitate suck-swallow-respiration functions and their coordination in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88(6):345-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.09.007>
229. Rustam LB, Masri S, Atallah N, Tamim H, Charafeddine L. Sensorimotor therapy and time to full oral feeding in < 33 weeks infants. *Early Hum Dev.* 2016;99:1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.04.007>
230. McKechnie AC, Eglash A. Nipple shields: a review of the literature. *Breastfeed Med.* 2010;5(6):309-14. DOI: <https://doi.org/10.1089/bfm.2010.0003>
231. Chow S, Chow R, Popovic M, Lam H, Merrick J, Ventegodt S, et al. The Use of Nipple Shields: A Review. *Front Public Health.* 2015;3:236. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00236>
232. Maastrup R, Walloe S, Kronborg H. Nipple shield use in preterm infants: Prevalence, motives for use and association with exclusive breastfeeding—Results from a national cohort study. *PLoS One.* 2019;14(9): e0222811. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222811>
233. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines.* World Review of Nutrition and Dietetics. Vol. 110. Karger; 2014. 326 p. Poindexter B. Approaches to Growth Faltering. p.228-238.
234. Lane RH. Fetal programming, epigenetics, and adult onset disease. *Clin Perinatol.* 2014;41(4):815-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.08.006>
235. Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Göttler S, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatric research.* 2016;79(6):870-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.15>
236. Landau-Crangle E, Rochow N, Fenton TR, Liu K, Ali A, So HY, et al. Individualized Postnatal Growth Trajectories for Preterm Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(6):1084-92. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1138>
237. Asbury MR, Unger S, Kiss A, Ng DVY, Luk Y, Bando N, et al. Optimizing the growth of very-low-birth-weight infants requires targeting both nutritional and nonnutritional modifiable factors specific to stage of hospitalization. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(6):1384-94. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz227>
238. Molony CL, Hiscock R, Kaufman J, Keenan E, Hastie R, Brownfoot FC. Growth trajectory of preterm small-for-gestational-age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):8400-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1974835>
239. Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, Corvaglia L, Montirosso R, Picaud JC, et al. XII. Human Milk in Feeding Premature Infants: Consensus Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1 Suppl): S16-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000471460.08792.4d>
240. Rochow N, Landau-Crangle E, So HY, Pelc A, Fusch G, Däbritz J, et al. Z-score differences based on cross-sectional growth charts do not reflect the growth rate of very low birth weight infants. *PLoS One.* 2019;14(5): e0216048. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216048>
241. Toftlund LH, Halken S, Agertoft L, Zachariassen G. Catch-Up Growth, Rapid Weight Growth, and Continuous Growth from Birth to 6 Years of Age in Very-Preterm-Born Children. *Neonatology.* 2018;114(4):285-93. DOI: <https://doi.org/10.1159/000489675>
242. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9): CD011921. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011921.pub2>
243. Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(8):1122-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0552-4>
244. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7): CD002971. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002971.pub5>
245. Silano M, Milani GP, Fattore G, Agostoni C. Donor human milk and risk of surgical necrotizing enterocolitis: A meta-analysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2019;38(3):1061-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.03.004>
246. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes MT, et al. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr.* 2014;168(11):1054-62. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1360>
247. Omarsdottir S, Casper C, Navér L, Legnevall L, Gustafsson F, Grillner L, et al. Cytomegalovirus infection and neonatal outcome in extremely preterm infants after freezing of maternal milk. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(5):482-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000619>
248. Kurath S, Halwachs-Baumann G, Müller W, Resch B. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(8):1172-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03140.x>
249. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics.* 2013;131(6): e1937-45. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0076>
250. Stark A, Cantrell S, Greenberg RG, Permar SR, Weimer KED. Long-term Outcomes after Postnatal Cytomegalovirus Infection in Low Birthweight Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(6):571-81. DOI: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003072>
251. Gunkel J, de Vries LS, Jongmans M, Koopman-Esseboom C, van Haastert IC, Eijssermans MCJ, et al. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2018; 141(2): e20170635. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0635>
252. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2014;133(3): e609-15. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2217>
253. Cossey V, Vanhole C, Eerdeken A, Rayyan M, Fieuids S, Schuermans A. Pasteurization of mother's own milk for preterm infants does not reduce the incidence of late-onset sepsis. *Neonatology.* 2013;103(3):170-6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000345419>
254. De Curtis M, Candusso M, Pieltain C, Rigo J. Effect of fortification on the osmolality of human milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(2): F141-3. DOI: <https://doi.org/10.1136/fn.81.2.f141>

255. Commentary on breast-feeding and infant formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatrics*. 1976;57(2):278-85.
256. Ellis ZM, Tan HSG, Embleton ND, Sangild PT, van Elburg RM. Milk feed osmolality and adverse events in newborn infants and animals: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(3): F333-40. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315946>
257. Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2): F166-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2011.300492>
258. Agarwal R, Singal A, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Effect of fortification with human milk fortifier (HMF) and other fortifying agents on the osmolality of preterm breast milk. *Indian Pediatr*. 2004;41(1):63-7.
259. Kreins N, Buffin R, Michel-Molnar D, Chambon V, Pradat P, Picaud JC. Individualized Fortification Influences the Osmolality of Human Milk. *Front Pediatr*. 2018;6:322. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00322>
260. Kreissl A, Zwiauer V, Repa A, Binder C, Haninger N, Jilma B, et al. Effect of fortifiers and additional protein on the osmolality of human milk: is it still safe for the premature infant? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):432-47. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3182a208c7>
261. Sauret A, Andro-Garçon MC, Chauvel J, Ligneul A, Dupas P, Fressange-Mazda C, et al. Osmolality of a fortified human preterm milk: The effect of fortifier dosage, gestational age, lactation stage, and hospital practices. *Arch Pediatr*. 2018;25(7):411-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.08.006>
262. Choi A, Fusch G, Rochow N, Fusch C. Target Fortification of Breast Milk: Predicting the Final Osmolality of the Feeds. *PLoS One*. 2016;11(2): e0148941. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148941>
263. Srinivasan L, Bokinić R, King C, Weaver G, Edwards AD. Increased osmolality of breast milk with therapeutic additives. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(6): F514-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2003.037192>
264. Sievers E, Santer R, Oldigs H-D, Haase S, Schleyerbach U, Schaub J. Gastrointestinal passage time in preterm infants. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995;143(Suppl 2): S76-80.
265. Picaud JC, Rigo J, Normand S, Lapillonne A, Reygrobellet B, Claris O, et al. Nutritional efficacy of preterm formula with a partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(5):555-61. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005176-200105000-00012>
266. Mihatsch WA, Hogel J, Pohlandt F. Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2001;90(2):196-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/080352501300049442>
267. Mihatsch WA, Franz AR, Högel J, Pohlandt F. Hydrolyzed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002;110(6):1199-203. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.110.6.1199>
268. Cooke R, Embleton N, Rigo J, Carrie A, Haschke F, Ziegler E. High protein pre-term infant formula: effect on nutrient balance, metabolic status and growth. *Pediatr Res*. 2006;59(2):265-70. DOI: <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000196376.99101.34>
269. Florendo KN, Bellflower B, van Zwol A, Cooke RJ. Growth in preterm infants fed either a partially hydrolyzed whey or an intact casein/whey preterm infant formula. *J Perinatol*. 2009;29(2):106-11. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2008.124>
270. He W, Pan JH. Clinical effect of extensively hydrolyzed formula in preterm infants: an analysis of 327 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017;19(8):856-60. DOI: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2017.08.003>
271. Yu MX, Zhuang SQ, Wang DH, Zhou XY, Liu XH, Shi LP, et al. Effects of extensively hydrolyzed protein formula on feeding and growth in preterm infants: a multicenter controlled clinical study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014;16(7):684-90.
272. Li XM, Jiang J, Wu Y, Li XL, Chen GX. Effect of different feeding initiation formulas on very low birth weight infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019;21(8):777-82. DOI: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2019.08.008>
273. Ng DHC, Klassen J, Embleton ND, McGuire W. Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10): CD012412. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012412.pub2>
274. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr*. 2015;6(4):461-73. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.115.008433>
275. Caudill MA, Strupp BJ, Muscalu L, Nevins JEH, Canfield RL. Maternal choline supplementation during the third trimester of pregnancy improves infant information processing speed: a randomized, double-blind, controlled feeding study. *FASEB J*. 2018;32(4):2172-80. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201700692rr>
276. Bernhard W, Lange R, Graepler-Mainka U, Engel C, Machann J, Hund V, et al. Choline Supplementation in Cystic Fibrosis-The Metabolic and Clinical Impact. *Nutrients*. 2019;11(3):656. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11030656>
277. Andrew MJ, Parr JR, Montague-Johnson C, Laler K, Qi C, Baker B, et al. Nutritional intervention and neurodevelopmental outcome in infants with suspected cerebral palsy: the Dolphin infant double-blind randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(9):906-13. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13586>
278. Brown JV, Lin L, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6): CD000343. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000343.pub4>
279. Alyahya W, Simpson J, Garcia AL, Mactier H, Edwards CA. Early versus Delayed Fortification of Human Milk in Preterm Infants: A Systematic Review. *Neonatology*. 2020;117(1):24-32. DOI: <https://doi.org/10.1159/000501279>
280. Rochow N, Fusch G, Zapanta B, Ali A, Barui S, Fusch C. Target fortification of breast milk: how often should milk analysis be done? *Nutrients*. 2015;7(4):2297-310. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7042297>
281. Morlacchi L, Mallardi D, Gianni ML, Roggero P, Amato O, Piemontese P, et al. Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study. *J Transl Med*. 2016;14(1):195. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0957-y>
282. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr*. 2019;7:76. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00076>
283. Fabrizio V, Trzaski JM, Brownell EA, Esposito P, Lainwala S, Lussier MM, et al. Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11: CD013465.

Контактна інформація:

Кончаковська Тетяна Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри неонатології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика (м.Київ, Україна)

e-mail: tetiana.konchakovska@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1851-7695>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5195-2018>

Шунько Єлізавета Євгенівна – доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м.Київ, Україна)

e-mail: dr_shunko@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-2549>

Researcher ID (Web of Science): <http://www.researcherid.com/rid/V-1233-2017>

Author ID (Scopus): <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215353103>

Contact Information:

Tetiana Konchakovska – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neonatology, Shupyk National University of Health Care (Kyiv, Ukraine)

e-mail: tetiana.konchakovska@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1851-7695>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5195-2018>

Elizabeth Shunko – MD, Professor, Honored Worker of Science of Ukraine, Head of the Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupik (Kyiv, Ukraine)

e-mail: dr_shunko@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-2549>

Researcher ID (Web of Science): <http://www.researcherid.com/rid/V-1233-2017>

Author ID (Scopus): <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215353103>



Надійшло до редакції 27.07.2024 р.
Підписано до друку 15.09.2024 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 надрядковий цифровий індекс: ¹.**

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс¹

Наприклад:

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.²

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньо текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".^{1(c23)}

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

Наприклад:

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies ^{1,5-7} have suggested that...

Упорядкування списку використаних джерел

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначити скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англійські: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>²¹
- україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf

	СХЕМА	ПРИКЛАД
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, 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 PISLIADIIEIU [DYSERTATSIIA]. CHERNIVTSI: CHERNIV. NATS. UN-T; 2014. 68 s.
Автореферат чи дисертація (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/analitychni-ta-statystychni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал. або Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	<p>Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД.</p> <p>або</p> <p>Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.</p>	<p>Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA</p> <p>Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/3721_0</p> <p>Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp</p> <p>Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/</p>
Електронний ресурс (веб-сайт)	<p>Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL</p>	<p>Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/</p> <p>Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.uran.ua/</p>
Урядові та технічні звіти (друк)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.</p>	<p>Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report № 4.</p> <p>Нелін ЄН. Високочастотні резонансно-тунельні 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 halofofitiv 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.slovyk.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted

to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Yuliya Hodovanets, MD, Professor
Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
Bukovinian State Medical University
2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Contact phone: +38 (050) 6189959

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.



Коректор літературного тексту – Стахова Т. С.
Редагування бібліографічних посилань – 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 15.12.2024 р.

Формат 64X90/9.

Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.

Друк офсетний. Ум-друк. арк. 30,4 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